

# Publicações de Impacto em Doença Arterial Coronária nos Últimos 12 Meses

Ricardo Peixoto Oliveira,<sup>1</sup> Vinícius Vieira Magalhães,<sup>1</sup> Gilson Soares Feitosa-Filho<sup>1,2</sup>

Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia;<sup>1</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,<sup>2</sup> Salvador, BA - Brasil

A doença arterial coronária (DAC) continua sendo uma das principais causas de mortalidade no mundo. Com grandes investimentos nas pesquisas envolvendo novos diagnósticos e novas terapias, esta tem sido uma das áreas de maior número de publicações na medicina. Trata-se de um desafio acompanhar a evolução destas publicações e separar o que pode ser mais impactante em nossa atividade diária, enquanto cardiologistas. Com o intuito de facilitar o acesso a estas informações, separamos nesta revisão o que consideramos as 12 mais impactantes publicações nesta área de DAC nestes últimos 12 meses (maio 2016 – maio 2017).

Para tanto, fizemos a busca pelo termo “Myocardial Ischemia” (que abrange as doenças coronárias crônicas e as síndromes coronárias agudas) pelo MESH, limitado ao período de 1 ano mencionado (busca feita em 10 de maio de 2017) e encontramos 3.757 artigos. Fizemos uma restrição para “Clinical Trials”, e a busca ainda resultou em 293 ensaios clínicos. Estes artigos foram revisados pela leitura de títulos e resumos e, quando necessário, pela leitura da íntegra dos artigos.

### **1) Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial – Lancet 2016**

Idosos representam um grupo de alto risco de eventos isquêmicos e hemorrágicos, compondo grande percentual das vítimas de síndrome coronariana aguda (SCA). A terapia antiplaquetária, mandatória neste cenário, pode constituir num acréscimo de risco de sangramento, ou a ausência desta de forma eficaz, num risco elevado de novos eventos isquêmicos. Desta forma, o monitoramento da função plaquetária surge como uma possibilidade de individualizar o tratamento, aprimorando risco-benefício da terapia.

O ANTARCTIC avaliou o benefício do monitoramento da atividade plaquetária e do ajuste terapêutico individualizado

num estudo multicêntrico, randomizado, aberto, em pacientes de idade superior a 75 anos, vítimas de SCA e submetidos à intervenção coronária percutânea (stent convencional ou farmacológico). Os pacientes foram randomizados para receber 5mg de prasugrel diariamente com monitoramento e ajuste conforme atividade plaquetária ou 5mg de prasugrel sem monitoramento. No grupo que se propôs monitorar a atividade plaquetária, essa avaliação era feita no 14º e 28º dia, podendo elevar a dose utilizada se atividade reduzida ( $\leq 85$  unidades de reação P2Y12) ou mudar para o clopidogrel 75mg se atividade elevada ( $\geq 208$  unidades de reação P2Y12). O desfecho primário avaliado foi composto de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVC), trombose de stent, revascularização de urgência ou sangramento (BARC 2, 3 ou 5) em 12 meses.

Oitocentos e setenta e sete pacientes foram randomizados em dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa na ocorrência do desfecho composto primário entre eles (28% em ambos os grupos), nem na avaliação de cada desfecho separadamente, conforme proposta para desfechos secundários. Na primeira análise, 58% dos pacientes estavam fora da faixa prevista de inibição plaquetária, precisando de ajuste. A maior parte dos pacientes fora da faixa correta estava com nível de inibição plaquetária acima do esperado, sendo alterado o prasugrel 5mg para clopidogrel 75mg. As taxas de sangramentos também foram similares nos dois grupos. O monitoramento da atividade plaquetária não mostrou benefício em redução de desfechos primários, taxa de eventos isquêmicos ou de sangramentos isoladamente.

Os resultados estão em conformidade com o sugerido pelo ARCTIC, que fez a mesma avaliação com pacientes de menor risco em uso de clopidogrel, não mostrando benefício na estratégia. Críticas foram realizadas acerca da definição das margens terapêuticas de atividade plaquetária e da utilização um único método (VerifyNow P2Y12), talvez não podendo

---

**Correspondência:** Hospital Santa Izabel - Coordenação de Ensino •

Praça Conselheiro Almeida Couto, 500, Nazaré, CEP 40050-410, Salvador, BA – Brasil

E-mail: gilsonfeitosafiglio@yahoo.com.br

ter os resultados extrapolados para outros testes. Diante dos resultados apresentados, a estratégia de monitoramento da inibição plaquetária não deve ser utilizada de forma rotineira em idosos e vítimas de SCA (ou em outros grupos de menor risco, como demonstrado em estudos prévios), podendo ser reservada para pouquíssimos casos, de forma individualizada.

## 2) Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention – PRAGUE-18 study – Circulation 2016

Trata-se de comparação cabeça-a-cabeça entre prasugrel e ticagrelor no IAM tratado com intervenção coronariana percutânea (ICP) primária ou imediata. A ICP primária é a estratégia de escolha em pacientes com IAM com supra, em um cenário de alto risco trombótico, no qual se recomenda utilização de aspirina associado a Ticagrelor ou Prasugrel como terapia antiplaquetária de eleição. O ensaio teve como objetivo comparar novos inibidores da P2Y12, quanto a eficácia e segurança, e avaliar as razões para o crossover para Clopidogrel. Ensaio multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, desenvolvido na República Tcheca, sem patrocínio da indústria.

Foram incluídos 1230 pacientes. Excluíram-se pacientes com contraindicação às terapias, seja por alergia, sangramento recente, AVC prévio, peso, idade (contraindicação ao prasugrel, embora existiram pacientes randomizados), utilização de clopidogrel ou insuficiência hepática. O desfecho primário consistiu em composto de morte por qualquer causa, reinfarto, AVC, sangramento maior ou necessidade de revascularização de urgência em 7 dias ou até a alta hospitalar. O estudo foi interrompido precocemente por futilidade, com uma taxa de eventos nos grupos prasugrel e ticagrelor de 4,0% e 4,1%, respectivamente (OR (95% CI) 0,98 (0,55; 1,73); P=0,939).

## 3) Risk Stratification for patients in Cardiogenic Shock after acute Myocardial Infarction – IABP SHOCK II score – JACC 2017

A despeito dos avanços no tratamento do IAM, a mortalidade no choque cardiogênico permanece alta, maior que 50%. Estratificar estes pacientes quanto ao risco pode colaborar na decisão do tratamento empregado. Diante disso, é proposta a criação de um escore de risco simples e reprodutível para estimar mortalidade a curto prazo em pacientes submetidos a ICP através de pacientes incluídos no IABP-SHOCK II.

Foram selecionados a partir de análise de regressão variáveis relacionadas com mortalidade, que então foram reanalisadas a partir de análise multivariada. Seis variáveis foram estatisticamente relacionadas a mortalidade e constituíram o escore: idade maior que 73 anos, história

de AVC, glicose maior que 191mg/dl, creatinina maior que 1,5mg/dl, lactato maior que 5mmol/l, fluxo TIMI menor que III após ICP, sendo: baixo risco (0-2 pontos), moderado risco (3-4 pontos), alto risco (5-9 pontos). Realizada validação externa na coorte do CardShock. O referido escore pode colaborar para estratificação de risco bem como definição de condutas mais agressivas (Figura 1).

## 4) Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in Myocardial Infarction – Compare-Acute study – NEJM 2017

Pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) precisam ser submetidos à revascularização miocárdica o mais rápido possível, sendo a ICP o método de escolha. Desses pacientes, aproximadamente 50% possuem também lesões importantes em artérias não-culpadas pelo infarto. A decisão de abordar apenas a lesão culpada ou outros vasos com lesões importantes tem sido matéria de discussão nos últimos anos, com estudos recentes (Cvlpit, PRAMI) sugerindo benefício em realizar a revascularização completa (abordar todas as lesões no primeiro momento), reduzindo principalmente necessidade de revascularização futura. O estudo Compare-Acute se propôs a checar se a revascularização completa em pacientes com IAMCSST utilizando avaliação funcional prévia de lesões não culpadas, com o método de reserva de fluxo fracionada (FFR), é superior ao tratamento apenas da artéria culpada em pacientes com IAMCSST.

Foi um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado que comparou as estratégias em dois grupos em 24 centros na Europa e na Ásia. Foram incluídos pacientes com IAMCSST com apresentação de até 12 horas de início dos sintomas com indicação de ICP primária, com outras lesões > 50% de artérias não-culpadas foram selecionados. O desfecho primário foi definido como um composto de mortalidade por todas as causas, IAM não fatal, qualquer nova revascularização e eventos cerebrovasculares em 12 meses. Desfechos secundários avaliados foram os mesmos em 24 e 36 meses.

Oitocentos e oitenta e cinco pacientes foram randomizados, 295 para o grupo de revascularização completa guiada por FFR e 590 para o grupo de ICP apenas da artéria culpada (randomização 1:2). Características foram bem distribuídas nos grupos, que tiveram uma média de 61 anos. Em um ano, o desfecho primário ocorreu em 7,8% no grupo de revascularização completa e 20,5% no grupo de revascularização apenas da artéria culpada (HR 0,35; CI 0,22-0,55; P<0,001). Esta diferença ocorreu principalmente pelo maior número de necessidade de nova revascularização no

## Artigo Comentado

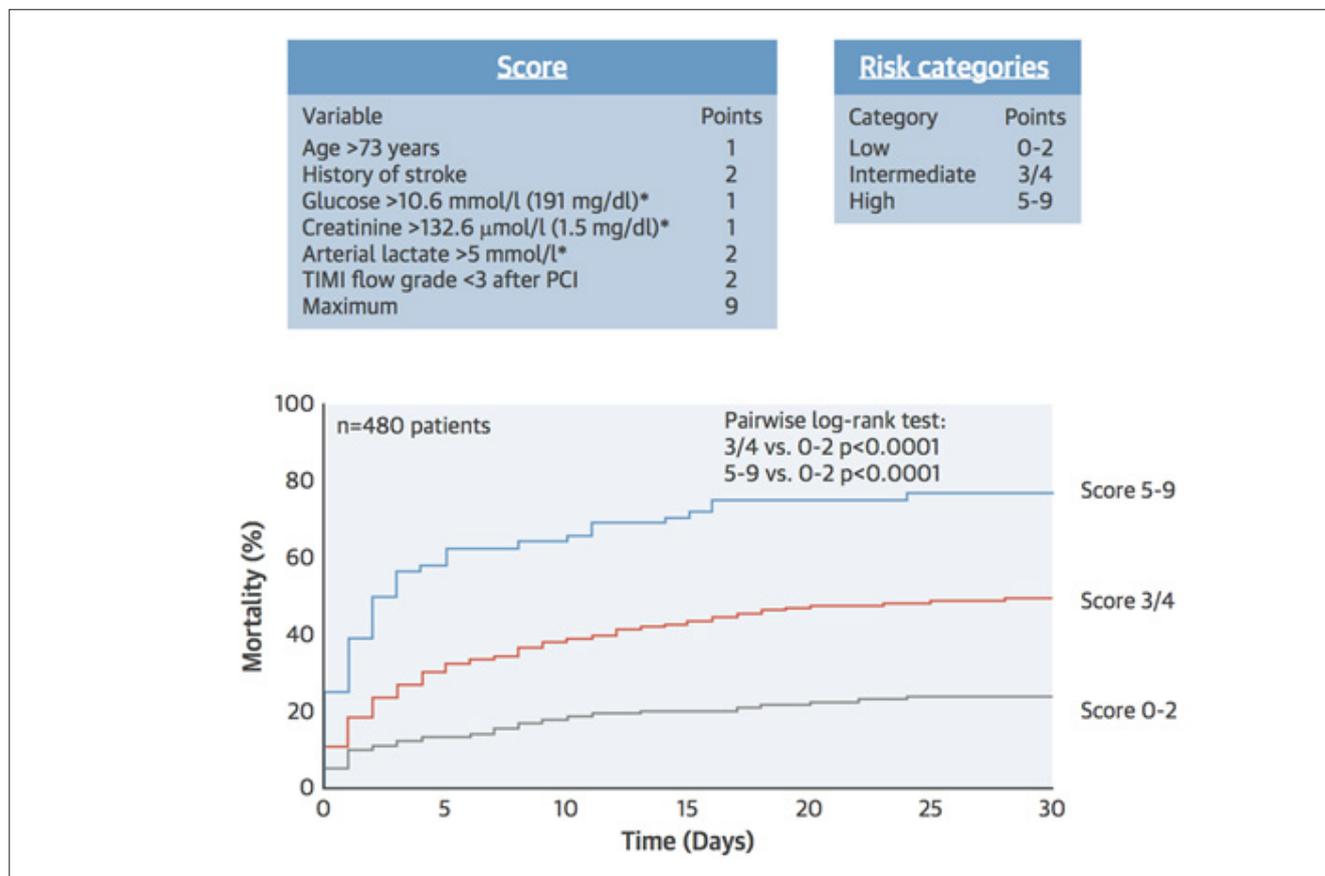


Figura 1 - Variáveis componentes do escore e curva de Kaplan-Meier de análise de mortalidade em 30 dias estratificada por categoria de risco.

segundo grupo, sem diferença de mortalidade por qualquer causa (HR 0,8; CI: 0,25-2,56; P=0,7) ou IAM não fatal (HR 0,5; CI: 0,22-1,13; P=0,1). O estudo também mostra que mais da metade das lesões consideradas importantes na avaliação angiográfica teve FFR > 0,8 (funcionalmente não significantes), trazendo a interpretação que talvez a avaliação funcional possa reduzir o número de intervenções desnecessárias.

O uso do FFR na avaliação de lesões não culpadas já havia sido proposto no DANAMI-3-PRIMULTI, que comparou a revascularização completa seriada guiada por FFR (2 dias após a revascularização da artéria culpada) à revascularização da artéria culpada apenas, mostrando superioridade do método, principalmente pela redução do número de novas ICPs, resultado similar ao achado aqui. De forma previsível, o estudo reforça o conceito de que a revascularização completa com ICP precoce de artérias não culpadas reduz a necessidade de novas abordagens, sem mostrar benefício ou prejuízo em outros desfechos. O uso do FFR pode reduzir intervenções desnecessárias e potencialmente pode reduzir custos associados a novos internamentos e exames.

### 5) Drug-eluting or Bare-metal stents for coronary artery disease – NORSTENT - NEJM 2016

A ICP com stents convencionais ou farmacológicos mudou padrões no tratamento da doença coronariana, sendo hoje o método de revascularização miocárdica mais utilizado. O uso de stents farmacológicos tem se mostrado mais efetivo na prevenção de estenose quando comparado aos stents convencionais, podendo os stents farmacológicos de nova geração ainda reduzir a taxa de trombose de stent quando comparado aos de primeira geração. Dessa forma, tem sido sugerido que o melhor desempenho do uso de stents farmacológicos de nova geração possa se traduzir em menores taxas de mortalidade e IAM.

O NORSTENT comparou os riscos e benefícios de stents convencionais versus farmacológicos em um estudo randomizado, multicêntrico com 9013 pacientes elegíveis para angioplastia, tanto eletiva quanto em caráter de emergência. O desfecho primário avaliado foi composto de morte por qualquer causa e IAM não fatal, com uma mediana de acompanhamento de 5 anos. Além disso, um questionário

de qualidade de vida foi aplicado a uma amostra de 10% dos participantes do estudo em 6 momentos até 60 meses.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário nem na análise individual de seus componentes. Os desfechos secundários que avaliavam hospitalização por angina instável, AVC, morte cardíaca, vascular ou não cardiovascular também não obtiveram diferenças significantes. A taxa de revascularização ao final de 6 anos foi de 16,5% no grupo de stents farmacológicos e de 19,8% no grupo de stents convencionais (HR 0,76; 95% CI; 0,69 a 0,85;  $P < 0,001$ ), com NNT de 30 pacientes para evitar um procedimento de nova revascularização. A taxa de trombose de stent foi baixa nos dois grupos, com discreta superioridade no grupo de stents farmacológicos (0,8% e 1,2%;  $P = 0,0498$ ). As taxas de sangramento foram similares. Neste estudo, não foram encontradas diferenças significantes entre morte por qualquer causa e IAM não-fatal, quando comparados stents convencionais e farmacológicos. Baixas taxas de nova revascularização no grupo do stent farmacológico mostram a durabilidade do efeito em 6 anos. Curiosamente, o tipo de stent não fez diferença na análise de qualidade de vida proposta pelo questionário, mesmo com a diferente taxa de revascularização nos grupos.

#### **6) Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI – AIDA trial – NEJM 2017**

As plataformas bioabsorvíveis surgiram com uma proposta de superar os resultados dos stents farmacológicos na intervenção coronária percutânea (ICP). Com a capacidade teórica de não deixar implante permanente intravascular, poderiam reestabelecer a função endotelial local e possivelmente ter melhores resultados. Estudos prévios sugerem não inferioridade do método quando avaliam taxas de revascularização de vaso alvo em um ano, mas com uma maior taxa de trombose de dispositivo. O estudo AIDA se propõe a realizar esta comparação.

Trata-se de estudo clínico cego, multicêntrico, randomizado, de não inferioridade, que selecionou pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC) que seriam submetidos à ICP com uma ou mais lesões com indicação de implante de stent, sendo randomizados para plataforma bioabsorvível ou stent farmacológico - ambos eluidores de everolimus. O desfecho primário avaliado foi composto de morte cardiovascular, IAM do vaso alvo ou revascularização do vaso alvo em 2 anos. Desfechos secundários avaliaram morte por qualquer causa, todos os IAMs, qualquer revascularização miocárdica e trombose de dispositivo.

Foram randomizados 1845 pacientes, ocorrendo eventos do desfecho primário em 105 pacientes (11,7%) do grupo com plataforma bioabsorvível e 94 do grupo com stent farmacológico (10,7%) (HR 1,12; 95% CI 0,85-1,48;  $P = 0,43$ ). Dos desfechos secundários apenas dois tiveram resultados estatisticamente significantes. Taxas de revascularização do vaso alvo foram superiores no grupo com plataforma bioabsorvível (5,5% e 3,2%; HR 1,6; 95% CI 1,01-2,53;  $P = 0,04$ ) assim como taxa de trombose (3,5% e 0,9% HR 3,87; 95% CI 1,78-8,42;  $P < 0,001$ ). O trabalho foi interrompido após avaliação de comitê de segurança, pela elevada taxa de trombose no grupo de plataformas bioabsorvíveis (Figura 2).

Estudos prévios já demonstravam esta preocupação, confirmando taxas de trombose elevadas nestes grupos. A incidência de trombose no grupo com plataforma bioabsorvíveis neste estudo foi aproximadamente 4x superior. Diversas são as suspeitas acerca da maior incidência de trombose neste grupo, tanto precoces quanto tardias, como mais frequente má aposição e expansão das plataformas bioabsorvíveis e sua estrutura mais espessa, comparados aos dispositivos metálicos. Análises de estudos prévios como o ABSORB III, sugerem que a técnica e o tamanho do vaso são fatores importantes para melhor resultado com plataformas bioabsorvíveis – quando implantados em vasos  $< 2,5$ mm de espessura a incidência de trombose e IAM do vaso alvo são muito superiores, não havendo diferença expressiva com vasos maiores. Considera-se também o uso da dupla antiagregação plaquetária por tempo prolongado, talvez reduzindo os eventos. Desta forma, o uso de plataformas bioabsorvíveis continua como uma incógnita, com uma perspectiva de melhores resultados com o aprimoramento da técnica de implante e redução de espessura de sua estrutura.

#### **7) Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation undergoing PCI – PIONEER AF-PCI – NEJM 2016**

Estima-se que a incidência de fibrilação atrial em pacientes submetidos a ICP é de 5-8%. Dupla antiagregação é a terapia de escolha em pacientes com stent, porém são inferiores a anticoagulação para prevenção de eventos embólicos. Diante da possibilidade de utilização dos novos anticoagulantes, o PIONEER AF-PCI testa a segurança de três estratégias farmacológicas após ICP com stent em pacientes com fibrilação atrial: Grupo 1: Warfarina + AAS + IP2Y12 (por 1,6 ou 12 meses), Grupo 2: Rivaroxabana 15mg + IP2Y12 (por 12 meses) e Grupo 3: Rivaroxabana 2.5mg 2x/dia + AAS + IP2Y12 (por 1,6 ou 12 meses).

## Artigo Comentado

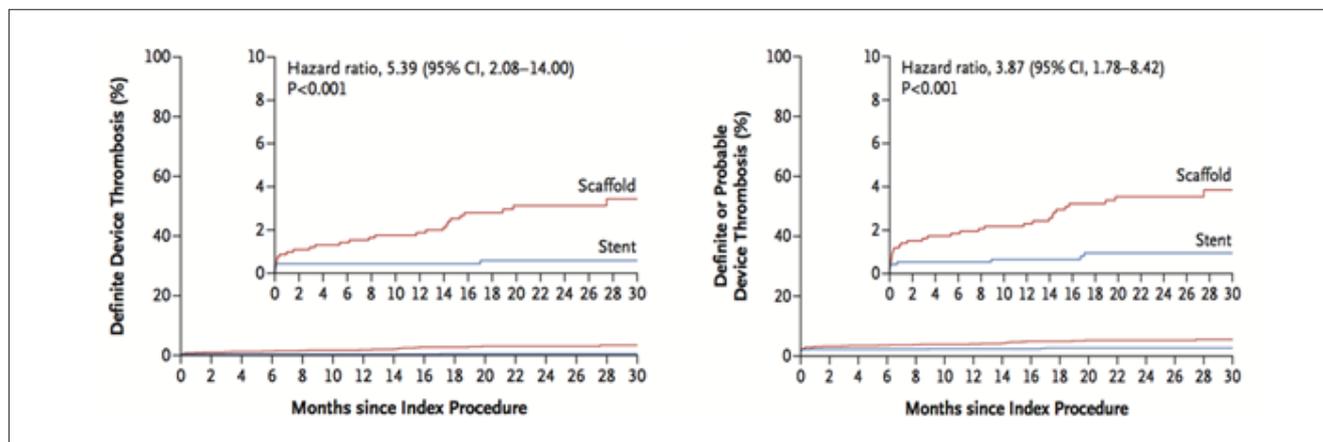


Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier de ocorrência de trombose dos dispositivos, definitiva ou provável, durante randomização.

Trata-se de ensaio multicêntrico, internacional, aberto, financiado pela Janssen e Bayer, cujo desfecho primário de segurança foi a ocorrência de sangramento significativo (critério TIMI) ou sangramento necessitando de atenção médica. A análise foi por princípio de intenção de tratar e foram incluídos 2124 pacientes. A taxa de perda de seguimento foi maior que 20%. Em doze meses, o desfecho primário ocorreu em 16,8% dos participantes do grupo 1, 18% no grupo 2 e 26,7% no grupo 3 (razão de chances para o grupo 1 vs. grupo 3, 0,59; IC 95% (0,47 a 0,76; P<0,001); razão de chances para o grupo 2 vs. Grupo 3, 0,63; IC 95% CI (0,50 a 0,80; P<0,001)).

Ocorreram menos eventos de sangramento nos grupos em uso de Rivaroxabana quando comparados com Warfarin, as custas de sangramento menor e sangramento necessitando de atenção médica. Análise de eficácia consistiu em desfecho secundário, sem diferença entre os grupos (sem poder discriminativo para estes eventos). O PIONEER AF-PCI é um estudo com várias limitações. Embora motivando a discussão da utilização de anticoagulantes de ação direta (DOAC) no tratamento da SCA, apresentou grande perda de seguimento, determinou como desfecho primário avaliação de segurança e não eficácia, e avaliou um conceito que previamente a realização do estudo já se firmara: menores doses de terapia anticoagulante e anti-agregante estão relacionadas a menos sangramento.

### 8) Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts – ART trial – NEJM 2016

A cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) é o tratamento mais utilizado para DAC multiarterial. O tratamento padrão consiste em utilizar um enxerto de artéria torácica

interna (mamária) esquerda para artéria descendente anterior (DA) e outros enxertos arteriais ou venosos para os demais vasos acometidos. Análises prévias estimam que ao final de dez anos aproximadamente 90% dos enxertos de artéria mamária esquerda e 50% dos enxertos venosos encontram-se patentes. A maior patência de enxertos arteriais sugerem que um uso mais frequente destes possa resultar em melhores desfechos.

O ART foi um estudo multicêntrico, randomizado, conduzido em 28 centros de cirurgia cardíaca em 7 diferentes países. Avaliou pacientes portadores de DAC multiarterial com indicação cirúrgica para serem submetidos a revascularização com um versus dois enxertos de artéria mamária, sendo os demais enxertos conforme opção da equipe médica. O desfecho primário avaliado foi morte por qualquer causa em 10 anos de seguimento. Um composto de morte por qualquer causa, IAM e AVC, além de avaliação de complicação de ferida esternal, sangramento, taxas de revascularização, qualidade de vida e custo-efetividade foram desfechos secundários avaliados.

Esta publicação consiste numa análise interina ao final de 5 anos, já pré-especificada no início do trabalho. Foram randomizados 3102 pacientes, com características gerais bem similares. Ao final de 5 anos, a análise de desfecho primário mostrou ocorrência de eventos em 8,7% dos pacientes no grupo de realização de dupla-mamária e 8,4% no grupo de enxerto único de mamária (CI 0,81-1,32; P=0,77), mantidos os resultados após ajustes para idade, sexo, presença ou não de diabetes (DM) e para fração de ejeção (HR 1,03; 95% CI 0,81-1,32; P=0,8).

A incidência de reconstrução de ferida esternal foi 1,9% no grupo de dupla-mamária e 0,6% no grupo de mamária única (risco relativo 2,91; 95% CI 1,42-5,95; P=0,002), com todos

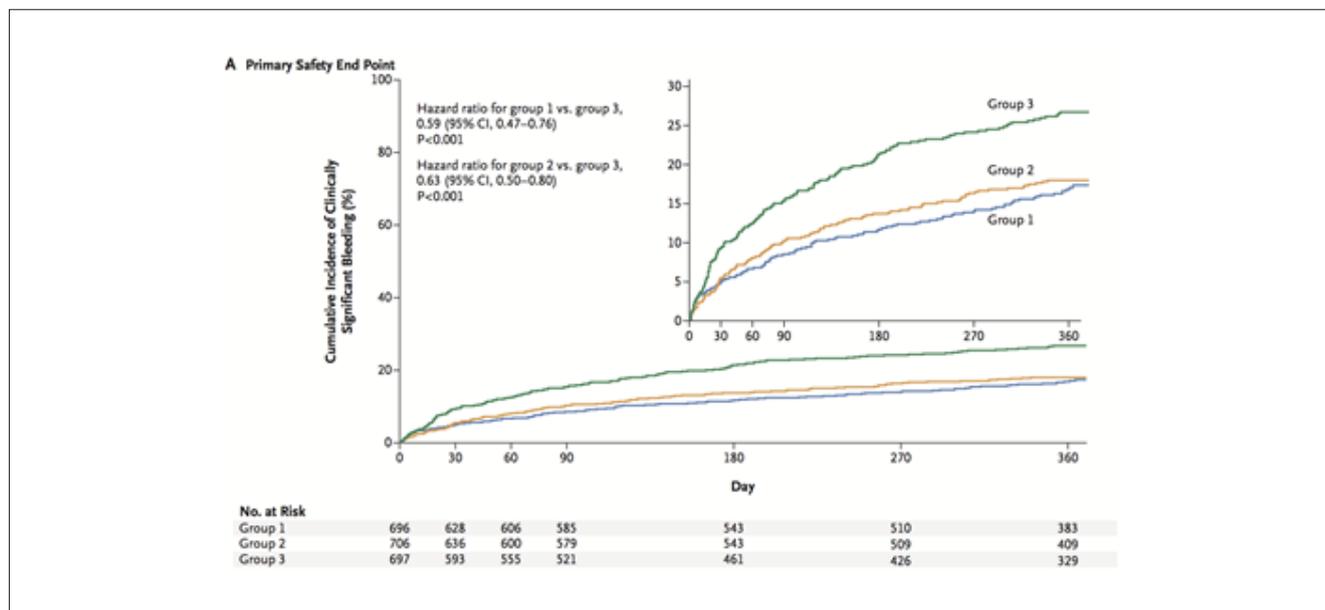


Figura 3 - Desfecho primário de segurança.

os eventos ocorrendo no primeiro ano. Demais desfechos secundários avaliados foram similares em ambos os grupos.

Diante dos resultados, conclui-se que não há diferença estatisticamente significativa de mortalidade entre pacientes submetidos a enxertos únicos ou duplos de mamária ao final de 5 anos, com incidência de complicações de ferida esternal superior no grupo de dupla-mamária. Já era esperado que o curto período dessa análise interina não fosse suficiente para mostrar diferença de desfechos robustos, já que ao final de 5 anos praticamente a totalidade de enxertos venosos ou arteriais encontram-se patentes.

### 9) Everolimus-eluting stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary artery disease – EXCEL trial – NEJM 2016

Considerado um cenário em que largamente não se prescindia da cirurgia de revascularização miocárdica para tratamento da doença coronária, o tratamento da lesão de tronco de coronária esquerda (TCE) foi o objetivo de estudo desse ensaio clínico, após uma série de evidências demonstrando a possibilidade de tratamento de lesão de TCE com angioplastia. Estudo aberto, randomizado e multicêntrico, de não-inferioridade, comparando ICP com stent eluidor de Everolimus (preferencialmente usando ultrassonografia intracoronária) e cirurgia em pacientes elegíveis para duas estratégias segundo Heart Team local com escore Syntax menor que 32 pontos. O desfecho primário consistiu numa combinação de morte por qualquer causa, IAM e AVC em 3 anos.

Foram randomizados 1900 pacientes para determinar um poder de 80% com base no princípio de intenção de tratar. A característica entre os grupos foi similar, 59,2% dos pacientes tinham escore Syntax menor que 22 (alguns pacientes inicialmente considerados com Syntax baixo ou moderado eram, na verdade, de alto escore), 80,5% dos pacientes tinham lesão distal de TCE bifurcado ou trifurcado, ocorrendo 15,4% de eventos no grupo submetido a intervenção percutânea e 14,7% nos pacientes submetidos a cirurgia, com  $p = 0,02$  para não inferioridade, sem diferença no subgrupo de diabéticos.

Análise dos grupos ratifica maior morbidade da cirurgia na fase aguda, e maior incidência de sangramento e revascularização nos pacientes submetidos a ICP. Apesar de limitações, como ensaio aberto, seguimento de apenas 03 anos e 24,5% dos pacientes em análise posterior serem na verdade de Syntax elevado, esta é uma forte evidência que consolida a ICP como uma estratégia segura no tratamento da lesão de TCE.

### 10) Coronary Artery Bypass Graft versus Percutaneous Coronary Intervention – Meds Matter: Impact of Adherence to Medical Therapy on Comparative Outcomes – Circulation 2016

Em verdade, trata-se de análise dados de um registro multicêntrico (cadastrado no Pubmed como “clinical trial”) muito interessante, que avaliou o efeito da aderência a terapia medicamentosa nos desfechos de pacientes submetidos CABG ou ICP, sendo os pacientes tratados conforme

## Artigo Comentado

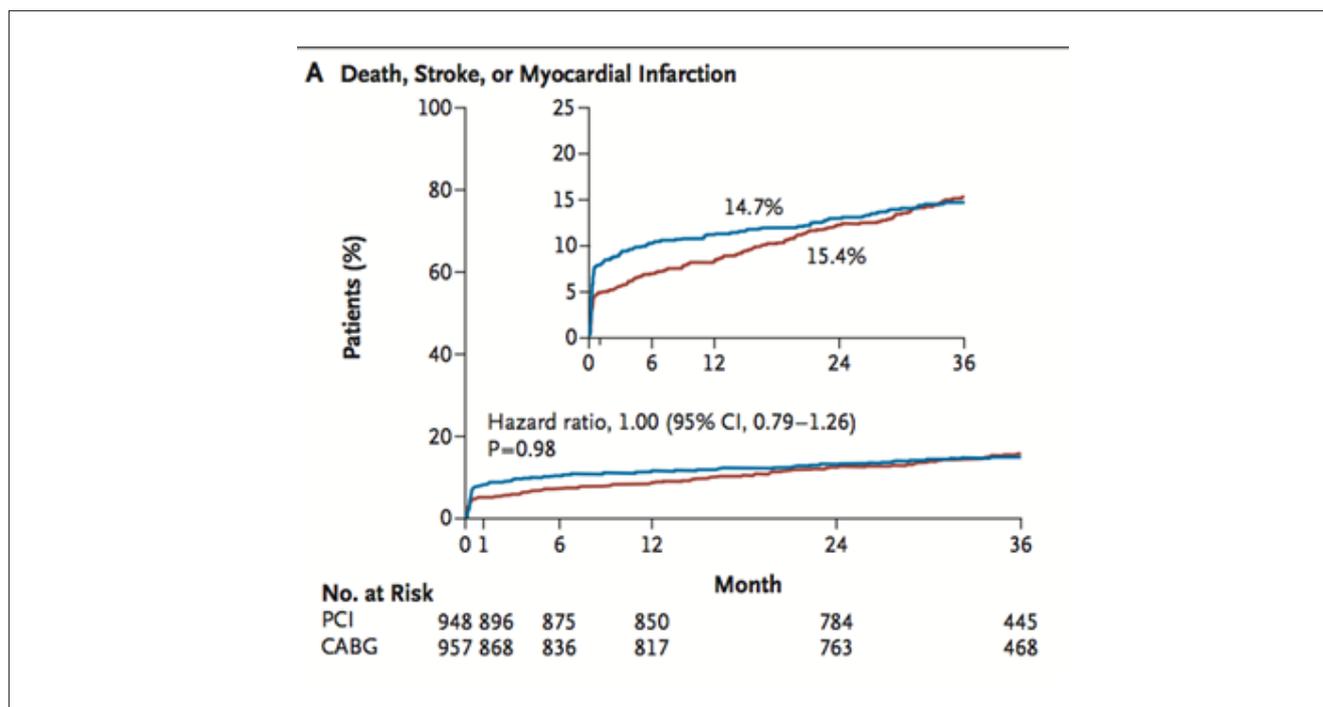


Figura 4 - Ocorrência de desfecho primário em 3 anos: CABG X PCI.

conveniência, sem critérios pré-especificados para inclusão. Detalhes das medicações foram inqueridos aos pacientes, e o desfecho primário consistiu em eventos cardíacos adversos maiores (MACE): morte, IAM não fatal e necessidade de revascularização, numa mediana de seguimento 84 meses.

Foram incluídos 973 CABG e 2255 ICP, e na análise dos grupos, não adesão ao AAS e estatina apresentam maior frequência de MACE. O uso de betabloqueador esteve relacionado a redução de eventos em pacientes submetidos às duas estratégias. O efeito da não-adesão parece ser mais importante no grupo ICP do que no grupo CABG. A adesão às medicações apresenta efeito benéfico preponderante em relação à escolha da estratégia de reperfusão. Como limitações, este é um estudo observacional, retrospectivo, passível de vieses, com história de adesão referida pelo paciente. Não se considerou tolerância às terapias na avaliação da adesão.

### 11) Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI – iFR-SWEDEHEART study – NEJM 2017

A avaliação funcional através de FFR das lesões coronárias mostrou-se superior à análise guiada por avaliação angiográfica nos pacientes com doença arterial coronária. Essa medida baseia-se na utilização de drogas para alcançar o máximo de

hiperemia na coronária e então medir a relação do fluxo antes e após a lesão durante a sístole. Uma alternativa recente de avaliação funcional consiste em utilizar o momento diastólico do enchimento, dispensando a utilização de vasodilatador (iFR – instantaneous wave-free ratio). Dessa maneira, avaliou-se se iFR é não inferior ao FFR em relação a desfechos clínicos em pacientes com lesões coronárias indicadas para avaliação por métodos funcionais.

Trata-se de um ensaio multicêntrico (Suíça, Dinamarca e Islândia), aberto, patrocinado pela Philips Volcano, incluindo pacientes com angina estável e SCASST, que foram randomizados para iFR ou FFR de lesões entre 40% e 80% de estenose. Os pontos de corte para tratamento foram  $FFR \leq 0.8$  e  $iFR \leq 0.89$ , indicando estenoses funcionalmente relevantes. Ao fim do procedimento, era questionado ao paciente o nível de desconforto torácico sentido, em escala de 0-4. O desfecho primário foi composto de morte por qualquer causa, IAM não fatal e necessidade de revascularização não planejada em 12 meses.

Foram analisados 2019 pacientes, garantindo um poder de 0,85 para avaliar se o iFR seria não inferior ao FFR, considerando uma taxa de eventos de 8% e uma margem de diferença de eventos de 3,2%, sob análise por protocolo. Sessenta e dois por cento dos pacientes tinham angina estável.

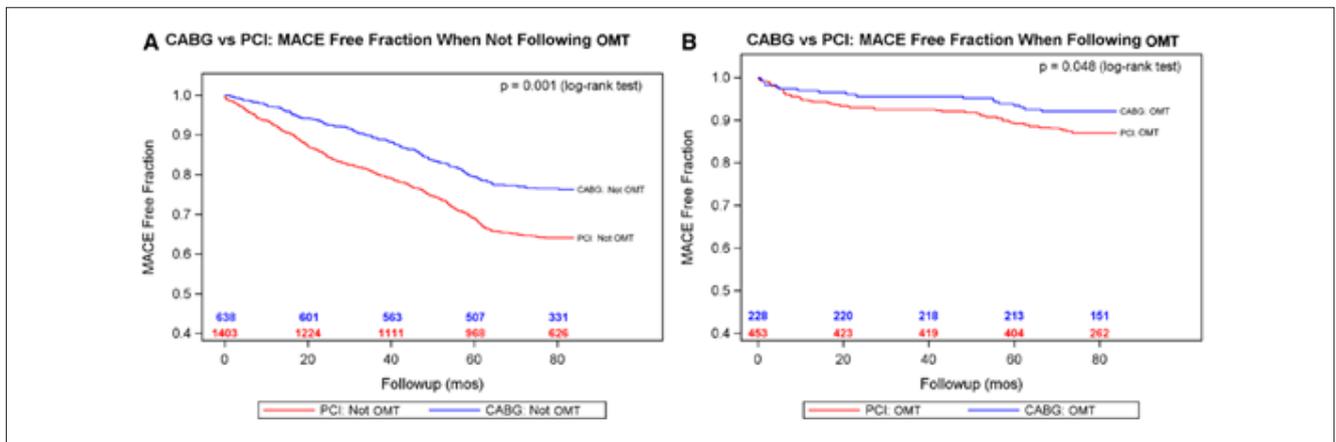


Figura 5 - Taxa de sobrevida livre de MACE em pacientes comparando CABG X ICP conforme aderência ao tratamento medicamentoso otimizado.

Ocorreram 6,7% de eventos no grupo iFR contra 6,1% de eventos no grupo FFR ( $p = 0,007$  para não inferioridade), sem diferença em subgrupos. Quando avaliado o desconforto torácico, foi reportado em 3% dos pacientes no grupo iFR e 68,3% no grupo FFR ( $p < 0,001$ ).

Dessa maneira, em pacientes com angina estável, instável ou infarto sem supra-ST, iFR mostrou-se não inferior ao FFR quando avaliado desfechos cardiovasculares combinados, com menor ocorrência de desconforto torácico. Ocorreram mais tratamento de lesões no grupo iFR, e há uma sugestão que na ocorrência de discordância entre a importância da lesão, o iFR mostra-se mais acurado que o FFR.

## 12) Use of the instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI – DEFINE – FLAIR trial – NEJM 2017

Neste estudo, os autores objetivaram determinar a eficácia e segurança da estratégia de revascularização guiada por iFR contra a guiada por FFR. Trata-se de um ensaio multicêntrico, randomizado, cego, de não inferioridade para guiar revascularização, e descreve-se os resultados do seguimento de 01 ano. Estudo também financiado pela Philips Volcano,

envolvendo pacientes com doença coronária com obstrução entre 40-70% em pelo menos um dos vasos, sob análise visual. Excluiu-se lesões espaçadas que requeressem avaliação e tratamento independente. Os pacientes foram randomizados para tratamento guiado por FFR ou iFR, tendo o paciente recebido nitrato intracoronário precedendo intervenção. Se FFR menor que 0,8, iFR menor que 0,89, definia-se lesão funcionalmente importante, e o paciente era submetido a intervenção cirúrgica ou percutânea. O desfecho primário consistia em MACE em um ano (IAM não fatal, morte e necessidade de revascularização). Estabeleceu-se uma amostra de 2492 pacientes, com distribuição normal entre os grupos, com o número de lesões funcionalmente importantes menor no grupo iFR que FFR (28,6% vs. 34,6%,  $p = 0.004$ ). O tempo do procedimento foi menor no grupo iFR ( $P = 0,01$ ). Avaliando o desfecho primário, não houve diferenças entre os grupos avaliados, determinando então não inferioridade do iFR em relação ao FFR. Sintomas relacionados ao procedimento foram mais comuns nos pacientes do grupo FFR, atribuídos principalmente a necessidade de utilização de adenosina intracoronária.

## Artigo Comentado

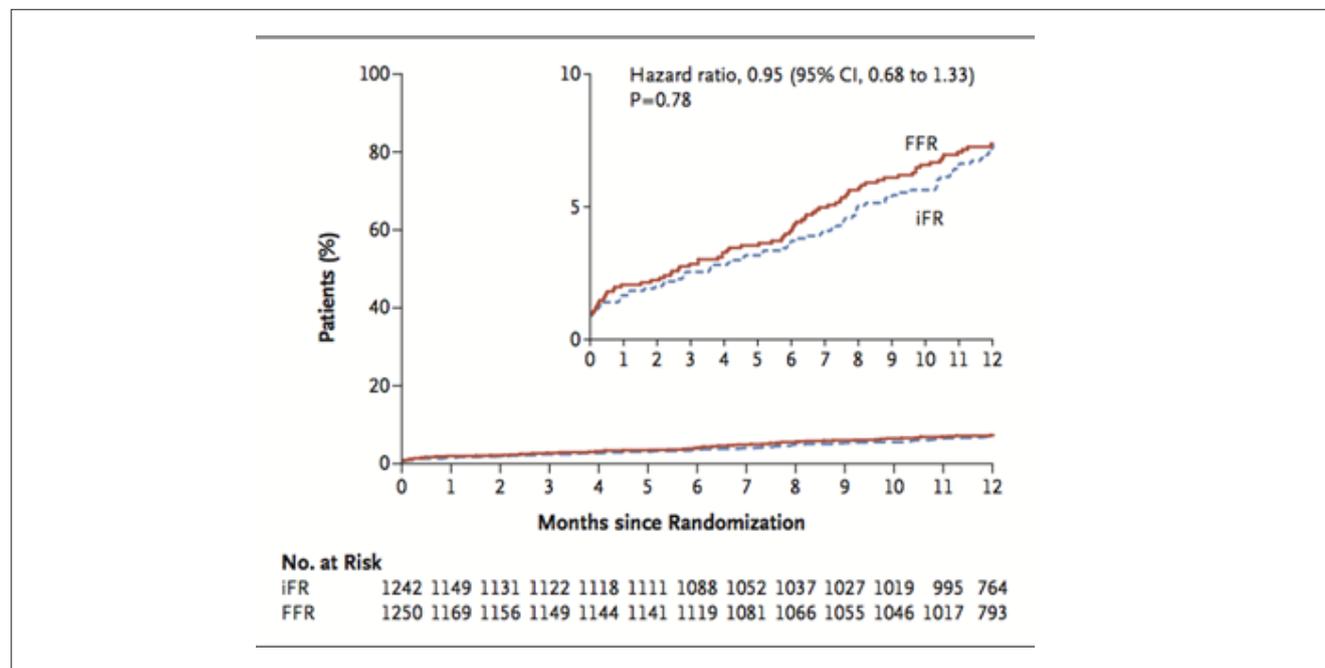


Figura 6 - Risco cumulativo do desfecho primário (FFR X iFR).

## Referências

1. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): An open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016; 388: 2015-22
2. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation* 2016; 134(21):1603-12
3. Pöss J, Köster J, Fuernau G, et al. Risk stratification for patients in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Journal of American College of Cardiology*. 2017; 69:1913-20
4. Smits PC, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 2017; 376(13):1234-44
5. Bønaa KH, Mannsverk RW, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(13):1242-52
6. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH et al. Bioabsorbable scaffolds versus Metallic Stents in routine PCI. *New England Journal of Medicine*, 2017; 376:2319-28
7. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34
8. Taggart DP, Altman DG, Gray AM et al. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:2540-2549.
9. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW et al. Everolimus-eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:2223-35
10. Kurlansky P, Herbert M, Prince S, Mack M. Coronary Artery Bypass Graft Versus Percutaneous Coronary Intervention: Meds Matter: Impact of Adherence to Medical Therapy on Comparative Outcomes. *Circulation*, 2016. 134(17):1238-1246
11. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *New England Journal of Medicine*, 2017; 376: 1813-1823
12. Davies JE, Sen S, Dehbi HM et al. Use of Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376: 1824-1834.