

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

# Avaliação e manejo de pacientes com angina estável: além do paradigma da isquemia



## Revisão do Estado da Arte do JACC

Richard Ferraro, MD,<sup>a,\*</sup> Jacqueline M. Latina, MD,<sup>a,\*</sup> Abdulhamied Alfaddagh, MD,<sup>a</sup> Erin D. Michos, MD, MHS,<sup>a</sup> Michael J. Blaha, MD, MPH,<sup>a</sup> Steven R. Jones, MD,<sup>a</sup> Garima Sharma, MD,<sup>a</sup> Jeffrey C. Trost, MD,<sup>a</sup> William E. Boden, MD,<sup>b</sup> William S. Weintraub, MD,<sup>c</sup> João A.C. Lima MD, MBA,<sup>a</sup> Roger S. Blumenthal, MD,<sup>a</sup> Valentin Fuster, MD, PhD,<sup>d,e</sup> Armin Arbab-Zadeh, MD, PhD, MPH<sup>a</sup>

### RESUMO

A coronariopatia é uma doença crônica e sistêmica com uma ampla variedade de sintomas, desfechos clínicos e gastos com saúde associados. Os eventos adversos da coronariopatia podem ser mitigados ou evitados com alterações no estilo de vida e nos fatores de risco, além de terapia médica. Essas medidas são eficazes no retardamento da progressão da doença aterosclerótica e na redução do risco de trombose no caso de rupturas de placa. Com o aumento da eficácia da prevenção e da terapia médica, o papel da revascularização da artéria coronária diminuiu e está amplamente restrito a subgrupos de pacientes com angina inaceitável, disfunção sistólica ventricular esquerda grave ou anatomia coronária de alto risco. Há uma necessidade urgente de alocar recursos de modo adequado para melhorar a prevenção. Neste artigo, revisamos as evidências científicas em apoio a terapia médica e revascularização para o manejo de pacientes com coronariopatia estável e discutimos as implicações para a avaliação de pacientes com angina estável e para políticas públicas. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2252-66) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.

**A** doença cardiovascular (DCV) continua sendo a causa mais frequente de morte e incapacidade nos Estados Unidos, com os gastos com saúde excedendo US\$ 3 trilhões por ano e estimados em US\$ 6 trilhões até 2027 (1). A coronariopatia (CP) é responsável pela maior parte das DCVs devido aos muitos testes, hospitalizações e terapias associados (2). Aproximadamente 5% da população dos Estados Unidos entre 25 e 64 anos de idade é submetida a testes de estresse todos os anos para a avaliação de suspeita de angina *pectoris* (3). Extrapolando esses dados para 220 milhões de estadunidenses com 25 anos ou mais, são

realizados bem mais de 10 milhões de testes de estresse anualmente apenas nos Estados Unidos, com custo de mais de US\$ 11 bilhões (4). A publicação recente dos resultados do ensaio clínico ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches/Estudo Internacional de Eficácia de Saúde Comparativa com Abordagens Médicas e Invasivas*) fez voltar as discussões sobre o manejo apropriado de pacientes com CP estável (5,6). O objetivo deste artigo é delinear princípios e evidências de apoio na avaliação contemporânea e manejo nesse importante grupo de pacientes.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

<sup>a</sup>Departamento de Medicina, Divisão de Cardiologia, Faculdade de Medicina da Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, EUA; <sup>b</sup>VA New England Healthcare System, Faculdade de Medicina da Boston University, Boston, Massachusetts, EUA; <sup>c</sup> MedStar Heart & Vascular Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC, EUA; <sup>d</sup>Departamento de Medicina, Divisão de Cardiologia, Mount Sinai Medical Center, Faculdade de Medicina Icahn no Mount Sinai Medical Center, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; e <sup>e</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Espanha. \*Os Drs. Ferraro e Latina contribuíram igualmente para este artigo.

Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos com humanos e com os regulamentos de bem-estar animal de suas respectivas instituições e com as diretrizes da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite a [página de instruções aos autores do JACC](#).

Manuscrito recebido em 7 de agosto de 2020; manuscrito revisado em 24 de agosto de 2020 e aceito em 30 de agosto de 2020.

## DESTAQUES

- Os resultados de grandes ensaios clínicos corroboram a terapia médica no lugar da revascularização como estratégia de manejo inicial para a maioria dos pacientes com cardiopatia isquêmica estável.
- Os dados disponíveis corroboram a revascularização apenas para subgrupos específicos de pacientes, em contraste com os padrões de prática prevalentes.
- São necessários mais esforços para fazer o alinhamento entre incentivos, alocação de recursos e expectativas dos pacientes com evidências para promover a aplicação de manejo médico e cuidados preventivos como a estratégia inicial para pacientes com CP estável.

A manifestação clínica mais comum da CP é a angina *pectoris*, e seu alívio é um componente vital no manejo de pacientes com CP. A angina estável é definida aqui como sintomas que podem ser atribuídos à isquemia miocárdica, como desconforto torácico, mas não têm a duração e a gravidade que se pode associar ao infarto agudo do miocárdio. A angina estável, portanto, geralmente é tratada ambulatorialmente. A gravidade e a frequência da angina em pacientes com CP estável registrados em ensaios clínicos e estudos observacionais estão listadas nas Tabelas 1 e 2. Os pacientes com angina grave ou inaceitável foram excluídos dos ensaios clínicos com frequência. No ensaio clínico COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*/Desfechos Clínicos Utilizando Revascularização e Avaliação Agressiva de Medicamentos), a maioria dos pacientes (dois terços) apresentava angina I ou II conforme a *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) e 21% com angina classe III (pacientes com classe IV foram excluídos) (7). O estudo FAME 2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2/Reserva de Fluxo Fracionada vs. Angiografia para Avaliação Multiarterial 2*) contou com pacientes de todas as classes da CCS, incluindo 7% dos pacientes com angina CCS IV (8). No ensaio clínico ISCHEMIA, 95,4% dos pacientes apresentavam angina CCS II ou menos grave, apesar de a maioria (86%) apresentar isquemia miocárdica induzível moderada ou grave (pacientes com angina inaceitável foram excluídos) (9).

O Questionário de Angina de Seattle (QAS) permite uma avaliação mais detalhada da frequência de angina relatada pelos pacientes, suas limitações físicas associadas e a qualidade de vida. O escore de frequência do QAS tem uma escala de 0 a 100, com 100 sendo o melhor (sem angina). O escore de frequência médio do QAS foi

de 68,5 no COURAGE e de 81,5 no ISCHEMIA na linha de base (Tabela 2). Embora a presença de angina tenha sido um pouco mais frequente em mulheres do que em homens no ISCHEMIA, a angina diária foi rara (<3%) entre mulheres e homens (10).

Como os critérios de entrada para os ensaios clínicos são geralmente rigorosos, os estudos observacionais podem fornecer uma avaliação mais realista da gravidade/frequência da angina na comunidade. Dos 5.558 pacientes entrevistados em seis clínicas de medicina geral para veteranos de guerra dos Estados Unidos, 83% relataram angina mínima ou leve (11). O estudo APPEAR (*Provider Evaluation of Angina Relief/Avaliação do Provedor de Alívio da Angina*) avaliou prospectivamente 25 clínicas de cardiologia ambulatorial dos Estados Unidos quanto à frequência de angina (12). O escore médio de frequência de angina do QAS de 1.257 pacientes com CP estável foi de 92, com apenas 7,6% relatando angina semanal ou diária. Destaca-se que 67% dos pacientes não apresentaram angina. Esses dados foram muito semelhantes a outra amostra ambulatorial obtida no estudo Heart & Soul (Tabela 2) (13). No estudo internacional CLARIFY (*Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients with Stable Coronary Artery Disease/Registro Longitudinal Observacional Prospectivo de Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estável*), 80% de 20.291 pacientes não relataram angina (14). Em geral, os pacientes com CP estável não apresentam angina ou apresentam apenas angina leve, embora alguns apresentem sintomas graves ou frequentes com redução substancial da qualidade de vida.

## METAS DE AVALIAÇÃO EM PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL

O risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAMs) é relativamente baixo na maioria dos pacientes sem histórico de CP e que apresentam dor torácica estável (15). Dessa forma, devem-se considerar com cuidado os riscos, os custos e a utilização posterior com testes. Dadas as preocupações com a segurança do paciente, os custos e as restrições de recursos, é melhor evitar testes desnecessários. As escolhas diagnósticas devem ser voltadas à orientação das opções de manejo disponíveis, que variam de um foco único na modificação dos fatores de risco, variando a intensidade da terapia médica, até a revascularização da artéria coronária. As metas de manejo em pacientes com CP estável se concentra: 1) na melhora da sobrevida sem eventos; e 2)

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CCS = *Canadian Cardiovascular Society*

CP = coronariopatia

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica

DCV = doença cardiovascular

ECAM = evento cardiovascular adverso maior

ICP = intervenção coronária percutânea

LDL = lipoproteína de baixa densidade

NCDR = *National Cardiovascular Data Registry*

PCK-9 = pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

QAS = Questionário de Angina de Seattle

RFF = reserva de fluxo fracionada

RM = ressonância magnética

SCA = síndrome coronariana aguda

TAPD = terapia antiplaquetária dupla

TC = tomografia computadorizada

TMO = tratamento medicamentoso otimizado

**TABELA 1** Gravidade da angina basal por escore de angina da CCS em ensaios clínicos importantes selecionados

	BARI-2D*	COURAGE	FAME 2	ISCHEMIA
Sem angina	11,2	12,4	11,2	20,8
Classe I da CCS		29,8	20,3	28,2
Classe II da CCS	42,5	36,5	45,2	45,4
Classe III da CCS		21,1	16,3	4,6
Classe IV da CCS	8,6	0 (excluído)	7,0	0†

Os valores estão em %. Os dados foram obtidos nas respectivas publicações (7-9,49). \*As classes I/II e III/IV de angina foram agrupadas. †Pacientes com angina inaceitável apesar do manejo médico foram excluídos do registro. BARI-2D = *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type-2 Diabetes* (Investigação de Revascularização de Angioplastia em Diabetes Tipo 2); CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; COURAGE = *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (Desfechos Clínicos Utilizando Revascularização e Avaliação Agressiva de Medicamentos); FAME 2 = *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multi-vessel Evaluation* (Reserva de Fluxo Fracionada vs. Angiografia para Avaliação Multiarterial); ISCHEMIA = *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches* (Estudo Internacional de Eficácia de Saúde Comparativa com Abordagens Médicas e Invasivas).

na melhoria sintomática (tanto na função física quanto na qualidade de vida). Um algoritmo simples pode dar a orientação adequada à seleção de opções diagnósticas e terapêuticas na maioria dos casos.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

A principal estratégia de manejo continua sendo a intervenção no estilo de vida e a prevenção farmacológica secundária intensiva que, juntas, são frequentemente chamadas de tratamento medicamentoso otimizado (TMO), com a inclusão de revascularização da artéria coronária se a terapia medicamentosa isolada for ineficaz. Pacientes com CP obtêm benefícios com exercícios regulares, uma dieta saudável, abstinência de tabaco ou uso excessivo de álcool e controle de lipídios séricos, hipertensão e glicemia (16). Fortes evidências corroboram a eficácia dessas intervenções para melhorar os desfechos e continuam sendo a base para o manejo de pacientes com CP (16).

A revascularização da artéria coronária pode ser realizada por intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com o intuito de melhorar os sintomas e, em pacientes selecionados, a sobrevida sem eventos. É difícil estimar o número de procedimentos de revascularização em pacientes com CP estável realizados todos os anos nos Estados Unidos porque muitos pacientes estão sendo encaminhados com indicação de *angina instável*; uma síndrome que é mal definida e, talvez, seja até mesmo um diagnóstico obsoleto (17). Em resposta a critérios de elegibilidade mais rígidos para realizar ICP em pacientes com angina estável, foi observado um aumento acentuado de encaminhamentos de ICP para angina

instável nos últimos anos, sugerindo que é preferencialmente diagnosticado no lugar de angina estável (“codificado”) para justificar o encaminhamento e reembolso para revascularização (18,19).

De acordo com estimativas da *American Heart Association*, foram realizados 954.000 procedimentos de ICP e 397.000 de CRM nos Estados Unidos em 2010 (20), sem incluir ICP ambulatorial. Ao se fazer uma análise das indicações do NCDR (*National Cardiovascular Data Registry*) (21), aproximadamente um terço dos procedimentos de revascularização está sendo realizado para infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnívelamento do segmento ST, para os quais há amplo consenso sobre o benefício da intervenção. As indicações para os dois terços restantes dos casos são para sintomas estáveis ou para “angina instável” sem evidência de infarto do miocárdio (21). Dessa forma, estão sendo realizados aproximadamente 900.000 procedimentos por ano de revascularização para indicações de não infarto do miocárdio, com o número de casos realizados em pacientes verdadeiramente estáveis sendo desconhecido devido às dificuldades de distinção entre angina instável e estável.

## REVASCULARIZAÇÃO VS. TERAPIA MÉDICA PARA CONTROLE DE ANGINA

A maioria dos pacientes com CP estável apresenta desconforto torácico leve e não frequente ou nenhum sintoma (Tabela 2). Na maioria dos pacientes, os sintomas diminuirão ou até mesmo serão solucionados com terapia médica ou revascularização. Os dados do COURAGE em pacientes selecionados com CP estável considerados para revascularização revelaram melhora ao longo do tempo com altos escores de qualidade de vida durante o seguimento com TMO sozinho ou com ICP além da TMO (22). Embora pacientes designados para ICP tenham apresentado um pequeno benefício incremental em relação ao TMO, essa diferença desapareceu em 24 a 36 meses para a maioria dos domínios do QAS. O ISCHEMIA também confirmou uma melhora na frequência de angina com a estratégia invasiva em relação ao TMO, que foi mantida em 36 meses (QAS médio de 88,6 vs. 86,3) (23). O benefício da revascularização foi maior com angina mais frequente na linha basal do estudo (35% dos pacientes não apresentavam angina), especialmente com angina diária ou semanal (diferença de 5,3 pontos em 36 meses).

Uma advertência importante em ambos os ensaios clínicos, porém, é a alocação de tratamento não cego, que pode ter influenciado os resultados. O estudo ORBITA controlado por placebo (*Objective Randomised Blinded Investigation with Optimal Medical Therapy of Angioplasty in Stable Angina*/Investigação Cega Obj-

tiva e Randomizada com Tratamento Medicamentoso Otimizado de Angioplastia em Angina Estável) não encontrou diferenças significativas na gravidade da angina ou nas medidas de qualidade de vida em pacientes com CP uniarterial estável designados para TMO ou ICP (24), embora mais pacientes tenham passado para assintomáticos com a ICP (25). Uma análise do FAME 2 revelou uma redução de 77% na gravidade da angina em 30 dias após os pacientes serem informados de que não apresentavam doença limitadora de fluxo (26). Dessa forma, não está claro se a melhora sintomática com a revascularização observada no COURAGE e no ISCHEMIA ocorreu devido ao tratamento ou se pode ser pelo menos parcialmente atribuída a um efeito placebo. Pacientes com sintomas graves podem ter maior probabilidade de obter melhora dos sintomas com ICP, mas <10% dos pacientes apresentam angina CCS III ou IV, mesmo em populações selecionadas de ensaios clínicos, como ISCHEMIA ou BARI-2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type-2 Diabetes/Investigação de Revascularização de Angioplastia em Diabetes Tipo 2*) (Tabela 1). Os dados disponíveis confirmam as diretrizes de prática atuais, que recomendam que a revascularização seja reservada para os casos de angina inaceitável, apesar do TMO adequado (16).

## ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A SOBREVIVÊNCIA SEM EVENTOS

**CONCEITOS GERAIS.** Para determinar o tratamento apropriado de pacientes com CP estável, é prudente revisar os mecanismos que levam a desfechos adversos para o paciente. A morte ou morbidade em pacientes com CP estável é causada por eventos coronários agudos e suas complicações posteriores (por exemplo, insuficiência cardíaca, arritmia) (27). A ruptura da placa aterosclerótica com subsequente trombose e oclusão parcial ou completa do lúmen é o mecanismo mais comum que leva à síndrome coronariana aguda (SCA) (27). Há um risco extremamente baixo de infarto do miocárdio ou de morte cardíaca em pacientes sem evidência de aterosclerose coronariana por imagem, mesmo na presença de sintomas suspeitos de angina (28). Na ausência de doença aterosclerótica coronariana, podem ocorrer dissecação da artéria coronária, espasmo ou embolia, mas esses eventos são incomuns.

Por outro lado, o risco de eventos adversos tem correlação com a extensão anatômica da doença arterial coronariana (29). Embora a maioria das placas ateroscleróticas permaneça estável e não leve a eventos coronários agudos, quanto mais placas estiverem presentes, maior será o risco de ocorrerem rupturas das placas e maior será a probabilidade de ocorrerem trombose

**TABELA 2** Frequência de angina e limitação física associada em ensaios clínicos e estudos observacionais

	HEART & SOUL	COURAGE	ISCHEMIA	APPEAR
Sem angina	61,9%	22,0%	35,5%	67,3%
Mensalmente	27,3%	Sem dados	44,3%	25,1%
Diariamente/semanalmente	10,9%	Sem dados	20,3%	7,6%
Escore de frequência do QAS	89,1	68,5	81,5	91,6
Limitação física do QAS	76,9	66,0	79,4	71,6

Os dados foram obtidos nas respectivas publicações (12,13,22,23). Os dados de grupos de tratamento em estudos clínicos foram calculados como média. Observe que a diferença para a Tabela 1 em relação aos pacientes sem angina no ensaio clínico ISCHEMIA ocorre devido à metodologia diferente de obtenção de dados.  
APPEAR = *Provider Evaluation of Angina Relief* (Avaliação do Provedor de Alívio da Angina);  
QAS = Questionário de Angina de Seattle; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

arterial e evento clínico (27). Dessa forma, a carga aterosclerótica coronariana é o principal determinante de risco (30). Além disso, a aterosclerose com progressão rápida e um meio hemostático favorável aumentam o risco de infarto do miocárdio e de morte (27). Na maioria dos pacientes, a convergência de fatores pró-trombóticos aumenta a probabilidade da ocorrência de eventos (27). Muitos desses fatores que aumentam a probabilidade de uma trombose (por exemplo, diabetes melito, hiperlipidemia, hipertensão arterial, obesidade) podem ser modificados e ter seus efeitos mitigados por terapias médicas ou por alterações no estilo de vida.

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO OTIMIZADO PARA MELHORAR A SOBREVIVÊNCIA SEM EVENTOS.

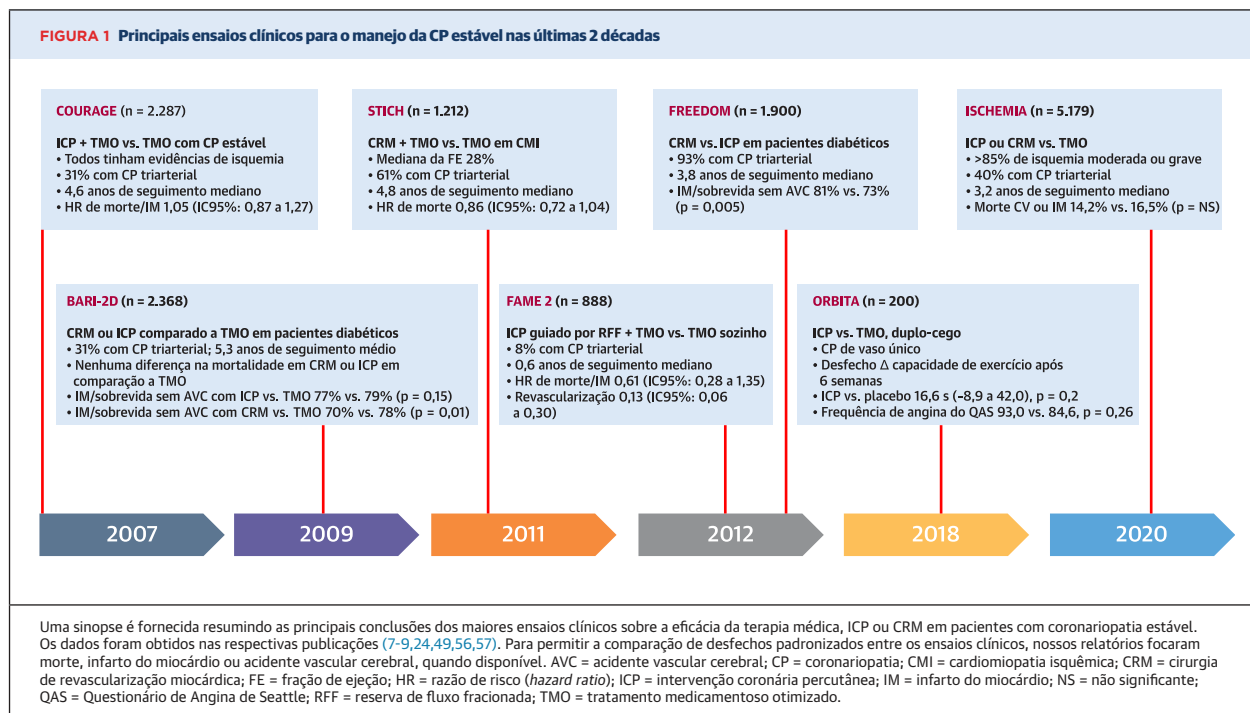
O tratamento adequado da CP é feito por meio de uma abordagem sistêmica que visa estabilizar o processo da doença aterosclerótica e modificar a resposta biológica ao estímulo da trombose. Uma visão geral dos ensaios clínicos sobre terapia médica para a prevenção secundária em pacientes com CP é apresentada na Tabela 3. Entre os fatores que têm impacto substancial na morbidade e mortalidade em pacientes com CP, estão: terapia hipolipemiante, terapia antitrombótica, controle da pressão arterial e de diabetes, cessação do tabagismo, dietas melhores e maior consciência dos efeitos prejudiciais do sedentarismo (31-33). Além disso, mesmo pequenas mudanças no controle dos fatores de risco ou uma melhor adesão à medicação têm um grande impacto no desfecho do paciente (34,35).

A diretriz de 2018 da *American Heart Association/American College of Cardiology Cholesterol* para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica clínica recomenda estatina tolerada ao máximo para uma meta de redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)  $\geq 50\%$  (36). A diretriz ainda recomenda cogitar fortemente a ezetimiba para complementar a estatina de alta intensidade para pacientes com CP conhecida com LDL persistentemente  $\geq 70$  mg/dL, e que, para os pacientes com LDL  $\geq 70$  mg/dL, apesar

<b>TABELA 3</b> Terapia médica para prevenção de morte, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio em pacientes com coronariopatia			
Medicamento	Estudo/primeiro autor, ano (Ref. nº)	Desfecho	Razão de risco (IC95%)
<b>Terapia antiplaquetária única</b>			
Aspirina	ISIS 2, 1988 (90)	Morte vascular	0,77 (0,7-0,85)*
Aspirina	<i>Antithrombotic Trialists Collaboration</i> , 2009 (91)	Morte CP Evento coronário maior AVC	0,87 (0,78-0,98) 0,80 (0,73-0,88) 0,81 (0,71-0,92)
Aspirina	Udell et al., metanálise, 2015 (92)	Morte CV, IM ou AVC Morte CV Morte por todas as causas	0,78 (0,67-0,90) 0,85 (0,74-0,98) 0,92 (0,83-1,03)
Aspirina	Fanaroff et al., metanálise, 2017 (93)	Morte por todas as causas	0,80 (0,73-0,87)
Clopidogrel	CAPRIE, 1996 (94)	AVC, IM ou morte por todas as causas	0,93 (0,86-1,01)
<b>Terapia antitrombótica avançada</b>			
Clopidogrel + ASA	Fanaroff et al., metanálise, 2017 (93)	Morte por todas as causas	0,79 (0,68-0,92)
Clopidogrel + ASA para 30 m	DAPT Study, 2014 (52)	Morte, IM ou AVC Morte por todas as causas	0,71 (0,59-0,85) 1,36 (1,00-1,85)
Ticagrelor + ASA	Fanaroff et al., metanálise, 2017 (93)	Morte por todas as causas	0,68 (0,58-0,82)
Ticagrelor 60 mg 2 vezes ao dia + ASA	PEGASUS-TIMI 54 (37)	Morte CV, IM ou AVC Morte por CP, IM, AVC Morte por todas as causas	0,84 (0,74-0,95) 0,83 (0,73-0,94) 0,89 (0,76-1,04)
Prasugrel + ASA	Fanaroff et al., metanálise, 2017 (93)	Morte por todas as causas	0,74 (0,60-0,91)
Rivaroxabana em baixa dose + ASA	COMPASS (95)	IM, AVC ou morte CV Morte por todas as causas	0,74 (0,65-0,86) 0,77 (0,65-0,90)
<b>BRA/Inibidores da ECA</b>			
Ramipril	HOPE, 2000 (96)	IM, AVC, morte CV Mortalidade por todas as causas	0,78 (0,70-0,86) 0,84 (0,75-0,95)
Trandolapril	PEACE, 2004 (97)	IM, CRM, ICP, morte CV Morte por todas as causas	0,96 (0,88-1,06) 0,89 (0,76-1,04)
Perindopril	EUROPA, 2003 (98)	IM, parada cardiorrespiratória, morte CV Morte por todas as causas	0,80 (0,71-0,91) 0,89 (0,77-1,02)
Telmisartan	TRANSCEND, 2008 (99)	IM Morte por todas as causas	0,79 (0,62-1,01) 1,05 (0,91-1,22)
<b>Betabloqueadores</b>			
Betabloqueadores após IM	FAST-MI, 2016 (100)	Morte por todas as causas aos 30 dias Morte por todas as causas ao 1 ano Morte por todas as causas aos 5 anos	0,46 (0,26-0,82) 0,77 (0,46-1,30) 1,19 (0,65-2,18)
<b>Medicações hipolipemiantes</b>			
Sinvastatina	4S, 1994 (101)	Morte por todas as causas	0,70 (0,58-0,85)
Pravastatina	LIPID, 1998 (102)	Morte por CP Morte por todas as causas	0,76 (0,65-0,78) 0,78 (0,69-0,87)
Pravastatina	CARE, 1996 (103)	Morte por CV ou IM não fatal Morte por CP	0,76 (0,64-0,91) 0,80 (0,61-1,05)
Atorvastatina	MIRACL, 2001 (104)	IM não fatal Morte	0,90 (0,69-1,16) 0,94 (0,67-1,31)
Ezetimiba com Sinvastatina	IMPROVE-IT, 2015 (105)	IM Morte por qualquer causa	0,87 (0,80-0,95) 0,99 (0,91-1,07)
Evolocumab	FOURIER, 2017 (106)	IM Morte por todas as causas	0,73 (0,65-0,82) 1,04 (0,91-1,19)
Alirocumabe após SCA	ODYSSEY, 2018 (107)	Morte, IM ou AVC Morte por qualquer coisa	0,86 (0,79-0,93) 0,85 (0,73-0,98)
Icosapent etil	REDUCE-IT, 2019 (41)	IM fatal ou não fatal Morte CV Morte por todas as causas	0,69 (0,58-0,81) 0,80 (0,66-0,98) 0,87 (0,74-1,02)
* Razão de chance. ASA = aspirina; AVC = acidente vascular cerebral; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; CP = coronariopatia; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; CV = cardiovascular; ECA = enzima conversora de angiotensina; ECAM = evento cardiovascular adverso maior comprometendo a morte cardiovascular, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; IC = intervalo de confiança; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; SCA = síndrome coronariana aguda; TAPD = terapia antiplaquetária dupla.			

dessas medidas, pode ser cogitado o uso do inibidor pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9). Além da terapia antiplaquetária, geralmente iniciada com aspirina, os pacientes selecionados se beneficiam da terapia antiplaquetária dupla (TAPD) ou rivaroxabana em baixa dose mais aspirina em baixa dose após SCA (37,38). Para pacientes com diabetes melito, os tratamentos com inibidores do cotransportador 2 de sódio/glicose e agonistas do receptor do peptídeo

semelhante ao glucagon 1 foram associados a desfechos melhores e agora são recomendados como tratamento de primeira linha no manejo de diabetes para fins de prevenção de DCV (39,40). Recentemente, foi descoberto que a adição de icosapent etil reduz o ECAM em pacientes com triglicerídeos elevados em um contexto de tratamento padrão para DCV (41,42). Por fim, o tratamento anti-inflamatório se mostra promissor como uma nova terapia de prevenção secundária (43,44).



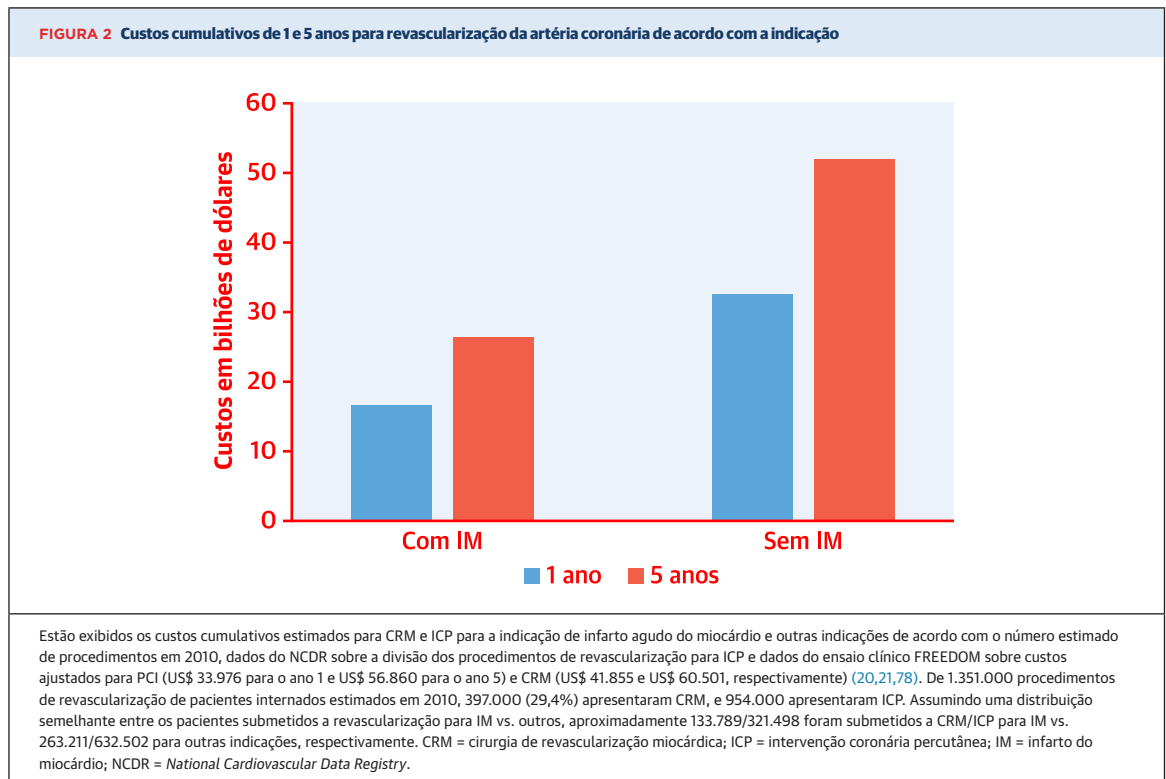
## REVASCULARIZAÇÃO VS. TERAPIA MÉDICA PARA MELHORAR A SOBREVIDA SEM EVENTOS.

Uma visão geral dos principais ensaios clínicos recentes que abordam o desfecho do paciente após TMO, ICP ou CRM é apresentada na Figura 1. A base conceitual para o benefício da revascularização em pacientes com CP estável tem sido associada à suposição de que a redução da isquemia miocárdica e a melhora da perfusão miocárdica levam a um melhor desfecho clínico (45). A evidência direta do benefício da revascularização em pacientes com CP estável existe para o uso de CRM em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, CP triarterial, CP biarterial, incluindo a artéria coronária descendente anterior esquerda proximal, bem como em pacientes com diminuição da fração de ejeção ou diabetes e CP multiarterial (16). As diretrizes de prática também corroboram (recomendação de classe IIa) a CRM para pacientes com doença multiarterial e isquemia miocárdica extensa em testes provocativos, embora existam evidências de suporte predominantemente oriundas de análises observacionais retrospectivas (16). A maioria dos estudos comparando CRM a terapia médica é da década de 1980, com a terapia médica não incluindo componentes contemporâneos essenciais, como terapia antiplaquetária ou hipolipemiante agressiva, os quais demonstraram melhorar a sobrevida em pacientes com CP (46).

Ainda não se compreendem bem os mecanismos pelos quais a CRM leva a melhores desfechos em pa-

cientes selecionados com características de alto risco em comparação com a terapia médica (45). As análises do ensaio clínico STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*/Tratamento Cirúrgico para Insuficiência Cardíaca Isquêmica) não encontraram diferenças na insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* ou nas classificações de angina da CCS entre os pacientes designados para CRM vs. terapia médica em 48 meses de seguimento, o que sugere que uma melhor perfusão miocárdica com revascularização cirúrgica pode não ser um fator importante para explicar a diferença no desfecho do paciente (47). Vários estudos demonstraram que a ICP está associada à redução da carga isquêmica em pacientes com CP estável sem afetar a mortalidade ou o risco de infarto do miocárdio, demonstrando que a redução da isquemia miocárdica induzível pode não ser um fator para melhorar a sobrevida do paciente (48). Dessa forma, nem a melhora da função miocárdica pela restauração do fluxo sanguíneo epicárdico nem a redução da isquemia miocárdica pela revascularização da artéria coronária foram implicadas na sobrevida estendida em pacientes com CP estável.

A redução do risco de infarto do miocárdio foi observada com CRM (49), mas não com ICP vs. terapia médica (48). Em uma metanálise atualizada, incluindo dados do ISCHEMIA, o risco relativo de infarto do miocárdio com ICP vs. TMO foi de 0,93 [intervalo de confiança de 95% (IC): 0,83 a 1,03] com risco de infarto do miocárdio espontâneo e relacionado ao pro-



cedimento compensando um ao outro (50). No entanto, mais pacientes designados para revascularização de rotina usando ICP recebem TAPD, que está associada a 22% de redução do risco de infarto do miocárdio em pacientes com CP ou perfil de risco semelhante em uma metanálise (51). Em pacientes de alto risco com CP (por exemplo, histórico de ICP), foi observada uma redução de 53% do risco de infarto do miocárdio (52). Uma análise do TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*/Ensaio Clínico para Avaliar a Melhoria nos Desfechos Terapêuticos pela Otimização da Inibição de Plaquetas com Prasugrel-Trombólise no Infarto do Miocárdio 38) em 12.844 pacientes com SCA e ICP revelou uma terapia antitrombótica mais potente associada a menos infartos do miocárdio espontâneos [razão de risco (HR): 0,80; IC95%: 0,67 a 0,95], principalmente na fase posterior do estudo (53). Dados do PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54*/Prevenção de Eventos Cardiovasculares em Pacientes com Ataque Cardíaco Prévio Usando Ticagrelor Comparado ao Placebo em um Contexto de Aspirina-Trombólise no Infarto do Miocárdio 54) confirmaram o benefício da

redução do risco de infarto do miocárdio com TAPD em pacientes com e sem ICP (54). Está claro, portanto, que o tratamento antitrombótico mais potente está associado a um menor risco de infarto do miocárdio e que a alocação desigual desse tratamento, como no caso de ensaios clínicos de ICP vs. TMO, cria um viés contra o TMO para o desfecho de infarto do miocárdio espontâneo. A função da revascularização na prevenção do infarto do miocárdio espontâneo continua sendo um ponto de discussão ativo e de investigações futuras.

Em contraste com a ICP, a CRM não aborda estenoses focais, mas fornece novos condutos sem doença aterosclerótica. Especulamos que a CRM, contornando a circulação arterial coronariana proximal altamente enferma com condutos arteriais resistentes à aterosclerose (artérias mamárias internas ou radiais), reduz o risco de trombose vascular e infarto do miocárdio posteriores (45,55). Essa teoria é consistente com nossa compreensão do risco de CP e talvez explique por que a CRM leva a melhores desfechos do paciente em comparação com a ICP (56).

O tratamento sistêmico com TMO de pacientes com CP tem evoluído rapidamente e agora inclui a aplicação de altas doses de estatinas, ezetimiba, inibidores de PCSK-9, icosapent etil, TAPD, antagonistas de aldosterona em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda severamente reduzida, anticoagulação em

baixa dose, inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2 e agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1, além de tratamento emergente com anti-inflamatório. Tem sido difícil replicar o benefício da CRM observado na década de 1980 em ensaios clínicos compostos por pacientes tratados com terapias médicas contemporâneas. O ensaio clínico BARI-2D não encontrou um benefício de mortalidade com CRM sobre TMO em pacientes com CP multiarterial e diabetes melito (49). O ensaio clínico STICH falhou em demonstrar redução significativa da mortalidade com CRM sobre TMO em sua análise de desfecho especificado em pacientes com CP grave e função sistólica ventricular esquerda severamente reduzida (57). Embora uma mortalidade 10% menor tenha sido observada com CRM após 10 anos (58), o STICH não usou terapia médica, a qual, desde então, demonstrou reduzir o risco de mortalidade ou infarto do miocárdio nessa população (por exemplo, antagonistas da aldosterona, TAPD ou terapia lipídica avançada).

**O ENSAIO CLÍNICO ISCHEMIA.** Recentemente, foram publicados os resultados do maior ensaio clínico randomizado controlado em pacientes com CP estável (9). O ISCHEMIA, um estudo multicêntrico com 5.179 pacientes com doença cardíaca isquêmica estável e isquemia moderada a grave em teste de estresse, teve como objetivo determinar se uma estratégia invasiva de TMO mais cateterismo cardíaco e revascularização coronária (se viável) vs. uma estratégia conservadora de TMO sozinho, com a revascularização reservada para falha do tratamento, levou a um melhor prognóstico aos participantes, com um desfecho primário de infarto do miocárdio, morte cardiovascular, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou parada cardiorrespiratória ressuscitada (9).

O ISCHEMIA não revelou nenhuma diferença significativa (HR de 0,93; IC95%: 0,80 a 1,08) para o desfecho do estudo principal. Nenhuma diferença significativa foi observada para os desfechos secundários de morte cardiovascular ou morte por todas as causas, infarto do miocárdio, parada cardiorrespiratória ou acidente vascular cerebral. As taxas de hospitalização por angina instável foram menores com a revascularização de rotina, mas maiores para hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os achados mais notáveis foram os de infarto do miocárdio. As curvas de incidência cumulativa revelaram um risco inicial de aumento do infarto do miocárdio com revascularização de rotina, o que foi compensado por um benefício tardio. Consequentemente, as taxas de infarto do miocárdio periprocedimento foram quase três vezes maiores com a revascularização de rotina, mas o risco de infartos do miocárdio espontâneos foi 33%

**TABELA 4 Desfecho do paciente entre pacientes submetidos a ACT vs. teste funcional para avaliação de dor torácica estável em estudos clínicos**

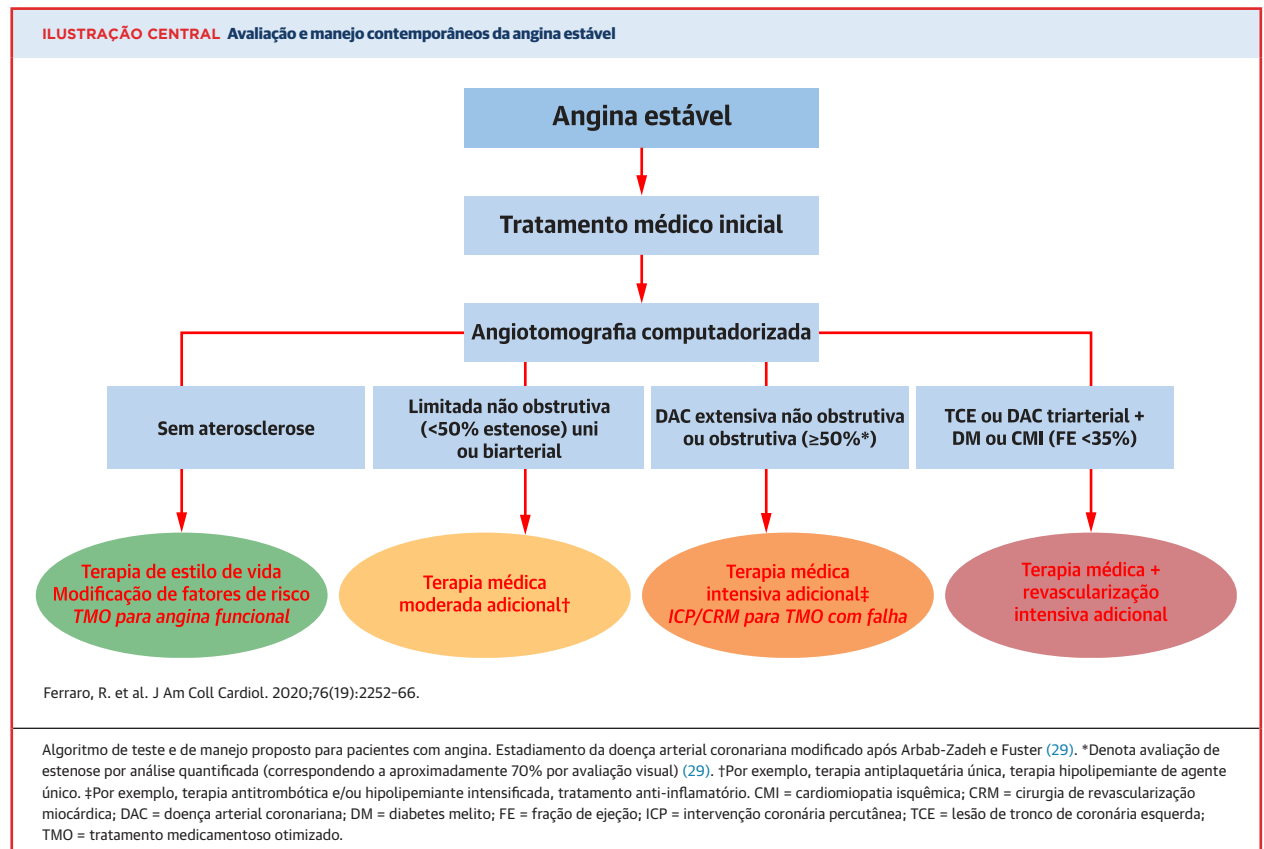
	PROMISE	SCOT-HEART	Registro dinamarquês
Tamanho da amostra, n	10.003	4.146	86.705
Seguimento mediano, meses	25	58	43
IM não fatal, HR TC (IC95%)*	0,77 (0,48-1,23)*	0,60 (0,41-0,87)	0,71 (0,61-0,82)
Morte ou IM, HR TC (IC95%)	0,88 (0,67-1,15)	0,59 (0,41-0,84)†	0,87 (0,81-0,94)

Os dados foram obtidos nas respectivas publicações e análises agrupadas (15,83-85). \*Indica a razão de chances em oposição à razão de risco, que não foi fornecida. †Indica morte relacionada à coronariopatia em vez de morte por todas as causas.  
ACT = angiotomografia computadorizada; HR = razão de risco (*hazard ratio*); IC = intervalo de confiança; IM = infarto do miocárdio; PROMISE = *Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain* (Estudo Prospectivo de Imagem Multicêntrica para Avaliação da Dor Torácica); SCOT-HEART = *Scottish Computed Tomography of the Heart* (Tomografia Computadorizada Escocesa do Coração); TC = tomografia computadorizada.

menor. A interpretação desses achados é dificultada pela alocação desigual de TAPD entre os participantes. Aproximadamente um quarto dos pacientes no braço conservador vs. metade no braço invasivo receberam TAPD aos 12 meses (24% vs. 30% na última visita do estudo). O fato de 26% das revascularizações terem sido realizadas com CRM provavelmente contribuiu ainda mais para a menor incidência de infarto do miocárdio no seguimento (49). Por fim, os critérios para infarto do miocárdio periprocedimento do ISCHEMIA foram alinhados aos padrões da *Society of Cardiovascular Angiography and Interventions*, que são muito mais rigorosos do que os propostos no documento de consenso da Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio (59). O uso de uma definição alternativa de infarto do miocárdio periprocedimento no ISCHEMIA foi associado a uma taxa de infarto do miocárdio cumulativa de 5 anos significativamente menor na estratégia conservadora vs. invasiva [12,7% vs. 15,4% (IC95% para diferença: 0,3% a 5,1%)], apesar da alocação desigual de TAPD que favoreceu a estratégia invasiva (9).

O seguimento médio no ISCHEMIA foi um pouco mais curto do que em outros ensaios clínicos comparáveis, como o COURAGE, STICH ou FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*/Avaliação de Revascularização Futura em Pacientes com Diabetes Melito: Manejo Ideal da Doença Multiarterial), o que pode limitar a sua interpretação. Por outro lado, não houve separação da sobrevida cumulativa após 5 anos e, com um seguimento mais longo, uma diferença seria inesperada (48). No COURAGE, não foi encontrada nenhuma diferença na mortalidade entre os braços em 10 anos (60). Outras limitações do ISCHEMIA são seus rigorosos critérios de entrada, o que dificultou o alcance de seus objetivos originais de registro. No SPARC (*Study of Myocardial Perfusion and Coronary Anatomy Imaging Roles in Coronary Artery Disease*/Estudo da Perfunção Miocárdica e Funções de Imagem da Anatomia





Coronária na Doença Arterial Coronariana), apenas 8% apresentavam anormalidades moderadas ou graves no teste de estresse nuclear (61). Dessa forma, a maioria dos pacientes com angina estável apresenta características de risco mais baixas e carga isquêmica menor do que os participantes do ISCHEMIA, sugerindo que a melhora dos sintomas com a revascularização de rotina pode ser menos evidente na população mais ampla de pacientes com CP estável.

Apesar dessas limitações, o ensaio clínico ISCHEMIA deu uma grande contribuição à literatura ao esclarecer a função da isquemia induzível para o manejo clínico e demonstrou que, mesmo em pacientes de alto risco com CP estável, uma estratégia de rotina invasiva vs. conservadora não está associada à melhora da sobrevida sem eventos. O ISCHEMIA também confirmou que uma estratégia invasiva não reduz o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Em análises de subgrupos pré-especificadas, nenhum dos critérios atualmente considerados de “alto risco” (como doença multiarterial, acometimento da artéria descendente anterior esquerda proximal ou isquemia induzível grave) foi associado com melhor desfecho do paciente nos braços invasivo vs. conservador. A falta de desfecho prognós-

tico da gravidade da isquemia no ISCHEMIA também foi observada no COURAGE (60,62). Por outro lado, os pacientes com aterosclerose extensa (por exemplo, acometimento triarterial) apresentavam maior risco de ECAM em comparação àqueles com CP uniarterial, confirmando que a impulsora dos eventos é a carga aterosclerótica, e não a isquemia (29,60,62). Em um ensaio clínico complementar do ISCHEMIA de estudo prospectivo de pacientes com doença renal grave, uma estratégia de revascularização de rotina foi associada a uma maior incidência de acidente vascular cerebral do que a estratégia conservadora (HR: 3,76; IC95%: 1,52 a 9,32) e com uma maior incidência de morte ou início de diálise (HR: 1,48; IC95%: 1,04 a 2,11) (63).

## RISCOS E CUSTOS DA TERAPIA MÉDICA E DA REVASCULARIZAÇÃO

A terapia médica em si não é livre de riscos e pode levar a uma ampla variedade de efeitos adversos, incluindo insuficiência renal, hepatotoxicidade, complicações hemorrágicas, anafilaxia, anormalidades hematológicas, entre outros. Com a seleção cuidadosa do paciente, porém, o benefício da terapia medicamentosa

para CP supera o risco e leva a melhores desfechos do paciente. Os custos da terapia médica são consideráveis. Os custos médios anuais com medicamentos para pacientes com CP estável presentes no registro REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health/Redução de Aterotrombose para Saúde Contínua*) ultrapassaram US\$ 2.500, com a terapia hipolipemiante sendo responsável pela maior parte do valor (64). Desde a publicação do REACH, os custos com terapia médica aumentaram juntamente com novos tratamentos, em especial após a introdução de inibidores de PCSK-9 (65). À medida que novos tratamentos continuam a surgir, incluindo aqueles que fornecem grandes benefícios, pode-se esperar que esses custos continuem a aumentar caso não haja mudanças estruturais significativas no sistema de atenção à saúde dos Estados Unidos.

Os riscos associados à revascularização são consideráveis. Complicações após ICP para todas as indicações, exceto infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, foram observadas em 4,5% de 787.980 pacientes com base em dados autorrelatados no NCDR (21). Além disso, um adicional de 2% apresentou sangramento ou complicações vasculares que requerem tratamento (21). Em uma amostra validada de um consórcio multicêntrico dos Estados Unidos, 10,7% de 64.335 pacientes apresentaram insuficiência renal aguda, complicações vasculares, sangramento gastrointestinal ou ECAM após ICP usando um cateter de 6 French (66). Desde então, o acesso radial e o uso de cateteres ainda menores levaram a taxas reduzidas de eventos adversos; 7,1% vs. 8,8% com acesso femoral em uma metanálise (67).

Em ensaios clínicos, porém, nem sempre são captadas complicações como insuficiência renal, lesão vascular ou sangramento. Complicações específicas após ICP eletiva foram investigadas em 440 pacientes em hospitais privados e públicos no Brasil, revelando uma taxa de complicações de 22% (68). Entre as complicações após a ICP, a significância dos infartos do miocárdio periprocedimento continua controversa. Em 1.949 pacientes submetidos a ICP eletiva na Mayo Clinic, 19,6% apresentaram aumento da troponina pós-procedimento, indicando lesão aguda do miocárdio (69). Embora a elevação da troponina tenha sido um preditor independente de mortalidade em longo prazo, muitos estudos subsequentes questionaram o significado clínico de um pequeno aumento da troponina após a ICP (70,71), e o limiar para lesão miocárdica pós-procedimento clinicamente significativa ainda é fortemente debatido. Como resultado, os estudos estão usando critérios muito diferentes para definir o infarto do miocárdio periprocedimento, levando a incidências que variam em 400% ou mais (72). A Definição Universal de Infarto do Miocárdio requer

tanto um biomarcador quanto um eletrocardiograma ou uma evidência de imagem de infarto do miocárdio após revascularização (59). No entanto, dados de biomarcadores, exames de imagem e até mesmo eletrocardiogramas não são obtidos rotineiramente, o que leva à subnotificação. Por meio de ressonância magnética (RM), foram encontradas evidências de lesão miocárdica irreversível em 28% dos pacientes após ICP eletiva (73). Talvez ainda mais preocupante seja a incidência de infartos cerebrais silenciosos agudos pós-procedimento, os quais raramente são investigados, mas podem ser detectados por RM. Uma metanálise de exames de RM do cérebro pré- e pós-ICP revelou evidências de infartos cerebrais silenciosos em 14% dos pacientes (média de 10 estudos) (74). Pacientes submetidos a CRM revelam infartos cerebrais em 25% dos casos (média de nove estudos) (74). Mesmo se não associados a um acidente vascular cerebral clínico evidente, os infartos cerebrais silenciosos estão associados a declínio cognitivo e depressão (75).

Os recursos consumidos pela revascularização também são substanciais. O custo hospitalar médio entre 833.344 pacientes nos Estados Unidos foi de US\$ 23.211 para ICP, que aumentou para US\$ 37.524 para 9,3% dos pacientes que apresentaram readmissão não planejada dentro de 30 dias (76). Dados agrupados de 11 estudos realizados nos Estados Unidos revelaram que o custo médio para a CRM era de US\$ 61.445 (77). Mesmo usando os dados conservadores do ensaio clínico FREEDOM publicado em 2012, o custo anual estimado para revascularização ficou em US\$ 30 bilhões para aproximadamente 900.000 revascularizações realizadas nos Estados Unidos por ano para angina estável ou “instável” (78) (Figura 2). Os custos de revascularização representaram mais de 50% das despesas anuais de hospitalização no registro REACH (64). Uma estratégia de proceder rotineiramente com ICP em pacientes com CP estável é mais cara do que uma abordagem focada no TMO (79). Portanto, os riscos e despesas associados à ICP e à CRM devem ser comparados a seus benefícios ao cogitar as opções de manejo em pacientes com CP estável.

## A SIGNIFICÂNCIA DA DOENÇA NÃO OBSTRUTIVA

Por décadas, o foco para avaliação e tratamento de pacientes com dor torácica estável tem sido a CP obstrutiva. Porém, dados da angiografia coronária invasiva e não invasiva têm demonstrado que a CP não obstrutiva, quando extensa, pode estar associada ao risco de infarto do miocárdio e morte cardíaca semelhante à doença obstrutiva, consistente com o conceito de um *continuum* de risco de aterosclerose (29,80,81).

No ensaio clínico PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*/Estudo Prospectivo de Imagem Multicêntrica para Avaliação da Dor Torácica), a maioria das mortes cardiovasculares ou dos infartos do miocárdio (67%) ocorreu em pacientes com um teste de estresse normal na linha de base do estudo, descobrindo-se que a maioria apresentou doença aterosclerótica não obstrutiva por tomografia computadorizada (TC) (82). Isso sugere que, ao confiarmos nos resultados do teste de esforço, perdemos a oportunidade de implementar medidas preventivas abrangentes na maioria dos pacientes que apresentam dor torácica estável. O ensaio clínico SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the Heart*/Tomografia Computadorizada Escocesa do Coração) revelou um risco 41% (IC95%: 0,41 a 0,84) menor de morte relacionada à doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio (2,3% vs. 3,9%) em pacientes atribuídos a uma estratégia funcional anatômica vs. tradicional (83). Isso foi atribuído à detecção de aterosclerose coronária não obstrutiva e ao início da terapia preventiva dirigida (por exemplo, estatinas). Portanto, a capacidade de detecção não invasiva da doença aterosclerótica não obstrutiva pela TC deve ser considerada uma oportunidade importante para iniciar a prevenção mais precoce no processo da doença, uma estratégia comprovadamente eficaz na redução de eventos adversos (29).

## IMPLICAÇÕES PARA A AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL

Os três objetivos centrais na avaliação de pacientes com angina estável são: 1) estabelecer a gravidade dos sintomas; 2) confirmar a presença e a extensão da CP; e 3) identificar características de alto risco que podem justificar revascularização. A maioria dos pacientes com CP não apresenta angina ou apresenta apenas angina leve, que pode ser controlada com medicamentos. No entanto, alguns pacientes, principalmente aqueles que são fisicamente muito ativos, podem obter benefícios sintomáticos consideráveis com a revascularização. Um histórico cuidadoso geralmente é suficiente para estabelecer o padrão e a gravidade dos sintomas. Embora pareça tentador obter testes de exercícios para verificar os sintomas, nem a ausência nem a presença de sintomas induzíveis têm probabilidade de mudar o manejo, o qual se baseia no relato do paciente sobre os sintomas durante as atividades de vida diária.

A melhor avaliação da presença e da extensão da doença arterial coronariana se dá por meio não invasivo por angiotomografia computadorizada, devido à sua capacidade de detectar doença aterosclerótica obstrutiva e não obstrutiva. Em comparação direta

com a avaliação tradicional usando testes de estresse, a TC demonstrou produzir estratificação de risco superior devido à sua capacidade de diferenciar o risco em pacientes de acordo com a presença e extensão da doença aterosclerótica coronariana (82). É importante ressaltar que o manejo guiado por TC está associado a melhores desfechos dos pacientes em comparação à abordagem tradicional que usa testes funcionais (84). A Tabela 4 revela menor risco de morte ou infarto do miocárdio não fatal nos ensaios clínicos PROMISE e SCOT-HEART e em um grande registro dinamarquês (15,83-85). Embora os resultados individuais do PROMISE não tenham sido estatisticamente significativos, provavelmente devido ao poder estatístico insuficiente, as análises agrupadas revelaram uma redução de 31% nas chances de infarto do miocárdio com TC vs. teste tradicional (84).

Um desafio que permanece na avaliação de pacientes com angina estável é determinar a necessidade/adequação da revascularização para melhorar a sobrevida sem ECAM. Embora as diretrizes de prática clínica ainda listem certas características anatômicas (por exemplo, lesão de tronco de coronária esquerda, doença triarterial ou CP multiarterial incluindo a artéria coronária descendente anterior esquerda proximal) como critérios de alto risco, o ensaio clínico ISCHEMIA sugere que apenas a lesão de tronco de coronária esquerda permanece incontestável (embora não testada neste ensaio clínico) na indução de revascularização nesse contexto. O requisito mínimo para a avaliação de pacientes com angina estável, portanto, é a exclusão da lesão de tronco de coronária esquerda, que pode ser realizada, como na ISCHEMIA, por meio da angiotomografia computadorizada.

No cenário de equilíbrio para desfechos duros, pesquisas futuras podem abordar diretamente o impacto do manejo guiado por TC e cogitar mais fortemente as complicações do procedimento na análise de desfecho de estratégias de manejo conservadoras e invasivas. Muitas outras características da placa aterosclerótica podem ser obtidas por TC, as quais foram associadas a um risco maior de eventos adversos (por exemplo, placa de baixa densidade, remodelação externa), embora nenhuma tenha sido validada prospectivamente para guiar o manejo de modo eficaz. Estudos futuros podem delinear se alguns desses recursos geram valor incremental para a identificação de pacientes que podem se beneficiar de intervenções avançadas.

O manejo guiado por reserva de fluxo fracionada (RFF) tem sido usado em um subconjunto de pacientes com CP estável com alegações de custo-efetividade e melhor desfecho do paciente (86,87). Conceitualmente, o ensaio clínico ISCHEMIA, pelo menos parcialmente, invalida o conceito de tratamento guiado por RFF, pois é

baseado na ideia de tratar lesões indutoras de isquemia. De fato, o estudo FAME 2 não encontrou risco reduzido de morte ou infarto do miocárdio entre pacientes com CP estável designados para revascularização guiada por RFF vs. manejo médico, apesar de favorecer o braço de RFF ao alocar TAPD em uma proporção muito maior vs. TMO e estabelecer critérios restritivos para infartos do miocárdio periprocedimento (8,88). Além disso, a economia de custos e os benefícios de desfecho aparentes com o manejo guiado por RFF relatados em estudos observacionais carecem de verdadeiros grupos de controle sem RFF ou revascularização (87). As avaliações de RFF invasiva e não invasiva são caras e, no momento, ainda não apresentam evidências conclusivas de melhora no desfecho do paciente em comparação ao TMO. Juntamente com as restrições de custo, o uso da RFF deve ser restrito às poucas situações em que os sintomas não podem ser controlados por medicamentos e em que uma lesão culpada não possa ser identificada.

Um algoritmo de avaliação e manejo simplificado para pacientes com angina estável é apresentado na [Ilustração Central](#). A maioria dos pacientes precisará de um único teste e de nenhuma revascularização. O teste de estresse pode ser cogitado nos casos em que o manejo for afetado (por exemplo, incerteza da origem ou da gravidade dos sintomas), embora um histórico cuidadoso deva estabelecer as características dos sintomas na maioria dos casos. O teste funcional também pode ser útil em pacientes de baixo risco ou em casos com TC de baixa qualidade de imagem (por exemplo, no cenário de calcificação da artéria coronária muito grave ou artefatos de movimento).

Os pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda significativa ( $\geq 50\%$  de estenose) foram excluídos do registro em ensaios clínicos recentes com uma estratégia de tratamento conservadora e, portanto, podem ser identificados por angiogramia computadorizada e considerados para revascularização. Além disso, os estudos BARI-2D e FREEDOM corroboram a CRM em pacientes diabéticos com CP extensiva (por exemplo, acometimento triarterial) (49,56,89). Pacientes com CP multiarterial e disfunção sistólica ventricular esquerda grave (fração de ejeção  $< 35\%$ ) podem ser considerados para CRM com base no ensaio clínico STICH (58). A decisão de realizar a revascularização na maioria dos pacientes com CP estável, porém, deve ser orientada pelos sintomas.

## RESUMO E CONCLUSÕES

O melhor tratamento da coronariopatia se dá por meio de uma abordagem abrangente, que visa deter a doença aterosclerótica e reduzir o risco de trombose. Infelizmente, nosso sucesso na modificação ideal dos

fatores de risco em pacientes com CP estável permanece baixo: apenas 41% dos pacientes atingiram todos os objetivos básicos no recente ensaio clínico ISCHEMIA, com taxas de sucesso provavelmente ainda mais baixas fora do contexto de um ensaio clínico rigoroso. Um foco maior no alcance das metas de prevenção em pacientes com CP terá um grande impacto no desfecho do paciente e nas taxas de hospitalização, e mais recursos e incentivos devem ser alocados para melhorar a prevenção secundária.

O ensaio clínico ISCHEMIA sugere que mesmo pacientes de alto risco selecionados com carga isquêmica extensa não obtêm benefícios com a revascularização, exceto angina inaceitável, apesar da TMO. Como o ISCHEMIA excluiu pacientes com angina inaceitável, insuficiência cardíaca avançada e aqueles com lesão de tronco de coronária esquerda desprotegida, nossa avaliação pode ser direcionada para identificar esses pacientes para cogitar a revascularização juntamente com uma estratégia inicial de TMO.

A aterosclerose é uma doença sistêmica da circulação arterial, com áreas focais de manifestação mais grave. Do ponto de vista de exames de imagem, o paradigma do teste de isquemia pode ter chegado ao fim. Evidências recentes dos estudos COURAGE, PROMISE, SCOT-HEART e ISCHEMIA demonstraram que o teste funcional para isquemia miocárdica induzível é inferior à avaliação anatômica para estratificação de risco e manejo de pacientes com suspeita de CP ou CP conhecida. De modo consistente a um grande corpo de evidências, o risco de CP é mediado pela extensão da carga da doença aterosclerótica e não pela extensão da isquemia induzível. Dado que 55% dos pacientes apresentavam CP não obstrutiva por TC no PROMISE, que foi associada a 77% das mortes cardiovasculares e infartos do miocárdio no seguimento, há uma imensa oportunidade de impactar a doença em um estágio inicial em uma grande população de pacientes com CP oculta.

Por fim, para permitir um foco maior na prevenção, nosso sistema de saúde deve ajustar suas estruturas de reembolso e incentivar a prevenção. Os sistemas de atenção à saúde começaram a fazer a transição para a atenção à saúde baseada em valor e pagam aos prestadores por serviços vinculados ao melhor desfecho para o paciente. Essas iniciativas precisam ser fortalecidas para corroborar nossa transição de um foco em procedimentos para a prevenção, a qual é necessária para diminuir a carga das DCV no mundo inteiro no século 21.

## RELAÇÕES DOS AUTORES COM A INDÚSTRIA

O Dr. Blaha recebeu financiamento da Amgen Foundation; e faz parte do conselho consultivo da Amgen,

Sanofi, Regeneron, Novartis, Novo Nordisk, Bayer, Akcea e Kowa. O Dr. Arbab-Zadeh recebeu financiamento da Canon Medical Systems. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Armin A. Zadeh, Department of Medicine, Division of Cardiology, Johns Hopkins University School of Medicine, 600 North Wolfe Street, Halsted 562, Baltimore, Maryland, EUA – 21287-0025. E-mail: azadeh1@jhmi.edu. Twitter: @Armin\_Zadeh.

## REFERÊNCIAS

- Sisko AM, Keehan SP, Poisal JA, et al. National health expenditure projections, 2018-27: Economic and demographic trends drive spending and enrollment growth. *Health Aff (Millwood)* 2019;38:491-501.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-596.
- Kini V, McCarthy FH, Dayoub E, et al. Cardiac stress test trends among US patients younger than 65 years, 2005-2012. *JAMA Cardiol* 2016;1:1038-42.
- Kempf J, Buysman E, Brixner D. Health resource utilization and direct costs associated with angina for patients with coronary artery disease in a US managed care setting. *Am Health Drug Benefits* 2011;4:353-61.
- Antman EM, Braunwald E. Managing stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2020;382:1468-70.
- Leucker TM, Schulman SP, Gerstenblith G. Stable ischemic heart disease: how to keep it that way. *J Clin Invest* 2020;130:1055-7.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.
- Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, et al. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:773-86.
- Spertus JA, Jones P, McDonnell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43-9.
- Kureshi F, Shafiq A, Arnold SV, et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: Insights from the angina prevalence and provider evaluation of angina relief (APPEAR) study. *Clin Cardiol* 2017;40:6-10.
- Beatty AL, Spertus JA, Whooley MA. Frequency of angina pectoris and secondary events in patients with stable coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2014;114:997-1002.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: Data from the international observational CLARIFY registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-9.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, 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. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-164.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452-7.
- Wadhwa RK, Sukul D, Secemsky EA, et al. Temporal trends in unstable angina diagnosis codes for outpatient percutaneous coronary interventions. *JAMA Intern Med* 2018;179:259-61.
- McNeely CA, Brown DL. Gaming, upcoding, fraud, and the stubborn persistence of unstable angina. *JAMA Intern Med* 2018;179:261-3.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447-54.
- Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI registry of the national cardiovascular data registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2017-31.
- Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;359:677-87.
- Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408-19.
- Al-Lameh R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40.
- Al-Lameh R, Howard JP, Shun-Shin MJ, et al. Fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio as predictors of the placebo-controlled response to percutaneous coronary intervention in stable single-vessel coronary artery disease. *Circulation* 2018;138:1780-92.
- Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, Al-Lameh R, Francis DP. Faith healing' and 'subtraction anxiety' in unblinded trials of procedures: lessons from DEFER and FAME-2 for end points in the ISCHEMIA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004665.
- Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation* 2012;125:1147-56.
- Habib PJ, Green J, Butterfield RC, et al. Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:112-20.
- Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for defining CHD by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2467-78.
- 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;65:846-55.
- Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation: endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
- Maron DJ, Mancini GBJ, Hartigan PM, et al. Healthy behavior, risk factor control, and survival in the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2297-305.
- Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R, et al. Comprehensive cardiovascular risk factor control improves survival: the BARI 2D trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:765-73.
- Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:789-801.
- SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.

37. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
38. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
39. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
41. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
42. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Reduction in first and total ischemic events with icosapent ethyl across baseline triglyceride tertiles. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1159-61.
43. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
44. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
45. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:964-76.
46. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
47. Mark DB, Knight JD, Velazquez EJ, et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:392-9.
48. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232-40.
49. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
50. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2020;142:841-57.
51. Squizzato A, Bellisani M, Takeda A, Middeldorp S, Donadini MP. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD005158.
52. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
53. Scirica BM, Bergmark BA, Morrow DA, et al. Nonculprit lesion myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1095-106.
54. Furtado RHM, Nicolau JC, Magnani G, et al. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2020;41:1625-32.
55. Arbab-Zadeh A, Fuster V. From detecting the vulnerable plaque to managing the vulnerable patient. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1582-93.
56. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
57. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
58. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20.
59. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
60. Weintraub WS, Hartigan PM, Mancini GBJ, et al. Effect of coronary anatomy and myocardial ischemia on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005079.
61. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:462-74.
62. Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial: coronary anatomy versus ischemia. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:195-201.
63. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:1608-18.
64. Mahoney EM, Wang K, Cohen DJ, et al. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:38-45.
65. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: Insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:1369-74.
66. Grossman PM, Gurm HS, McNamara R, et al. Percutaneous coronary intervention complications and guide catheter size: bigger is not better. *J Am Coll Cardiol Interv* 2009;2:636-44.
67. Ferrante G, Rao SV, Juni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9:1419-34.
68. Ferreira RM, de Souza E Silva NA, Salis LHA. Complications after elective percutaneous coronary interventions: a comparison between public and private hospitals. *Indian Heart J* 2018;70:32-6.
69. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1765-70.
70. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001;104:642-7.
71. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:477-86.
72. Idris H, Lo S, Shugman IM, et al. Varying definitions for periprocedural myocardial infarction alter event rates and prognostic implications. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001086.
73. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;111:1027-32.
74. Indja B, Woldendorp K, Vallety MP, Grieve SM. Silent brain infarcts following cardiac procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010920.
75. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
76. Kwok CS, Rao SV, Potts JE, et al. Burden of 30-day readmissions after percutaneous coronary intervention in 833,344 patients in the United States: predictors, causes, and cost: insights from the nationwide readmission database. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018;11:665-74.
77. Nicholson G, Gandra SR, Halbert RJ, Richhariya A, Nordyke RJ. Patient-level costs of major cardiovascular conditions: a review of the international literature. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016;8:495-506.
78. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: Results from the FREEDOM trial. *Circulation* 2013;127:820-31.
79. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:12-20.
80. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014;312:1754-63.
81. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, et al. Prognostic value of non-obstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282-91.
82. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: Insights from the PROMISE trial (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). *Circulation* 2017;135:2320-32.

83. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924-33.
84. Bittencourt MS, Hulthen EA, Murthy VL, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004419.
85. Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1761-70.
86. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
87. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010;122:2545-50.
88. Arbab-Zadeh A. Fractional flow reserve guided percutaneous coronary intervention is not a valid concept. *Circulation* 2014;129:1871-8.
89. Boden WE, Taggart DP. Diabetes with coronary disease—a moving target amid evolving therapies? *N Engl J Med* 2009;360:2570-2.
90. ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
91. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
92. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9.
93. Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT, et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;241:87-96.
94. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
95. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
96. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
97. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
98. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
99. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
100. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, et al. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
101. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
102. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
103. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
104. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
105. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
106. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
107. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

---

**PALAVRAS-CHAVE** aterosclerose, coronariopatia, doença arterial coronariana, doença cardíaca isquêmica estável, síndrome isquêmica