Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DA DOENÇA CORONÁRIA ESTÁVEL - MAIS FISIOLÓGICO, MENOS INVASIVO

EVOLUTION OF TREATMENT FOR STABLE CORONARY ARTERY DISEASE – MORE PHYSIOLOGICAL, LESS INVASIVE

Carolina Stoll[1]
André Bernardi[1]
Antonio Carlos Palandri Chagas[2]
José Rocha Faria Neto[1]

1. Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Paraná, PR, Brasil.
2. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Correspondência:
Jose Rocha Faria Neto
Av. Getulio Vargas 2932, Curitiba, PR, Brasil. 80.240-040
jose.faria@pucpr.br

Recebido em 03/02/2018,
Aceito em 25/02/2018

RESUMO

Ao longo das décadas, alguns conceitos mudaram radicalmente a respeito do tratamento clínico da doença arterial coronariana (DAC). Inicialmente focado na redução dos sintomas isquêmicos, hoje a otimização da terapêutica clínica é fundamental para a redução de eventos cardiovasculares. No mesmo período, houve um grande desenvolvimento das técnicas de revascularização. A angioplastia coronária tornou-se uma das intervenções terapêuticas mais frequentemente realizadas e as técnicas de revascularização miocárdica vêm sendo objeto de mais ensaios clínicos randomizados, do que qualquer outra intervenção em Medicina. Ainda mais, várias modalidades de imagem invasivas e não invasivas foram desenvolvidas, permitindo estudar com maior precisão a doença arterial coronariana, reconhecer novos marcadores prognóstico, avaliar mais claramente os pacientes e indicar mais acertadamente o tratamento.

Descritores: Doenças coronárias; Tratamento; Revascularização miocárdica.

ABSTRACT

Some concepts regarding the clinical management of coronary artery disease (CAD) have radically changed over the past decades. Initially focused on improving ischemic symptoms, today, optimal medical therapy is fundamental for reducing cardiovascular events. In the same time frame, there has been an immense development in revascularization treatment. Coronary angioplasty has become one of the most frequently performed therapeutic interventions, and myocardial revascularization techniques have been the subject of more randomized clinical trials than any other intervention in medicine. Furthermore, several invasive and non-invasive imaging modalities have been developed, enabling more accurate study of coronary artery disease, recognition of prognostic markers, clearer patient evaluation, and earlier treatment indications.

Keywords: *Coronary disease; Treatment; Myocardial revascularization.*

Nas últimas décadas, a cardiologia assistiu a grandes avanços no tratamento intervencionista da doença arterial coronariana (DAC). Os primeiros procedimentos de cirurgia de revascularização miocárdica foram realizados há pouco mais de 50 anos, e no ano de 2017 comemoramos 40 anos da primeira angioplastia coronária, realizada em 1977 pelo Dr. Gruentzig.[1] Desde então, as duas técnicas de revascularização, cirúrgica e percutânea, passaram por avanços significativos, como o uso de enxertos arteriais na cirurgia de revascularização e o advento dos *stents*. Neste período, a angioplastia coronária tornou-se uma das intervenções terapêuticas mais frequentemente realizadas, e as técnicas de revascularização miocárdica vêm sendo objeto de mais ensaios clínicos randomizados do que qualquer outra intervenção em Medicina.[2]

Ao mesmo tempo, a evolução da terapêutica farmacológica revolucionou a abordagem da doença arterial coronariana. O chamado tratamento clínico otimizado (TCO), que se refere não apenas ao uso de medicamentos, mas também a modificações de estilo de vida que reduzem o risco de eventos cardiovasculares, é a base do cuidado destes pacientes.[3]

TRATAMENTO CLÍNICO OTIMIZADO: FOCANDO NA FISIOPATOLOGIA PARA REDUÇÃO DE EVENTOS

Ao longo das décadas, alguns conceitos mudaram radicalmente a respeito do tratamento clínico da DAC. Embora inicialmente focado na redução dos sintomas isquêmicos, hoje a otimização da terapêutica clínica é fundamental para redução de eventos cardiovasculares, utilizando drogas com ação sobre os diversos mecanismos envolvidos nos eventos aterotrombóticos. A terapêutica otimizada é recomendada para todos os pacientes com DAC e é a estratégia de tratamento inicial sugerida para pacientes com DAC estável.[4] Embora com alguma divergência entre os estudos clínicos,

considera-se que a terapêutica otimizada deva conter, além de medicação anti-isquêmica para controle de sintomas, um agente antiplaquetário, estatina, um inibidor da ECA (ou bloqueador de receptor da angiotensina) e beta-bloqueador.

Apesar das reduções estatisticamente significativas e clinicamente importantes na morbimortalidade, a literatura mostra que o tratamento clínico na prevenção secundária da DAC continua sendo subutilizado. O registro internacional REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*), com 37.154 pacientes portadores de doença aterosclerótica, mostrou que apenas metade destes estava sob tratamento clínico otimizado (46,7% na avaliação de base e 48,2% na avaliação de um ano).[5] Em países de mais baixa renda, o uso de drogas preconizadas na prevenção secundária é ainda mais baixo, com menos de 10% dos pacientes tomando, por exemplo, estatina.[6]

Uma análise *post hoc* do estudo SYNTAX constatou que apenas um terço dos pacientes estava recebendo tratamento clínico otimizado (TCO) na consulta de seguimento de cinco anos, definido como combinação de pelo menos um antiplaquetário com estatina, betabloqeuador e iECA/BRA).[7] Neste estudo, a falta de tratamento clínico otimizado foi associada com maior mortalidade e desfecho combinado de morte, IAM e AVE no seguimento de cinco anos. O efeito do tratamento com tratamento clínico otimizado (redução relativa de 36% na mortalidade com TCO *versus* não TCO) foi maior do que o efeito do tratamento da estratégia de revascularização (redução relativa de 26% na mortalidade com revascularização miocárdica versus intervenção coronária percutânea), provavelmente exercendo seus efeitos benéficos ao reduzir a progressão da doença coronariana e a propensão a novas rupturas de placas em segmentos coronários não abordados ou revascularizados. Isso reforça a importância do uso de tratamento clínico otimizado na DAC e a necessidade de intervenções específicas para otimizar sua prescrição na prática clínica e também a adesão dos pacientes.

Alguns pacientes irão apresentar um evento adverso mesmo sendo tratados de forma ótima. Ao longo de cinco anos, 21,2% dos pacientes tratados com estatina apresentaram um evento cardiovascular maior em metanálise de cerca de 29.000 pacientes com DCV de 14 estudos randomizados que compararam estatina versus placebo.[8] Os fatores associados ao risco residual de um evento foram explorados entre 9251 pacientes com doença coronária e LDL-C $<$130 mg/dL tratados com atorvastatina no estudo TNT. Nas análises multivariadas, idade avançada, índice de massa corporal elevado, gênero masculino, hipertensão, diabetes, apolipoproteína B basal e ureia foram significativos.[9] Esses achados destacam a relevância de se tratar agressivamente todos os fatores de risco modificáveis em pacientes com DAC estabelecida. Análise de dados de pacientes diabéticos nos estudos COURAGE, BARI-2D e FREEDOM encontrou que apenas 8% dos pacientes do FREEDOM, 18% do COURAGE e 23% do BARI-2D atingiram os alvos de controle de pressão arterial, colesterol, glicemia e cessação do tabagismo.[10]

A terapêutica anti-isquêmica

A terapia antianginosa baseia-se na utilização de fármacos anti-isquêmicos em monoterapia ou em associação. Os betabloqueadores (BB) são a terapia de primeira linha para reduzir os episódios de angina e melhorar a tolerância ao exercício, por também terem demonstrado redução de mortalidade em alguns subgrupos de pacientes com DAC.[11] Os nitratos também são utilizados no alívio do sintoma anginoso, apensar de não existir evidência de diminuição de mortalidade com seu uso. Alguns efeitos deletérios ao uso crônico de nitrato de ação prolongada são descritos, como piora da disfunção endotelial por ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de aumento da produção de endotelina, da produção de superóxido e da atividade da fosfodiesterase.[12] Entretanto, o impacto clínico destas alterações permanece desconhecido.

Os bloqueadores de canal de cálcio (BCC) são medicamentos essencialmente vasodilatadores, que também não tiveram demonstrados benefícios na redução de eventos cardiovasculares, estando indicados especialmente em casos de contraindicação aos betabloqueadores e na angina variante ou vasoespástica (Prinzmetal).[11] Estas três classes permanecem como as drogas de eleição para redução de sintomas anginosos, mas drogas com mecanismos distintos de ação, como a trimetazidina e ranolazina, podem também auxiliar no tratamento de pacientes mais refratários. Importante ressaltar que, na DAC crônica estável, o uso destas medicações anti-isquêmicas não está associado à redução de mortalidade cardiovascular.

O gerenciamento ótimo de pacientes com angina estável requer obviamente mais do que a terapia antianginosa. Os tratamentos que reduzem a incidência de eventos cardiovasculares devem ser iniciados prontamente. Isto inclui não só o tratamento medicamentoso, mas também intervenções dietéticas e de estilo de vida. Estas terapêuticas, medicamentosas ou não, visam reduzir a progressão da placa, estabilizar a placa, reduzir a inflamação e prevenir a trombose caso ocorra ruptura ou erosão da placa. Os medicamentos que reduzem a morte ou eventos cardiovasculares em pacientes com DAC incluem antiplaquetários, estatinas, Inibidores do sistema renina angiotensina e betabloqueadores. Todos esses agentes demonstraram melhorar os desfechos clínicos e são recomendados como terapia de prevenção secundária em pacientes com evidência clínica de DAC.

Agentes hipolipemiantes

As estatinas são o pilar da terapêutica para redução do risco cardiovascular no paciente com DAC. Grandes estudos randomizados demonstraram benefício da terapia com estatinas em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ao longo de amplo espectro de níveis basais de LDL colesterol (LDLc). Reduções estatisticamente significativas e clinicamente importantes nas taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e morte CV foram demonstradas em mais de 130.000 pacientes randomizados para estatina *versus* placebo e mais de 40.000 pacientes randomizados para tratamento intensivo versus doses usuais de estatina, com redução de 10% da mortalidade por todas as causas para cada 40mg/dL de redução do LDLc.[13] A redução nos eventos cardiovasculares maiores com o uso de estatinas é diretamente proporcional à redução absoluta do LDLc.[14,15] Nestes estudos, quanto mais baixo o valor do LDL melhor e não parece haver um limite abaixo do qual não há benefício incremental. Em todos os

26 ensaios, a mortalidade por todas as causas foi reduzida em 10% por 1 • 0 mmol/L de redução LDL (RR 0 • 90, IC 95% 0 • 87-0 • 93; p <0 • 0001)

Apesar disto, permanece a discussão se o tratamento com estatina deve procurar atingir um nível específico de LDL ou se basear na potência da terapêutica. Enquanto algumas diretrizes recomendam o alcance de metas específicas de LDL, seja em valores absolutos ou em percentual de redução,[4] outras indicam o uso de doses baseadas em evidência de estatinas de alta potência, independentemente do valor basal de LDL do paciente.[16]

No que diz respeito às outras terapias hipolipemiantes, apenas ezetimiba e inibidores da PCSK9 (evolocumabe) reduziram desfechos cardiovasculares[17-19] mas, em ambos os casos, em pacientes de alto risco cardiovascular já em uso de estatina. Portanto, o uso destas medicações deve ser realizado em associação à estatina para redução do risco nestas populações.

Terapia antiplaquetária

O ácido acetilsalicílico (AAS) continua a ser o principal item da prevenção farmacológica da trombose arterial, reduzindo o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular em pacientes com uma ampla gama de manifestações de doenças cardiovasculares. Os benefícios do AAS em prevenção secundária foram demonstrados por metanálises que incluíram dados de mais de 135.000 pacientes de 195 ensaios randomizados.[20] A terapia antiplaquetária reduziu significativamente o risco relativo de eventos vasculares (IAM não fatal, AVE não fatal e morte cardiovascular) em aproximadamente 22%. Não houve diferenças na eficácia ou segurança entre doses de 75 a 150 mg/dia (aspirina de baixa dose) e de 160 a 325 mg/dia.

Em pacientes com DAC, é recomendada terapia a longo prazo com AAS. O clopidogrel pode ser usado como alternativa nos pacientes que não podem tomar AAS e naqueles com história de sangramento gastrointestinal.[21] Já a terapia antiplaquetária dupla (DAPT), associando-se um inibidor do receptor P2Y12 ao AAS, é recomendada no subgrupo de pacientes pós síndrome coronariana aguda ou pós intervenção coronariana percutânea (ICP) com implante de *stent*, por ser um tratamento altamente eficaz na prevenção da trombose de *stent*. É uma das intervenções terapêuticas mais intensamente investigadas na Cardiologia, com mais de 35 estudos clínicos randomizados e inclusão de mais de 225.000 pacientes.[22]

O tratamento com DAPT estendida, além de um ano após a ICP ou o IAM, também pode ser prescrito, exercendo a maior parte do seu benefício através da redução da taxa de IAM espontâneo (não relacionado ao *stent*), entretanto está associado a aumento do risco de sangramento. Como os benefícios da DAPT parecem dependentes da história cardiovascular prévia (síndrome coronariana aguda *versus* DAC estável), pode se provar útil uma abordagem individualizada, adaptando-se a duração de DAPT de acordo com a avaliação do risco isquêmico e do risco de sangramento de cada paciente, através do uso de escores especificamente concebidos para este fim.[22]

Outros agentes antiplaquetários que tiveram demonstrado benefício na redução do risco em prevenção secundária foram o prasugrel e o ticagrelor. Seu benefício anti-isquêmico, em comparação com o clopidogrel, é maior precocemente após uma síndrome coronária aguda (SCA), enquanto o risco de sangramento importante devido ao seu efeito antiplaquetário mais potente ocorre durante o tratamento crônico. No estudo TRITON-TIMI 38, que estabeleceu a superioridade do prasugrel em relação ao clopidogrel, os agentes foram administrados somente após a angiografia coronária e, por este motivo, não se recomenda a administração do prasugrel antes da mesma.[23] Para os pacientes em que haja preocupação sobre a possibildiade de cirurgia de revascularização miocárdica precoce, a administração do bloqueador do receptor P2Y12 pode ser adiada até que se conheça a anatomia coronária, recomendando-se ticagrelor ou prasugrel nestes casos.

No cenário de síndromes coronarianas agudas avaliado no estudo PLATO, o ticagrelor, um inibidor do receptor plaquetário P2Y12, já havia sido superior a clopidogrel quando em adição à aspirina na redução de desfechos cardiovasculares.[24] Entretanto, seu papel na prevenção secundária a longo prazo não estava estabelecido. No estudo PEGASUS, 21.162 pacientes que tiveram infarto do miocárdio de um a três anos antes do início do estudo foram randomizados para receber, além de aspirina, ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia (a mesma dose preconizada no pós-IAM), ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia ou placebo. A redução do risco foi semelhante com ambas as doses (cerca de 15%) em comparação a placebo, assim como foi o aumento no risco de sangramento maior.[25] Este estudo justificou a liberação de ticagrelor 60mg nos EUA para redução do risco na prevenção secundária de indivíduos com IAM prévio. Mais recentemente, a rivaroxabana, um inibidor do Fator Xa, demonstrou benefício na redução de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença aterosclerótica estável quando associada à aspirina em comparação a placebo.[26] A dose utilizada, 2,5 mg duas vezes ao dia, é inferior à dose habitualmente usada na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos.

Além de aspirina e clopidogrel, outras drogas com ação antiplaquetária ou antitrombótica mostraram eficácia na redução do risco cardiovascular, mas ainda não estão aprovadas no Brasil para essa finalidade. O vorapaxar é um agente antiplaquetário que impede a ativação plaquetária pela trombina, com ação no receptor PAR-1. No estudo TRA 2P–TIMI 50, 26.449 pacientes em prevenção secundária (quase 80% com doença coronariana), foram randomizados para receber vorapaxar ou placebo, em adição à terapêutica habitual, incluindo dupla antiagregação plaquetária com aspirina e um tienopiridínico quando cabível. Embora com aumento na incidência de sangramento intracraniano, o uso de vorapaxar esteve associado a uma redução de 13% na incidência do desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou isquemia recorrente, levando a revascularização coronária urgente.[27]

Inibidores do sistema renina angiotensina

inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) reduzem a mortalidade total, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca em subgrupos específicos de pacientes, incluindo aqueles com insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio prévio, diabéticos e portadores de doença renal com proteinúria.[21]

O estudo HOPE foi o primeiro a demonstrar de maneira consistente que um iECA pode reduzir o risco cardiovascular mesmo na ausência de insuficiência cardíaca e disfunção ventricular esquerda. Neste estudo de 9.541 pacientes, sendo que quase 80% com doença coronariana crônica, o uso de ramipril esteve associado à redução de 22% no risco de morte cardiovascular, IAM e AVC.[28] No estudo ONTARGET, a telmisartana, um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), foi avaliada no mesmo cenário de população de alto risco (75% com doença coronariana estabelecida), em comparação e em adição ao ramipril.[29] A redução de risco obtida foi semelhante à obtida com ramipril, mas a combinação de ambas não trouxe redução de risco adicional, com aumento na incidência de eventos adversos.

Embora os dois estudos anteriores tenham avaliado uma grande população de coronariopatas crônicos, no estudo EUROPA a população avaliada foi exclusivamente de pacientes com doença coronariana estável sem insuficiência cardíaca (12.218 pacientes). O uso de perindopril reduziu em 20% o mesmo desfecho primário avaliado no estudo HOPE.[11]

Portanto, deve-se considerar os iECA no tratamento de pacientes com doença arterial coronária, especialmente se portadores de hipertensão, diabetes, doença renal crônica ou fração de ejeção abaixo de 40%. Aproximadamente 20% dos pacientes com DAC estável pode não ter uma destas indicações e, nesses casos, a evidência de benefício dos iECA é menos convincente.[30] O uso de um BRAs pode ser uma alternativa para pacientes com DAC quando o iECA estiver indicado mas não for tolerado.

Betabloqueadores

Além de serem eficazes na redução da gravidade e frequência dos sintomas de angina, os betabloqueadores reduzem a mortalidade em pacientes com DAC estável com antecedente de IAM ou portadores de insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.[31,32] Entretanto, não existe evidência de alta qualidade que betabloqueadores melhorem a sobrevida ou reduzam a incidência de IAM fora destes subgrupos.

A COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO CLÍNICO OTIMIZADO, FOCADO NA FISIOPATOLOGIA, COM O TRATAMENTO INVASIVO

A comparação entre tratamento clínico e intervencionista na DAC estável tem sido realizada em diversos estudos clínicos há anos, na tentativa de elucidar quem são os pacientes que apresentam melhora do prognóstico quando submetidos a revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) em adição ao tratamento clínico otimizado. Entretanto, com o rápido avanço ocorrido nesta área da cardiologia, estudos mais antigos devem sempre ser olhados com ressalvas. As medicações evoluíram, aspectos fisiopatológicos da doença aterotrombótica antes não contemplados passaram a ser abordados pelo tratamento clínico, e, da mesma maneira, evoluíram as técnicas de intervenção cirúrgica e percutânea, com rápida evolução das endopróteses (*stents*) utilizadas.

Por ter sido a primeira estratégia invasiva no tratamento da DAC, a CRM foi por muito tempo realizada sem que se soubesse o real benefício dessa estratégia na sobrevida dos pacientes coronariopatas. Posteriormente, o estudo CASS randomizou 780 pacientes com DAC estável para tratamento cirúrgico ou não cirúrgico e demonstrou que o subgrupo de pacientes triarteriais com fração de ejeção inferior a 50% apresenta melhora do prognóstico quando submetido à revascularização miocárdica em adição ao tratamento clínico otimizado.[33] Em geral, a revascularização melhora o prognóstico nos pacientes mais graves, especialmente na doença multiarterial, na presença de disfunção ventricular esquerda e/ou de grande área isquêmica.

O estudo brasileiro MASS II (*Medical, Angioplasty or Surgery Study* II) foi o único estudo randomizado controlado que comparou o tratamento medicamentoso com ICP (72% com *stent* convencional e 28% angioplastia com balão) e com CRM em pacientes com DAC multiarterial.[34] Foram acompanhados 611 pacientes com angina estável e função ventricular preservada em uma única instituição. Após 10 anos de seguimento, os pacientes submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica tiveram resultados superiores. O desfecho primário (desfecho composto de morte, IAM com supradesnivelamento do segmento ST ou angina refratária que necessitasse de revascularização) ocorreu em 33,0% dos pacientes submetidos à CRVM, 42,4% no grupo ICP e 59,1% no grupo TM ($p<0,001$). Entretanto, a longo prazo as taxas de sobrevida entre os três grupos foram estatisticamente semelhantes (74,9% com CVRM, 75,1% com ICP e 69% com TM em 10 anos, $P = 0,089$). No seguimento de 10 anos, as taxas de IAM foram 10,3% com CRM, 13,3% com ICP e 20,7% com tratamento clínico ($P <0,010$) e de revascularização adicional foram de 7,4% com CRM, 41,9% com ICP e 39,4% com tratamento clínico ($P <0,001$) e as taxas livres de angina foram de 64% com CVRM, 59% com ICP e 43% com TM ($P <0,001$). Mais uma vez, a extrapolação dos resultados do estudo MASS II para os dias de hoje é difícil pela melhora na performance dos stents farmacológicos e pela grande modificação ocorrida na terapêutica clínica. Apenas como exemplo, estatinas foram utilizadas por apenas 63% dos pacientes.

Já o estudo COURAGE avaliou se a revascularização percutânea (angioplastia com *stent*) associada ao TCO seria superior ao TCO isolado. Foram incluídos 2287 pacientes com DAC estável e evidência de isquemia e doença significativa em pelo menos uma artéria coronária. Destes, 87% eram sintomáticos e 58% apresentavam angina de classe II ou III. Assim, todos os pacientes receberam tratamento clínico otimizado. Em um seguimento médio de 4,6 anos, não houve diferença significativa entre as duas estratégias de tratamento para o desfecho primário de morte por qualquer causa e infarto do miocárdio não fatal (houve ocorrência de IAM em aproximadamente 19% em ambos os grupos). Além disso, não houve diferença significativa nas taxas de hospitalização para síndrome coronariana aguda (aproximadamente 12% em ambos os grupos). Os pacientes do grupo ICP sofreram significativamente menos procedimentos de revascularização adicional (21 contra 33%, HR 0,60, 95% IC 0,51-71). Em um relatório dos resultados de 1121 participantes aos 15 anos de seguimento (média de 6,2 anos), não houve diferença significativa na taxa de óbito nos dois grupos (24 e 25%, respectivamente).[35]

A maioria das metanálises não encontrou evidências a favor da angioplastia em termos de sobrevida ou infarto do miocárdio.

Entretanto, uma importante limitação da maioria destes estudos é a falta de uso de *stent* farmacológico. Em comparação com os *stents* convencionais e *stents* farmacológicos de primeira geração, os *stents* farmacológicos de nova geração melhoraram desfechos de segurança, incluindo morte, infarto do miocárdio e trombose de *stent*.[36-38] Em metanálise de 2014, que avaliou 95 estudos (n = 93.553 pacientes) com o objetivo de investigar se a revascularização melhora o prognóstico em comparação com tratamento clínico em pacientes com DAC estável, foram associadas a benefício de sobrevida tanto a CRM (RR 0.80, 95% IC 0.70-0.91), quanto os *stents* farmacológicos de nova geração (everolimus 0.75, 0.59-0.96 e zotarolimus (Resolute) 0.65, 0.42-1.00), mas não angioplastia com balão, *stent* convencional e *stents* farmacológicos de primeira geração.[39]

Outro aspecto a ser considerado é o fato de a presença e a extensão de isquemia serem importante fator prognóstico em doença coronária (DAC). Apesar de a coronariografia ser considerada o padrão ouro na avaliação de lesões coronárias, ela é limitada em estabelecer significado funcional das obstruções. O fluxo fracionado de reserva miocárdica (FFR) é uma medida que pode ser realizada durante a angiografia coronária, permitindo identificar invasivamente as lesões que estão causando isquemia. No estudo FAME-2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation* 2), pacientes com DAC estável e pelo menos uma estenose funcionalmente significativa (FFR ≤ 0,80) foram randomizados para tratamento clínico isolado ou tratamento clínico mais ICP guiada por FFR. O estudo foi interrompido prematuramente após a inclusão de 888 pacientes, devido a uma diferença altamente significativa na incidência do desfecho primário (desfecho composto de morte, infarto do miocárdio e revascularização urgente) a favor da ICP guiada por FFR. A análise final mostrou uma incidência do desfecho primário de 4,3% no grupo de ICP e 12,7% no médico grupo de tratamento clínico (P < 0,001), mas sem diferença nas taxas de morte ou infarto do miocárdio entre os dois grupos.[40] Em metanálise que incluiu apenas pacientes com isquemia miocárdica documentada (n = 1557) de três estudos randomizados (FAME 2, subestudo nuclear do COURAGE e SWISS 2), a ICP foi associada a menor mortalidade por todas as causas (hazard ratio 0.52, 95% CI 0,30-0,92) durante um seguimento médio de três anos.[41] Assim, é possível considerar que um subgrupo de pacientes estáveis possa obter um benefício de sobrevida com a ICP, como aqueles com isquemia moderada a importante.

Em estenoses intermediárias onde se questiona se a revascularização deve ser realizada, e não há dados fisiológicos não invasivos prévios para orientar a tomada de decisão, a reserva de fluxo fracionário (FFR) é o padrão para avaliação fisiológica invasiva do significado hemodinâmico de estenoses intermediárias e deve ser medida.[42] Recentemente, foi desenvolvido e testado um índice substituto para o FFR, que permite avaliar a gravidade da estenose coronária sem necessidade de indução de hiperemia miocárdica máxima com adenosina, o iFR (*instantaneous wave-free pressure ratio*). Em dois estudos de não inferioridade que randomizou pacientes para revascularização guiada por iFR ou FFR (pontos de corte de 0,89 e 0,80 respectivamente), o desfecho primário composto (morte, IAM e revascularização não planejada) ocorreu em frequência similar nos dois grupos em seguimento de um ano.[43,44]

O EMPREGO DE NOVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS NA IDENTIFICAÇÃO DE PLACAS INSTÁVEIS

Dado que avanços na tecnologia permitiram a visualização e o tratamento localizado das placas ateroscleróticas, esforços enormes foram empreendidos para o reconhecimento de "placas vulneráveis", definidas como placas propensas a eventos cardiovasculares. Estudos de patologia demonstraram que as síndromes coronarianas agudas (SCAs) são causadas na grande maioria das vezes por ruptura de placa (em cerca de 73% dos casos), mas também por erosão da placa ou formação de trombo sobreposto a nódulos de cálcio.[45] A maioria das lesões que sofrerão ruptura apresenta achados morfológicos específicos denominados coletivamente de fibroateroma de capa fina (FACF).[46] O fato de o FACF ter características fenotípicas específicas criou esperanças de que sua identificação precoce permitiria a detecção de lesões vulneráveis e a identificação potencial de pacientes de alto risco.

Ao longo dos últimos anos, várias modalidades invasivas e não invasivas de imagem foram desenvolvidas para estudar com maior precisão a doença arterial coronariana. O ultrassom intracoronário (USIC) foi a primeira modalidade de imagem que possibilitou a avaliação *in vivo* da composição da placa, aprofundando o entendimento sobre o processo aterosclerótico. Permite uma avaliação precisa das características fenotípicas da placa, sendo uma ferramenta importante na identificação de lesões vulneráveis. Entretanto, estudos prospectivos deixaram dúvidas sobre sua acurácia. Embora tenha sido capaz de prever eventos futuros, seu valor preditivo positivo foi bastante baixo, variando de 18,2% a 41%.[47,48] A tomografia de coerência óptica (TCO), com sua imagem de alta resolução (10-20 vs. 150 μm do USIC), permite uma avaliação mais detalhada da morfologia da placa e visualização de microcaracterísticas associadas a maior vulnerabilidade que não podem ser detectadas pelo USIC, como erosão da placa, presença de macrófagos, neovascularização e microcalcificações. Mas também tem limitações significativas, como baixa profundidade de penetração de 2-3mm e o fato de não permitir uma avaliação confiável da distribuição da placa na geometria do vaso.

A imagem intravascular combinada parece capaz de superar as limitações individuais de cada método e fornecer uma caracterização mais confiável da composição da placa. Avaliação combinada USIC-TCO foi utilizada em pacientes com síndrome coronariana aguda para comparar placas da lesão considerada culpada com placas que tiveram ruptura silenciosa, encontrando menor área luminal e maior carga de placa nas lesões que rompiam e causavam eventos.[49] Em outro estudo do mesmo grupo, avaliou-se com USIC-TCO a morfologia da placa em lesões angiograficamente significativas (estenose >70%), moderadas (estenose de 50-69%) e discretas (estenose de 30-49%). As estenoses significativas tinham um fenótipo mais vulnerável, com maior prevalência de FACF, capas fibrosas mais finas e maior carga de placa em comparação com estenoses discretas ou moderadas.[50] Estes achados aumentaram a percepção de que lesões com estenoses graves são mais propensas a ruptura e a causar eventos do que estenoses discretas ou moderadas,[51,52] questionando os resultados dos estudos

angiográficos realizados na década de 80, que sugeriam que o IAM era mais provavelmente causado por estenoses não significativas.[53] Esses resultados criaram esperanças de que a imagem híbrida possa permitir a avaliação mais precisa da morfologia da placa e prever mais precisamente quais lesões irão progredir e causar eventos cardiovasculares.

Entretanto, a significância do tratamento de placas propensas a ruptura é pouco clara, já que várias placas vulneráveis usualmente coexistem em pacientes de risco. Ainda mais, estudos sugerem que placas podem alternar entre fenótipos vulneráveis e não vulneráveis, sugerindo que placas não vulneráveis podem se transformar em uma morfologia instável e sofrer ruptura ou erosão.[54] Estudos com angiotomografia coronária corroboram esta ideia, pois encontraram taxas similares de morte cardiovascular e IAM nos pacientes com DAC extensa não obstrutiva (HR 3.1) e pacientes com DAC não extensa obstrutiva (HR 3.0), mostrando valor prognóstico adicional da extensão da placa, independentemente do fato de haver DAC obstrutiva ou não obstrutiva.[55] Assim, o número de placas não culpadas, assintomáticas, com potencial para transformação em placas vulneráveis pode ser significativo, especialmente em casos de carga aterosclerótica elevada. Estes fatos argumentam a favor da implementação de abordagens sistêmicas no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana, com maior foco na carga de doença aterosclerótica do que em características individuais da placa.[56]

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. JRFN e ACPC contribuíram para o conceito intelectual do estudo. CS e AB realizaram a revisão bibliográfica e foram os principais contribuintes na elaboração do manuscrito. JRFN, ACPC e CS fizeram a revisão crítica do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Meier B. The first patient to undergo coronary angioplasty--23-year follow-up. N Engl J Med. 2001;344(2):144-5.
2. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014. 35(37): p. 2541-619.
3. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). J Am Coll Cardiol. 2004; 44(4):766-74.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39): 2999-3058.
5. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Hoffman E, et al. Adherence to secondary prevention medications and four-year outcomes in outpatients with atherosclerosis. Am J Med. 2013;126(8):693-700.e1.
6. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet. 2011;378(9798):1231-43.
7. Iqbal J, Zhang YJ, Holmes DR, Morice MC, Mack MJ, Kappetein AP, et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: insights from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial at the 5-year follow-up. Circulation. 2015;131(14): 1269-77.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005. 366(9493): p. 1267-78.
9. Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. Circulation. 2012;125(16):1979-87.
10. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, Muratov V, Hartigan P, Ogdie M, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2013;61(15):1607-15.
11. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012;126(25):e354-471.
12. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO, et al. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action an dose-response relation during acute and sustained therapy. Am J Cardiol. 1982;49(2):411-9.
13. Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.
14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352(14):1425-35.
15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350(15):1495-504.
16. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2): S1-45.
17. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163(1):40-51.
18. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1500-9.

19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97.
20. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86.
21. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.
22. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017.
23. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15.
24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine. 2009; 361(11):1045-57.
25. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800.
26. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais Gilles, Dyal L, Lanas F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017.
27. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. New England Journal of Medicine. 2012; 366(15):1404-13.
28. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R. Effects of an Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. N Engl J Med. 2000;342(3):145-53.
29. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med. 2008; 358(15): 1547-59.
30. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH, et al. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2017;356: j4.
31. Yang JH, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, et al. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(6):592-601.
32. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. Ann Intern Med. 2001;134(7):550-60.
33. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation. 1983; 68(5): 939-50.
34. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation. 2010;122(10):949-57.
35. 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): p. 1503-16.
36. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. N Engl J Med. 2010;363(24): 2310-9.
37. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(9):914-22.
38. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. Lancet. 2013;382(9908):1879-88.
39. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. BMJ. 2014;348:g3859.
40. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med. 2012;367(11):991-1001.
41. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, Bangalore S, Moses JW, Généreux P, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. Am J Cardiol. 2015;115(9):1194-9.
42. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa JR Jr, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. Arq Bras Cardiol. 2017;109(1 Suppl 1):1-81.
43. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. N Engl J Med. 2017;376(19):1813-23.
44. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. N Engl J Med. 2017;376(19):1824-34.
45. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(7):1282-92.
46. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013;34(10):719-28.
47. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med. 2011;364(3):226-35.
48. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. Circulation. 2012;126(2):172-81.
49. Tian J, Ren X, Vergallo R, Xing L, Yu H, Jia H, et al. Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol. 2014;63(21): 2209-16.
50. Tian J, Dauerman H, Toma C, Samady H, Itoh T, Kuramitsu S, et al. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(7):672-80.
51. Zaman T, Agarwal S, Anabtawi AG, Patel NS, Ellis SG, Tuzcu EM, et al. Angiographic lesion severity and subsequent myocardial infarction. Am J Cardiol. 2012;110(2):167-72.
52. Ahmadi A, Leipsic J, Blankstein R, Taylor C, Hecht H, Stone GW, et al. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression. Circ Res. 2015;117(1):99-104.
53. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1988;12(1):56-62.
54. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. J Am Coll Cardiol. 2010;55(15):1590-7.
55. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(2):282-91.
56. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. J Am Coll Cardiol. 2015;65(8):846-55.