

FELIPE DA FONSECA POTRATZ

**Estudo de vida real comparativo entre tratamento conservador
versus invasivo em pacientes portadores de doença arterial
coronariana de alto risco cardiovascular: avaliação de
mortalidade e eventos cardiovasculares em 10 anos de
seguimento.**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo – para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientador: Prof.^a Dr.^a Paola Emanuela Poggio Smanio

São Paulo – SP

2019

FELIPE DA FONSECA POTRATZ

**Estudo de vida real comparativo entre tratamento conservador
versus invasivo em pacientes portadores de doença arterial
coronariana de alto risco cardiovascular: avaliação de
mortalidade e eventos cardiovasculares em 10 anos de
seguimento.**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo – para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientador: Prof.^a Dr.^a Paola Emanuela Poggio Smanio

São Paulo – SP

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Potratz, Felipe da Fonseca

Estudo de vida real comparativo entre tratamento conservador versus invasivo em pacientes portadores de doença arterial coronariana de alto risco cardiovascular: avaliação de mortalidade e eventos cardiovasculares em 10 anos / Felipe da Fonseca Potratz – São Paulo, 2019.

Dissertação (mestrado)--Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio

Descritores: 1. Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único. 2. Cintilografia. 3. Isquemia Miocárdica. 4. Doença da Artéria Coronariana.

USP/IDPC/Biblioteca/101/19

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de Siglas

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	14
3 MÉTODOS	15
4 RESULTADOS	28
5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÃO:.....	52
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
8 ANEXOS	58

Lista de Siglas

DAC – Doença arterial coronariana

DCV – Doenças cardiovasculares

IAM – Infarto agudo do miocárdio

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

DM – Diabetes mellitus

TCO – Tratamento clínico otimizado

CRM – Cirurgia de revascularização miocárdica

ICP – Intervenção coronariana percutânea

TCE – Tronco da coronária esquerda

IC – Insuficiência cardíaca

SCA – Síndrome coronariana aguda

CCS – Escore de classificação de angina da Sociedade Canadense de Cardiologia (do inglês, *Canadian Cardiovascular Society*)

SPECT – Cintilografia de perfusão miocárdica (do inglês, *Single Photon Emission Computed Tomography*)

FE – Fração de ejeção

FFR – Reserva de fluxo fracionado (do inglês, *fractioned flow reserve*)

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

HDL – Lipoproteína de alta densidade (do inglês, *high density lipoprotein*)

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low density lipoprotein*)

IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina

BRA – Bloqueador do receptor de angiotensina

PF – Prova funcional

HR – *Hazard Ratio*

IC 95% – intervalo de confiança de 95%

Lista de Quadros

Quadro 1 – Fatores de risco para DAC	3
--	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Escore de angina descrito pela <i>Canadian Cardiovascular Society</i> (CCS).....	23
Tabela 2 – Escore de classe funcional descrito pela <i>New York Heart Association</i> (NYHA).....	24
Tabela 3 – Características clínicas e epidemiológicas (variáveis quantitativas).....	29
Tabela 4 – Características clínicas e epidemiológicas (variáveis qualitativas)	30
Tabela 5 – Parâmetros da SPECT (variáveis qualitativas).....	32
Tabela 6 – Parâmetros da SPECT (variáveis quantitativas).....	33
Tabela 7 – Análise univariada quanto ao risco de ocorrência de novo IAM, nova revascularização, mortalidade e mortalidade cardiovascular, estratificada pelas variáveis clínicas e epidemiológicas.....	38
Tabela 8 – Análise univariada quanto ao risco de ocorrência de novo IAM, nova revascularização, mortalidade e mortalidade cardiovascular, estratificada pelas variáveis da SPECT	39
Tabela 9 – Regressão de Cox multivariada para a busca de variáveis independentes preditoras do risco de desfechos	41

Lista de Figuras

- Figura 1 – Representação esquemática em fluxograma dos critérios de inclusão e do método de amostragem empregados neste estudo 16
- Figura 2 – Exemplo de exame de cintilografia de perfusão miocárdica normal, caracterizada pela distribuição homogênea do radiofármaco tanto na fase de repouso quanto na fase de esforço 18
- Figura 3 – Exemplo de exame de cintilografia de perfusão miocárdica evidenciando hipocaptação transitória do radiofármaco em parede inferior (comparativamente entre as fases de repouso e esforço), sugerindo isquemia na região correspondente 19
- Figura 4 – Exemplo de exame de cintilografia de perfusão miocárdica evidenciando hipocaptação fixa do radiofármaco em parede septal (comparativamente entre as fases de repouso e esforço), sugerindo fibrose na região correspondente 20
- Figura 5 – Curvas de Kaplan-Meier comparando, entre os grupos TCO e ICP/CRM, a incidência de novo IAM (A), nova revascularização miocárdica (B), mortalidade (C) e mortalidade por causas cardiovasculares (D) 36

Resumo

Potratz FF. *Estudo de vida real comparativo entre tratamento conservador versus invasivo em pacientes portadores de doença arterial coronariana de alto risco cardiovascular: avaliação de mortalidade e eventos cardiovasculares em 10 anos de seguimento* [Dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: a doença arterial coronariana (DAC) constitui uma das principais causas de mortalidade no mundo; existem, no entanto, dúvidas e controvérsias a respeito do real papel dos procedimentos de revascularização miocárdica quanto à redução do risco de eventos cardíacos e de mortalidade, sobretudo em populações de alto risco cardiovascular. **OBJETIVOS:** o presente estudo é uma análise de vida real comparativa entre pacientes portadores de DAC, documentada por cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT) positiva para isquemia, que foram submetidos à revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica – ICP/CRM) ou que permaneceram em tratamento clínico otimizado (TCO), a fim de verificar redução de mortalidade geral, mortalidade por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou necessidade de nova revascularização miocárdica em uma população de alto risco cardiovascular; além disso, outras variáveis clínicas, epidemiológicas e da SPECT foram avaliadas a fim de verificar se houve alguma que predispôs de forma independente maior risco de eventos. **RESULTADOS:** o modelo de Cox univariado demonstrou que entre os grupos TCO *versus* ICP/CRM, não houve diferença significativa para nenhum dos quatro desfechos analisados (novo IAM [P=0,790], nova revascularização [P=0,428], mortalidade [P=0,874] e mortalidade cardiovascular [P=0,270]). Houve uma maior tendência a manter em TCO os pacientes que apresentavam menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), antecedentes de DAC, IAM e CRM, que realizaram a prova funcional com dipiridamol, e que apresentaram captação pulmonar do radiofármaco, ao passo que houve maior tendência a indicar a revascularização para pacientes com angina, com maior carga isquêmica, maior carga de isquemia perifibrose e maior queda da FE após esforço em comparação à fase de repouso. Após a realização das análises uni e multivariada, comportaram-se como variáveis preditoras independentes de risco de eventos a presença de sintomas (sobretudo angina), antecedente de IAM, prova funcional positiva para isquemia e dilatação transitória do ventrículo esquerdo após a fase de esforço, em comparação com a de repouso. **CONCLUSÃO:** o tipo de tratamento realizado (clínico *versus* revascularização) não apresentou correlação com a incidência de desfechos na amostra estudada. Contudo, a presença de sintomas (angina), antecedente de IAM, prova funcional positiva para isquemia e dilatação transitória do ventrículo esquerdo após a fase de esforço, em comparação com a de repouso, se comportaram como preditores de risco independentes para a ocorrência de desfechos.

Descritores: Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único; Cintilografia; Isquemia Miocárdica; Doença da Artéria Coronariana.

Abstract

Potratz FF. Real life comparative study between conservative versus invasive in patients with high cardiovascular risk coronary artery disease: evaluation of mortality and cardiovascular events in a 10 year follow up [dissertation]. São Paulo: “Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: coronary artery disease (CAD) is a major cause of mortality in the world. Despite that, the role of myocardial revascularization techniques in reducing the risk of cardiac events and mortality, especially in high cardiovascular risk populations, remain unclear. **OBJECTIVES:** this study consists of a real life comparative analysis in patients with CAD documented by Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) consistent with myocardial ischemia who realized myocardial revascularization (either percutaneous or surgical – PCI/CABG) or who remained with optimal medical treatment (OMT) alone in order to verify reduction in general mortality, cardiovascular mortality, new myocardial infarction (MI) or need for a new myocardial revascularization procedure, in a high cardiovascular risk population. Besides that, other clinical, epidemiological and SPECT variables were evaluated, in order to verify any of those increased the risk of events independently. **RESULTS:** the univariate Cox model demonstrated that there was no difference between the groups OMT and PCI/CABG in any of the outcomes studied (new MI [P=0,790], new revascularization [P=0,428], mortality [P=0,874] and cardiovascular mortality [P=0,270]). There was a trend to keep patients with lower left ventricular ejection fraction, history of CAD, previous MI or CABG, who received dipyridamole stress test and who presented pulmonary uptake in optimal medical treatment alone, while there was a trend to indicate myocardial revascularization procedures to patients with angina, with higher ischemic burden, higher pericardial ischemic burden and higher left ventricular ejection fraction variation between rest and stress phases. After performing the univariate and multivariate Cox analyses, the symptomatic patients (especially with angina), history of MI, a stress test result consistent with myocardial ischemia and transient ischemic dilation of the left ventricle between rest and stress phases behaved as independent variables that predicted higher risk of outcomes. **CONCLUSION:** different treatments (OMT versus PCI/CABG) did not correlate with outcome occurrence in this study. Yet, symptomatic patients (especially with angina), history of MI, a stress test result consistent with myocardial ischemia and transient ischemic dilation of the left ventricle between rest and stress phases behaved as independent variables that predicted higher risk of cardiovascular events

Descriptors: Tomography, Emission-Computed, Single-Photon; Radionuclide Imaging; Myocardial Ischemia; Coronary Artery Disease.

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC), em conjunto às demais doenças cardiovasculares (DCV), correspondem, após as causas externas, à principal causa de mortalidade e morbidade no mundo¹. Em 2004, foi responsável por aproximadamente 17 milhões de óbitos, o que correspondeu a quase 30% de todas as mortes nesse ano². Segundo dados nacionais extraídos do DATASUS, as doenças do aparelho circulatório – lideradas pelas doenças isquêmicas do coração, seguidas imediatamente pelas doenças cerebrovasculares e hipertensivas – ocupam o primeiro lugar na lista de causas de mortalidade, respondendo por 28,73 % de todas as causas de óbito no Brasil ocorridos no período de 2004 a 2014³. No ano de 2004, por exemplo, o número total de óbitos registrados por DCV foi de 285.543, correspondendo a uma taxa de 571,8 óbitos por 100.000 habitantes, enquanto uma década depois, em 2014, esse número se elevou para 349.938 óbitos, a uma taxa de 605,1 óbitos por 100.000 habitantes³. Estima-se, para 2020, que a mortalidade mundial por DCV possa se elevar a valores entre 35 e 40 milhões, permanecendo como principal causa de morte e incapacitação e acarretando um custo associado alarmante⁴. Em vista desse cenário, torna-se fundamental buscar por opções terapêuticas eficazes no tratamento das DCV, capazes não apenas de facilitar o controle sintomático, mas também de reduzir a mortalidade dos pacientes portadores de doença coronariana.

A DAC se caracteriza por uma alteração anatômica e/ou funcional nas artérias coronárias que geram em última instância um desequilíbrio da relação

oferta versus consumo de oxigênio pelo miocárdio. O principal processo etiopatogênico da DAC é a aterosclerose, porém outros mecanismos também podem estar associados isoladamente ou em conjunto, tais como o vasoespasma coronariano, a disfunção microvascular e a insuficiência ventricular esquerda. Outros processos sistêmicos como sepse, anemia e doenças tireoidianas, por exemplo, podem contribuir também com o desequilíbrio dessa relação. A aterosclerose engloba um conjunto de mecanismos ainda não completamente elucidados que envolvem, entre outros, a disfunção endotelial, a atividade imunoinflamatória e a deposição lipídica⁵. Em última instância, a aterosclerose culmina com a formação de placas de conteúdo lipídico e fibrocelular que se depositam no interior das túnicas vasculares – envolvendo principalmente a túnica íntima, mas também a média e a adventícia –, levando à obstrução potencial de artérias coronárias desde seus segmentos epicárdicos até a microcirculação e ocasionando as disfunções endotelial e plaquetária, que fornecem o substrato fisiopatológico para a ocorrência de trombose e espasmo^{5, 6}. A doença tem caráter evolutivo e, caso os fatores de risco tradicionais não sejam controlados, a evolução natural decorre com aumento progressivo das obstruções lúminais coronárias, as quais uma vez associadas às alterações plaquetárias e à disfunção endotelial, aumentam o risco de instabilização das placas, gerando os eventos agudos – infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina instável⁷.

Para a compreensão da etiopatogenia da aterosclerose, é fundamental analisar seus fatores e marcadores de risco tradicionais (Quadro 1)⁸⁻¹⁰, os quais são responsáveis por gerar os mecanismos físicos e biomoleculares que

culminam nas alterações fisiopatológicas observadas na doença. Dessa forma, a análise dos fatores de risco adquire importância não apenas na determinação da probabilidade de doença coronariana em populações específicas, mas também na avaliação do prognóstico e na terapêutica a ser instituída, a qual sempre é focada no melhor controle possível dos fatores de risco como principal pilar para se estabelecer ganho sob a forma de redução de mortalidade e incremento em qualidade de vida¹¹.

Quadro 1 – Fatores de risco para DAC¹⁰.

- Idade
- Diabetes mellitus (DM)
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
- Dislipidemia
- Obesidade
- Sedentarismo
- Tabagismo
- História familiar positiva
- Doença vascular periférica
- Antecedente de alteração vascular em outros órgãos

Fonte: Fihn SD et al, 2012¹⁰.

Já está bem estabelecido que a terapêutica inicial básica da DAC para qualquer indivíduo se concentra hoje principalmente em tentar controlar e/ou afastar ao máximo possível os fatores de risco, seja com uso de medidas farmacológicas, seja com medidas comportamentais (modificações de estilo

de vida). As metas do Tratamento Clínico Otimizado (TCO) visam à redução de sintomas, ao aumento da tolerância ao exercício, ao incremento em qualidade de vida e à redução do risco de eventos coronarianos como IAM e óbito. Em outras palavras, busca-se manter o paciente com controle adequado dos níveis pressóricos, glicêmicos e lipídicos, bem como incentivar a interrupção do tabagismo, a perda de peso e a prática de atividade física regular ou reabilitação cardiovascular, durante o maior período de tempo possível⁸.

Contudo, após o surgimento dos primeiros procedimentos invasivos para o tratamento de doença coronariana obstrutiva – a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em 1964 e a intervenção coronariana percutânea (ICP) em 1977 –, os debates acerca do tema têm ganhado mais força no meio científico. Inicialmente propostas apenas para tratamento de lesões mais simples, de menor extensão e baixa complexidade, tanto as técnicas de CRM quanto de ICP têm demonstrado sensível aprimoramento ao longo dos últimos 40 anos, trazendo consigo benefícios clínicos mais evidentes e maior segurança no emprego dos métodos para tratamento de lesões obstrutivas mais complexas e extensas, ampliando suas indicações terapêuticas. Sobretudo a partir da década de 1980, as discussões em torno do tema têm se acentuado, refletindo os resultados de diversos estudos científicos que foram publicados sobre o tema desde então¹²⁻¹⁸. Em virtude disso, ainda hoje permanece a dúvida de quais pacientes com insuficiência coronariana crônica se beneficiariam potencialmente de procedimentos de

revascularização miocárdica, qual seria o momento ideal para sua realização e qual o tipo de procedimento mais adequado para cada caso.

Nesse sentido, muitos estudos foram conduzidos no decorrer das últimas décadas, a fim de comparar os benefícios do emprego desses métodos terapêuticos entre si e com o TCO (contemplando tanto medidas farmacológicas quanto comportamentais) em pacientes portadores de doença arterial coronariana estável, porém até hoje ainda permanece a dúvida quanto aos reais benefícios de cada opção terapêutica¹²⁻¹⁸.

A primeira publicação sobre o tema foi o estudo CASS¹¹, em 1983, no qual se estabeleceu a correlação prognóstica entre o número de coronárias com obstruções relevantes à angiografia e a incidência de eventos cardíacos adversos em pacientes com DAC estável. Os investigadores analisaram os dados de 780 pacientes e concluíram que os que possuíam lesões graves (maiores que 70%) nos três vasos epicárdicos principais ou obstruções maiores que 50% no tronco da coronária esquerda (TCE) tiveram maior mortalidade quando mantidos exclusivamente em TCO quando comparados aos pacientes submetidos à CRM, além de que se estabeleceu uma correlação prognóstica importante e inversamente proporcional entre a quantidade de vasos acometidos por obstruções graves e a sobrevida – 91% em pacientes sem obstruções graves, 74% quando havia um único vaso acometido, 59% com dois vasos acometidos e 40% com três vasos acometidos¹¹.

De fato, os principais fatores que parecem carregar correlação prognóstica na DAC estável são a extensão da isquemia miocárdica

(magnitude da carga isquêmica, a qual permite inferir a quantidade de miocárdio sob risco), a função ventricular esquerda e a extensão da doença aterosclerótica para outros territórios. Os diversos exames de imagem invasivos ou não invasivos disponíveis hoje para a avaliação de isquemia também podem evidenciar sinais que sugerem pior prognóstico^{12, 13}.

Posteriormente, outros dois estudos publicados sobre o tema – ACME¹⁴ e RITA 2¹⁵ – compararam TCO à ICP com cateter-balão, evidenciando que o procedimento foi benéfico no sentido de reduzir os sintomas da angina e aumentar a tolerância ao exercício, porém não alterou sensivelmente a sobrevida.

Hachamovitch et al (1998), em um estudo retrospectivo envolvendo avaliação de 5.183 pacientes submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT), evidenciaram que o exame fornece dados prognósticos adicionais à estratificação de risco pré-teste dos pacientes, em termos de predição de ocorrência de IAM não fatal e de óbito por causas cardiovasculares, estabelecendo correlação entre a magnitude da carga isquêmica calculada pelo método e a ocorrência de eventos¹⁶. Pacientes com exames normais possuíam baixo risco de eventos. Em contrapartida, pacientes com alterações transitórias no exame possuíam baixo risco de óbito por causas cardiovasculares, porém maior risco de IAM não fatal¹⁶.

Poteriormente, Hachamovitch et al (2004) publicaram outro estudo observacional, desta vez com 10.627 pacientes, evidenciando que nos 671 pacientes submetidos à revascularização miocárdica, em comparação aos 9.956 pacientes que permaneceram em TCO, a realização do procedimento

de revascularização aumentou a sobrevida de pacientes com moderada a alta carga isquêmica evidenciada à SPECT (mortalidade 2,8% *versus* 1,3%, $P=0,0004$)¹⁷. À luz de tais estudos observacionais, começou a se difundir a ideia de que a quantificação de carga isquêmica tenderia a ser, portanto, um parâmetro adequado para guiar a indicação de revascularização miocárdica em pacientes com DAC¹⁶⁻¹⁷. Contudo, ainda se fazia necessário confirmar tais achados em estudos maiores, randomizados e multicêntricos, que reproduzissem os resultados favoráveis encontrados pelos estudos retrospectivos até o momento¹¹⁻¹⁷.

Nesse cenário, um dos estudos pioneiros, o MASS II (2010), randomizou 611 pacientes portadores de DAC estável com estenoses proximais multiarteriais e função ventricular preservada para receberem tratamento cirúrgico (CRM), percutâneo (ICP) ou clínico otimizado (TCO) e realizou o acompanhamento durante um tempo de seguimento de 10 anos¹⁸. Não se evidenciou diferença de mortalidade geral entre os grupos, porém houve redução de IAM não fatal (10,3 % no grupo CRM, *versus* 13,2 % no grupo ICP, *versus* 20,7 % no grupo TCO, $P=0,016$), necessidade de nova revascularização (7,4 % no grupo CRM, *versus* 41,9% no grupo ICP, *versus* 39,4 % no grupo TCO, $P<0,001$). Além disso, a análise de desfechos secundários demonstrou que houve melhor controle de sintomas (angina) nos grupos CRM e ICP, comparativamente ao grupo TCO (sobrevida livre de angina em 64 % no grupo CRM, *versus* 59 % no grupo ICP, *versus* 43% no grupo TCO, $P<0,001$ para CRM *versus* TCO e $P<0,001$ para ICP *versus* TCO).

Dessa forma, mais recentemente, o estudo COURAGE (2007) comparou ICP associada a TCO com TCO isoladamente, com objetivo de tentar identificar diferença de mortalidade por qualquer causa e IAM¹⁹. Foram analisados dados de 2.287 pacientes com DAC estável durante um período de 4,6 anos. Não houve diferença na sobrevida livre de óbito ou IAM nos dois grupos, apesar de os pacientes que realizaram o procedimento invasivo terem obtido melhor controle de sintomas e maior qualidade de vida, além de maior redução na carga isquêmica (redução de 33% *versus* 19% no grupo TCO, $p < 0,01$), sobretudo em pacientes com isquemia mais importantes ($>10\%$ de carga isquêmica). Contudo, visando a obter um cenário clínico mais controlado, deve-se recordar que foram excluídos do estudo pacientes com graduação de angina CCS ≥ 3 , insuficiência cardíaca (IC), classe funcional IV, anatomia coronariana inadequada para ICP e os que necessitassem de procedimento de revascularização de urgência.

Algumas críticas/limitações foram atribuídas ao estudo: foram excluídos pacientes de mais alto risco, os quais representam a parcela que provavelmente mais se beneficiaria da intervenção (mais de 90% dos pacientes inicialmente elegíveis para o estudo não foram randomizados, 22% eram assintomáticos, apenas 33% possuíam lesão em artéria descendente anterior proximal e foram excluídos pacientes com disfunção ventricular esquerda); a randomização incluiu apenas pacientes com anatomia coronariana conhecida, o que pode ter influenciado a exclusão dos pacientes de maior risco; houve elevada taxa de *cross over* (cerca de 1/3 dos pacientes do grupo TCO foi submetido a algum procedimento de revascularização no

decorrer do estudo); menos de 10% dos stents utilizados no estudo eram farmacológicos; não era necessária a documentação direta de isquemia para a inclusão no estudo¹⁹.

O estudo BARI-2D (2009), conduzido cerca de 2 anos depois, randomizou apenas pacientes diabéticos com DAC estável e comparou aqueles submetidos a algum procedimento de revascularização – seja CRM ou ICP – associado ao TCO aos que foram mantidos em TCO exclusivamente, com objetivo de detectar redução de mortalidade²⁰. Foram excluídos pacientes com estenose relevante no TCE, IC classe funcional III/IV, os que necessitassem de procedimento de revascularização de urgência e os que foram submetidos a CRM no período de até um ano antes do início do estudo. Após um período de *follow up* de 5 anos, não houve diferença de mortalidade nem de incidência de IAM ou de AVE entre os grupos; contudo, deve-se ressaltar que cerca de 42% dos pacientes inicialmente alocados para o grupo TCO necessitaram de algum procedimento de revascularização no decorrer do estudo. Além disso, faz-se necessário reiterar que o objetivo do estudo não era comparar os dois tipos de procedimentos de revascularização entre si e, por isso, a escolha do método de revascularização permaneceu exclusivamente a critério da equipe assistente que acompanhou o paciente e não houve interferência dos pesquisadores nesse aspecto²⁰.

Em se tratando de pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica, a realização de cirurgia de revascularização miocárdica também já foi estudada. O estudo STICH (2011) randomizou 2012 pacientes com fração de ejeção (FE) $\leq 35\%$ e DAC estável para realização de TCO apenas ou TCO

associado a CRM²¹. Após um tempo de seguimento mediano de 56 meses, não houve diferença de mortalidade geral (41% no grupo TCO *versus* 36% no grupo TCO + CRM, hazard ratio 0,86 [IC 95% 0,75-1,04, P=0,12]). Contudo, houve redução de mortalidade por causas cardiovasculares (33% no grupo TCO *versus* 28% no grupo TCO + CRM, hazard ratio 0,81 [IC 95% 0,66-1,00, P=0,05]) e no desfecho composto mortalidade geral ou hospitalização por causas cardiovasculares (68% no grupo TCO *versus* 58% no grupo TCO + CRM, hazard ratio 0,74 [IC 95% 0,64-0,85, P<0,001]). Apesar dos resultados, cerca de 9% dos pacientes do grupo TCO + CRM não realizaram o procedimento cirúrgico e cerca de 17% dos pacientes do grupo TCO necessitou de CRM²¹. Dessa forma, optou-se por prorrogar o tempo de seguimento para observar se em 10 anos haveria diferença de mortalidade e, assim, cinco anos mais tarde, foi publicado o estudo STICHES (2016), o qual consistiu na continuação do estudo STICH após o prolongamento do tempo de seguimento médio para 9,8 anos²². O estudo evidenciou, então, diferença de mortalidade geral entre os grupos (58,9% no grupo CRM *versus* 66,1% no grupo TCO, hazard ratio 0,84 [IC 95% 0,73-0,97, P=0,02]). Tais resultados sugerem que a realização de CRM em pacientes com cardiomiopatia isquêmica com FE \leq 35% se beneficiam da realização do procedimento em termos de mortalidade geral em 10 anos.

Apesar de a maioria dos grandes ensaios clínicos não terem evidenciado resultados favoráveis à revascularização miocárdica em termos de redução de mortalidade^{14,15,18-20}, uma consideração importante que deve ser levantada é que tais ensaios clínicos são de um modo geral conduzidos

em cenários muito controlados, com pacientes muito bem acompanhados, com metas de controle de comorbidades muito firmes, uso adequado dos medicamentos e boa adesão ao TCO, o que de certa forma limita a reprodutibilidade desses dados no mundo real, onde muitas vezes os pacientes não atingem as metas propostas, não fazem uso correto dos medicamentos prescritos, permanecem sem controle de hábitos alimentares, perda de peso, assim como interrupção de tabagismo.

No próprio estudo COURAGE (2007)¹⁹, por exemplo, ao final dos 5 anos de seguimento, tanto o grupo ICP quanto o grupo TCO+ICP apresentavam a maioria dos fatores de risco adequadamente controlados: PAS mediana de $124 \pm 0,81$ mmHg no grupo TCO+ICP, *versus* $122 \pm 0,92$ mmHg no grupo TCO; PAD mediana de $70 \pm 0,81$ mmHg no grupo TCO+ICP, *versus* $70 \pm 0,65$ mmHg no grupo TCO; colesterol total mediano de $143 \pm 1,74$ mg/dL no grupo TCO+ICP, *versus* $140 \pm 1,64$ mg/dL no grupo TCO; colesterol HDL mediano de $41 \pm 0,67$ mg/dL no grupo TCO+ICP, *versus* $41 \pm 0,75$ mg/dL no grupo TCO; colesterol LDL $71 \pm 1,33$ mg/dL no grupo TCO+ICP, *versus* $72 \pm 1,21$ mg/dL no grupo TCO; triglicérides $123 \pm 4,13$ mg/dL no grupo TCO+ICP, *versus* $131 \pm 4,70$ mg/dL no grupo TCO; 74% de pacientes sem angina no grupo TCO+ICP, *versus* 72% no grupo TCO; hábitos alimentares adequados em 77% de ambos os grupos; níveis séricos de hemoglobina glicada de $7,1 \pm 0,1\%$ no grupo TCO+ICP, *versus* $7,1 \pm 0,1\%$ no grupo TCO.

No mesmo estudo, a terapêutica farmacológica empregada também se demonstrou adequada, visto que grande parte dos pacientes em ambos os grupos faziam uso dos principais fármacos utilizados hoje no tratamento da

DAC: uso de IECA em 66% do grupo TCO+ICP *versus* 62% do grupo TCO; uso de BRA em 11% do grupo TCO+ICP *versus* 16% do grupo TCO; uso de estatinas em 93% de ambos os grupos; uso de aspirina em 95% do grupo TCO+ICP *versus* 94% do grupo TCO; e uso de beta bloqueadores em 85% do grupo TCO+ICP *versus* 86% do grupo TCO. Evidentemente, tais dados reforçam o elevado sucesso do tratamento clínico empregado nos grandes ensaios randomizados, em detrimento do mundo real, no qual as terapêuticas comportamental e medicamentosa observadas nem sempre são as mais eficazes para a redução de risco de eventos cardiovasculares e mortalidade.

Dessa forma, torna-se fundamental a avaliação dos pacientes portadores de DAC no mundo real, onde o controle de fatores de risco e a adesão ao TCO em geral é menos eficaz e, portanto, pode levar à diferença de benefícios clínicos observados com a manutenção dos pacientes em TCO em relação aos que foram submetidos a algum procedimento de revascularização.

Com o objetivo de verificar de forma prospectiva e randomizada se há diferença de mortalidade entre pacientes portadores de DAC estável submetidos à revascularização miocárdica (ICP ou CRM) ou mantidos em tratamento clínico, está sendo conduzido o ISCHEMIA²³, estudo multicêntrico internacional ao qual o Brasil já randomizou 399 pacientes até o momento, entre os quais se encontram também pacientes acompanhados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia²³. O desenho do estudo talvez permita caracterizá-lo como o mais adequado, até o momento, para elucidar a dúvida quanto aos benefícios da revascularização em pacientes portadores de DAC

estável. Ainda não foram, no entanto, publicados dados para análise preliminar. Quando disponíveis os resultados, talvez o estudo permita compreender melhor quais os pacientes que mais se beneficiam dos procedimentos de revascularização – seja percutânea ou cirúrgica – e quais as vantagens reais que tais procedimentos de fato trazem a esse grupo de pacientes²³.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi avaliar comparativamente a evolução dos pacientes portadores de doença arterial coronariana crônica tratados de forma conservadora *versus* invasiva na tentativa de verificar se o uso de técnicas de revascularização miocárdica – cirúrgica ou percutânea – representa benefício no sentido de redução de mortalidade geral, mortalidade por causas cardiovasculares ou eventos coronarianos (IAM ou necessidade de nova revascularização miocárdica) na população de pacientes de alto risco atendidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) – instituição terciária de referência nacional em atendimento cardiológico e que presta serviços, portanto, a uma população de altíssimo risco cardiovascular.

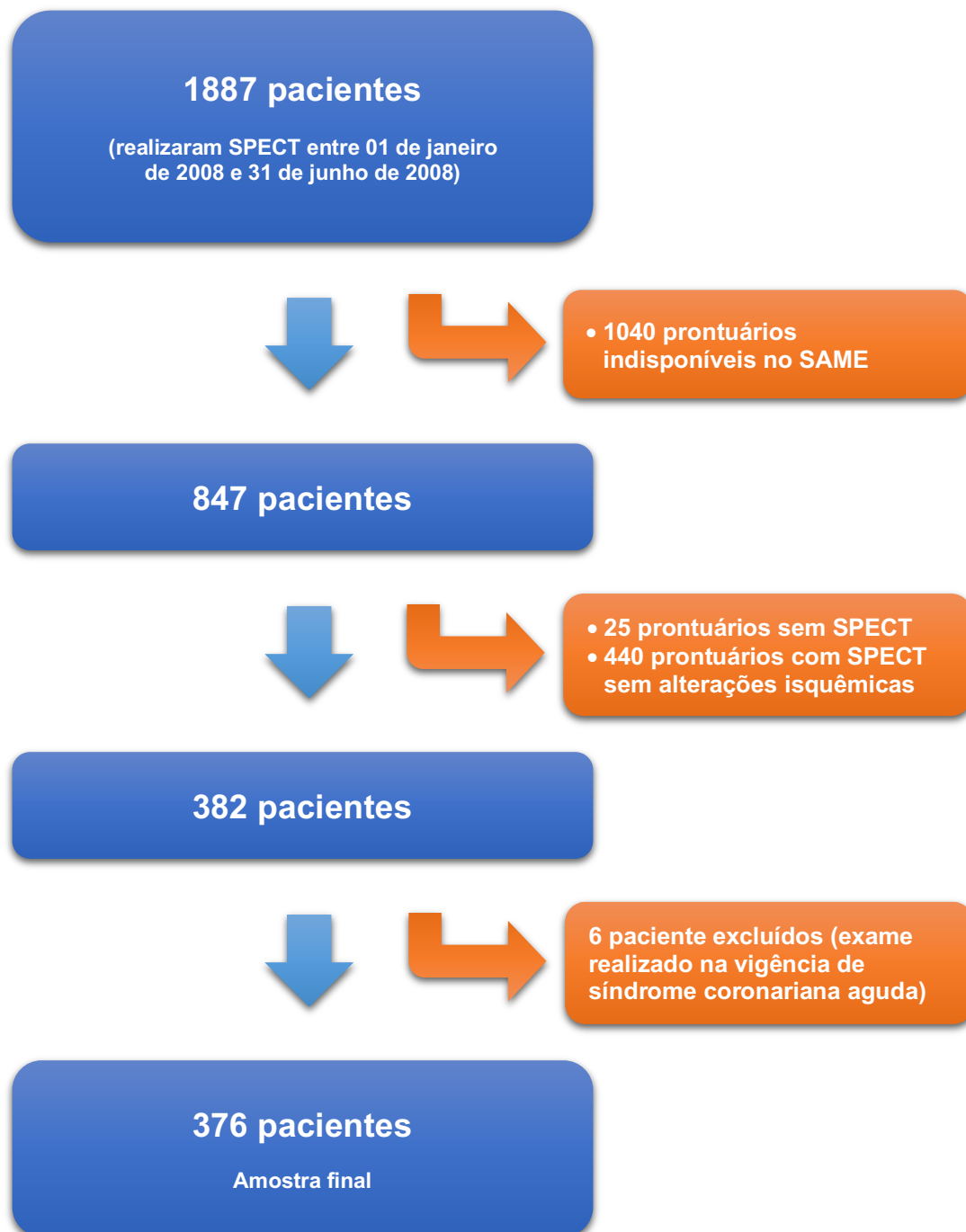
Independentemente da incidência de desfechos entre os grupos estudados, o objetivo secundário foi verificar se houve alguma outra variável, entre as analisadas, que se associou à presença de maior risco de eventos na evolução. Nesse caso, foram consideradas tanto as variáveis clínico-epidemiológicas quanto as variáveis decorrentes da prova funcional, como o tipo de esforço ao qual o paciente foi submetido (teste ergométrico, dipiridamol ou dobutamina), o resultado do exame funcional (se sugestivo ou não de isquemia) e a presença de critérios de pior prognóstico sugeridos pela SPECT – como a dilatação transitória do ventrículo esquerdo, a captação pulmonar do radiofármaco utilizado e a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo após o esforço em comparação à fase de repouso.

3 MÉTODOS

Este estudo consiste em um coorte retrospectivo, o qual foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa institucional (CAAE: 8877841.8.0000.5462, comprovante número 043553/2018). Inicialmente, foram selecionados todos os pacientes que realizaram exame de cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT) no IDPC, por meio de consulta em livros de registros específicos no setor de Medicina Nuclear do IDPC, no período de 01 de janeiro de 2008 e 30 de junho de 2008, visando a obter dados representativos.

A pesquisa inicial retornou um total de 1887 pacientes que realizaram o exame nesse intervalo de tempo, cujos prontuários médicos foram todos solicitados ao SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística) do IDPC, no período de 23 de julho de 2018 até 26 de julho de 2019. Encontravam-se disponíveis no arquivo e foram analisados 847 prontuários entre os solicitados; destes, em 25 casos, a SPECT havia sido realizada, mas não fora localizada no prontuário e em 440 casos o exame foi encontrado, porém não demonstrou evidência de isquemia miocárdica. Restaram, portanto, 382 prontuários que dispunham da SPECT com resultado positivo para isquemia miocárdica. O único critério de exclusão adotado foi a realização da SPECT na presença ou suspeita de síndromes coronarianas agudas, uma vez que o objetivo deste estudo foi avaliar a evolução de paciente portadores do espectro clínico crônico da DAC (síndromes coronarianas crônicas). Dessa forma, inexoravelmente, foram excluídos 6 pacientes entre os 382, totalizando uma amostra final de 376 pacientes, conforme a figura 1.

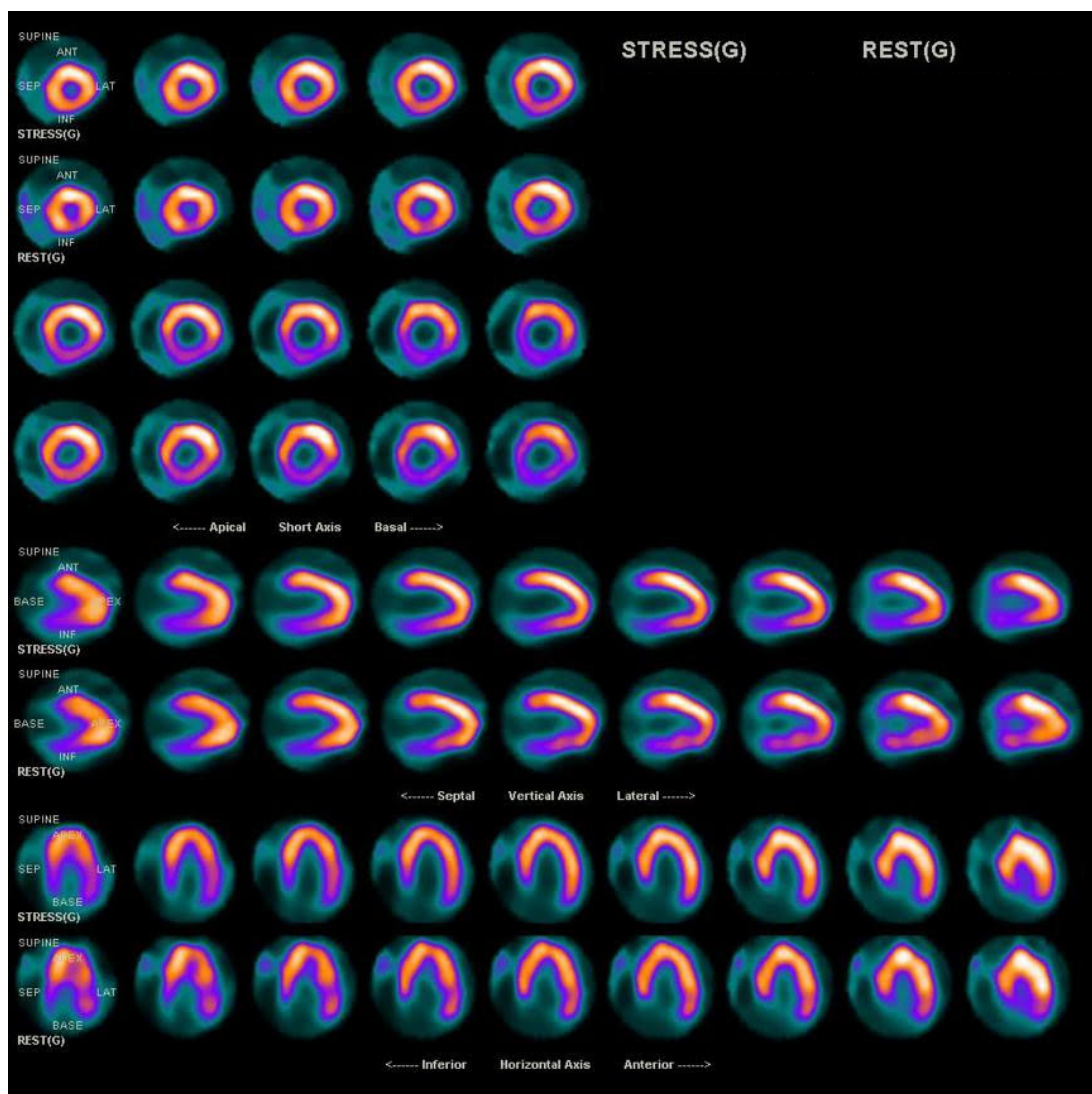
Figura 1. Representação esquemática em fluxograma dos critérios de inclusão e do método de amostragem empregados neste estudo.



Todos os pacientes incluídos na amostra dispunham de SPECT com evidência de isquemia miocárdica, a qual foi caracterizada em graus discreto/moderado (menor que 10%) e moderado/acentuado (maior que 10%). A avaliação de isquemia miocárdica foi realizada por meio de análise de imagens de SPECT, de modo que todos os exames foram realizados com o radiofármaco Sestamibi-^{99m}Tc. A presença e a magnitude da isquemia foram avaliadas retrospectivamente, pela porcentagem de área total de miocárdio acometida na fase de esforço comparativamente à fase de repouso (figura 3), de acordo com a atribuição realizada previamente pelos observadores especialistas em medicina nuclear. Vale ressaltar que não fez parte dos objetivos deste estudo a caracterização de eventuais regiões de hipocaptção fixa (figura 4) do radiofármaco, comparativamente entre as fases de repouso e de esforço, como viáveis ou não e, portanto, não foram utilizadas técnicas de detecção de viabilidade miocárdica.

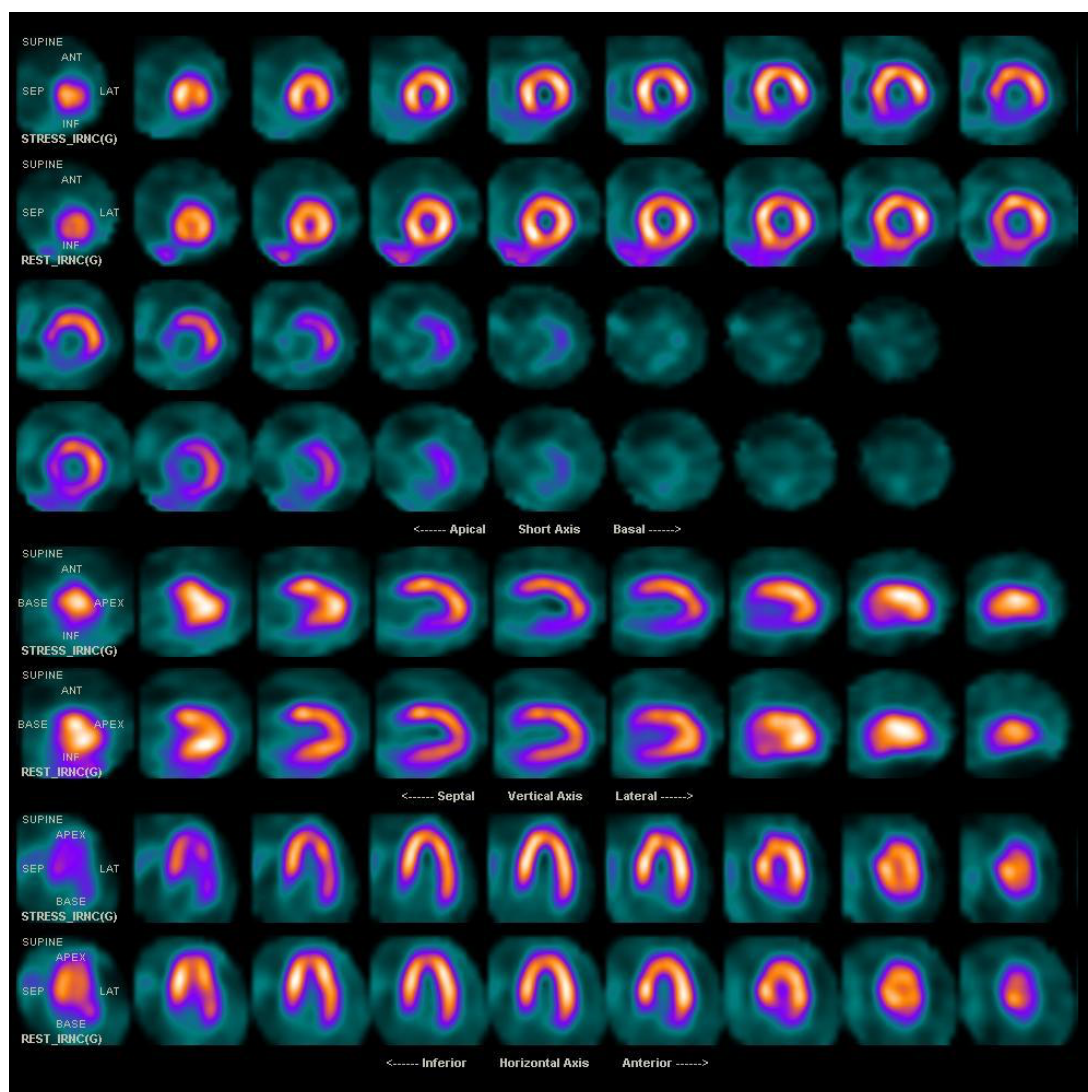
Os pacientes foram então estratificados em dois grupos: os que realizaram revascularização miocárdica (RM) – seja percutânea (ICP) ou cirúrgica (CRM) – ou que permaneceram apenas em tratamento clínico otimizado (TCO). Faz-se necessário salientar que a indicação do tratamento ao qual o paciente foi submetido permaneceu exclusivamente a critério da própria equipe assistente, todos os pacientes já haviam sido submetidos aos seus respectivos tratamentos propostos no momento da condução deste estudo, e a análise dos dados não comprometeu de forma alguma a evolução nem modificou a terapêutica que havia sido proposta individualmente para os pacientes analisados.

Figura 2. Exemplo de exame de cintilografia de perfusão miocárdica normal, caracterizada pela distribuição homogênea do radiofármaco tanto na fase de repouso quanto na fase de esforço.



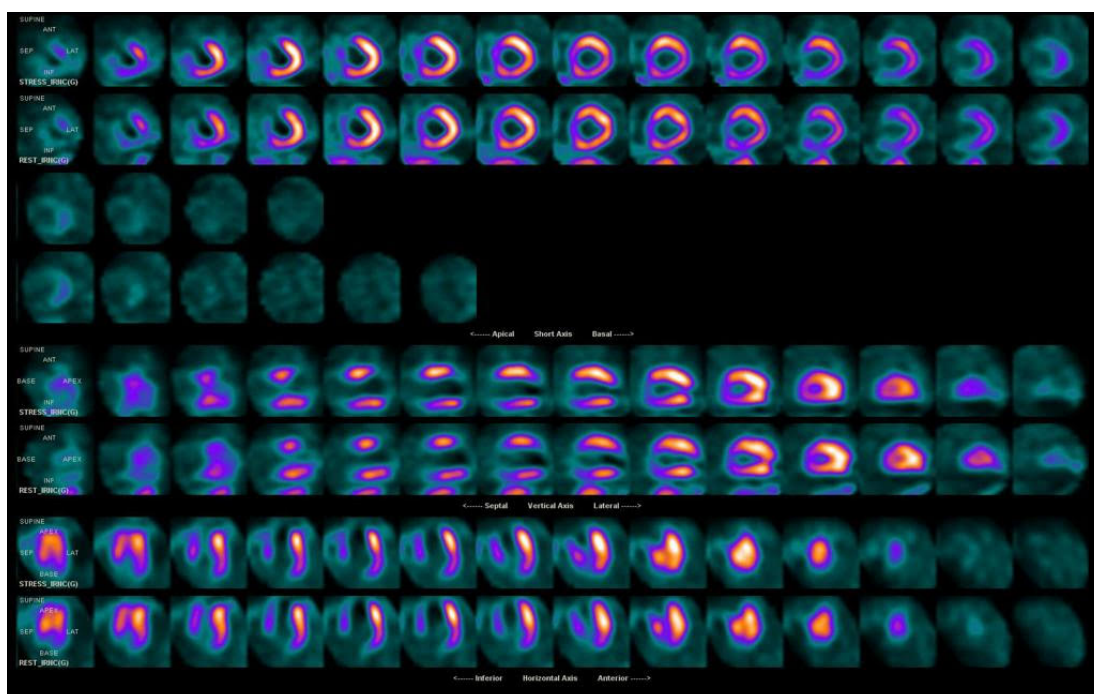
Legenda: *stress*, esforço; *rest*, repouso; *supine*, [posição] supina; *ant*, anterior; *inf*, inferior; *sep*, septal; *lat*, lateral; *apical*, apical; *basal*, basal; *short axis*, eixo curto; *apex*, ápice; *base*, base; *septal*, septal; *lateral*, lateral; *vertical axis*, eixo vertical; *inferior*, inferior; *anterior*, anterior; *horizontal axis*, eixo horizontal.

Figura 3. Exemplo de exame de cintilografia de perfusão miocárdica evidenciando hipocaptção transitória do radiofármaco em parede inferior (comparativamente entre as fases de repouso e esforço), sugerindo isquemia na região correspondente.



Legenda: *stress*, esforço; *rest*, repouso; *supine*, [posição] supina; *ant*, anterior; *inf*, inferior; *sep*, septal; *lat*, lateral; *apical*, apical; *basal*, basal; *short axis*, eixo curto; *apex*, ápice; *base*, base; *septal*, septal; *lateral*, lateral; *vertical axis*, eixo vertical; *inferior*, inferior; *anterior*, anterior; *horizontal axis*, eixo horizontal.

Figura 4. Exemplo de exame de cintilografia de perfusão miocárdica evidenciando hipocaptação fixa do radiofármaco em parede septal (comparativamente entre as fases de repouso e esforço), sugerindo fibrose na região correspondente.



Legenda: *stress*, esforço; *rest*, repouso; *supine*, [posição] supina; *ant*, anterior; *inf*, inferior; *sep*, septal; *lat*, lateral; *apical*, apical; *basal*, basal; *short axis*, eixo curto; *apex*, ápice; *base*, base; *septal*, septal; *lateral*, lateral; *vertical axis*, eixo vertical; *inferior*, inferior; *anterior*, anterior; *horizontal axis*, eixo horizontal.

Após a realização do tratamento proposto, a evolução dos pacientes foi acompanhada por um período de 10 a 11 anos, com o objetivo de avaliar a ocorrência dos seguintes desfechos primários: mortalidade geral, mortalidade por causas cardiovasculares, novo infarto agudo do miocárdio e necessidade de novos procedimentos de revascularização miocárdica – seja percutânea ou cirúrgica.

Com o objetivo de avaliar as comorbidades, a gravidade, o risco cardiovascular e a eficácia do TCO e de identificar potenciais preditores independentes do risco de eventos, foram registradas as seguintes informações clínicas sobre os pacientes, tais como: gênero; idade; hipertensão arterial sistêmica; diabetes *mellitus*; dislipidemia; tabagismo; obesidade; sedentarismo; doença renal crônica; doença aterosclerótica em outros territórios vasculares (tais como doença arterial obstrutiva periférica, doença carotídea e doença renovascular, por exemplo); presença de outras condições trombogênicas (como trombofilias); antecedentes familiar e pessoal de DAC (seja esta devido a IAM prévio, ICP prévia ou CRM prévia); a presença de sintomas, entre eles a dor torácica (quando presente, categorizada em atípica ou típica e, neste caso, sendo estratificada pelo escore da *Canadian Cardiovascular Society – CCS*²⁴), a dispneia (quando presente, a capacidade funcional foi estratificada conforme escore da *New York Heart Association – NYHA*²⁵) e outros sintomas diversos que pudessem vir a representar eventuais equivalente isquêmicos (como fraqueza, sudorese, lipotimia, síncope, náusea ou vômito, parestesias ou arritmias cardíacas); e, por fim, a presença de disfunção ventricular esquerda, definida pela fração de ejeção menor que 50% (documentada previamente em prontuário, seja por ecocardiograma, SPECT ou ventriculografia radioisotópica). Vale salientar que todas essas variáveis foram adquiridas conforme os registros, nos prontuários, das consultas médicas realizadas na época em que a SPECT foi realizada e, portanto, em muitas ocasiões, não se encontravam explícitas as justificativas e/ou os critérios utilizados para classificar o paciente com cada

comorbidade. Ainda assim, tais dados foram incluídos neste estudo, uma vez que foi baseado neles que as decisões terapêuticas foram tomadas na ocasião, o que lhes confere relevância clínica fundamental para compreender os resultados encontrados.

Uma vez que todos os pacientes que foram incluídos no estudo possuíam como critério de inclusão a evidência de isquemia miocárdica pelo resultado do exame de cintilografia de perfusão miocárdica – o que isoladamente já os classifica como pacientes de alto risco cardiovascular –, não foram calculados escores adicionais para a reestratificação de risco.

Além disso, foi observado também o tipo de teste indutor de isquemia utilizado, se esforço físico (teste ergométrico) ou farmacológico (dipiridamol ou adenosina), bem como se o teste foi sugestivo ou não de isquemia. Quando presentes, foram registrados, ainda, sinais indicativos de pior prognóstico, como a dilatação transitória do ventrículo esquerdo, a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 5% e a captação pulmonar do radiofármaco – todos parâmetros avaliados após o esforço físico ou farmacológico, em comparação à fase de repouso.

A identidade dos pacientes bem como o registro dos dados analisados nos prontuários e bancos de dados permaneceu em sigilo durante o decorrer do estudo.

Tabela 1 – Escore de angina da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)²⁴.

Grau	Descrição
Grau I	Atividade física habitual, como caminhar e subir escadas, não causa dor. Angina desencadeada por esforço físico extenuante ou intenso ou prolongado, seja em atividades laborais ou recreacionais.
Grau II	Discreta limitação da atividade habitual. Angina desencadeada por subir ladeiras, caminhar ou subir escadas rapidamente, após refeições, em situação de frio ou vento, durante estresse emocional, apenas nas primeiras horas após acordar, caminhar mais de duas quadras no plano ou subir mais de um lance de escadas em ritmo e condições normais.
Grau III	Apresenta limitação acentuada da atividade física habitual. Angina desencadeada por caminhar uma ou duas quadras no plano ou subir um lance de escadas em ritmo e condições normais.
Grau IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Angina pode estar presente em repouso.

Tabela 2 – Escore de classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA)²⁵.

Classe	Descrição
Classe I	Sem limitações para atividade física. A atividade física habitual não causa fadiga indevida, palpitação ou dispneia.
Classe II	Discreta limitação para atividade física. Confortável em repouso. Atividade física habitual resulta em fadiga, palpitação ou dispneia.
Classe III	Limitação acentuada para atividade física. Confortável em repouso. Atividade física menor do que a habitual causa fadiga, palpitação ou dispneia.
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca em repouso. Se qualquer atividade física é iniciada, o desconforto aumenta.

A fim de obter exclusivamente informações de mortalidade, foi realizado contato telefônico com os pacientes, por meio dos números previamente registrados em prontuário. Nos casos em que houve sucesso nas tentativas de contato, foi explicado ao interlocutor (paciente ou responsável legal) que o objetivo da ligação era de buscar informações para este estudo; em seguida, foi solicitado o consentimento verbal do paciente ou responsável legal para a participação no estudo e, quando afirmativo, foi questionado se o interlocutor poderia fornecer informações sobre o estado de saúde do

paciente naquele momento – a fim de, indiretamente, obter informações de mortalidade –, conforme o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em anexo. Uma vez que o diálogo com os pacientes não foi realizado de forma presencial, mas à distância, foi reconhecido como legítimo o consentimento verbal do próprio paciente ou de seu responsável legal para a participação no estudo, na ocasião do contato telefônico, e registrado no TCLE. Caso o paciente ou seu responsável legal não o autorizasse, o seu registro seria excluído do banco de dados, bem como todas as informações adquiridas a seu respeito. Independente da inclusão ou não no estudo, as informações referentes ao contato telefônico – dia, hora, identificação do interlocutor, consentimento em participar do estudo e estado de saúde atual do paciente – foram registrados em prontuário. Em nenhum momento do contato foram realizadas orientações ou intervenções médicas referentes à sua condição clínica. As condutas ou orientações médicas em vigor para cada paciente não foram de forma alguma influenciadas pelo contato telefônico, o qual, portanto, prescindiu de efeitos adversos que pudessem vir a causar dano ao paciente. O contato telefônico foi realizado nos dias 17 e 18 de setembro de 2019. Entre os pacientes com os quais foi obtido sucesso na realização do contato telefônico, não houve nenhum caso de recusa em participar do estudo ou em fornecer as informações solicitadas.

Após a coleta de dados, os mesmos foram submetidos a análise estatística. As variáveis quantitativas foram apresentadas pela média e desvio padrão ou pela mediana e intervalo interquartil. As variáveis qualitativas foram expressas pelas frequências absoluta e relativa. Para avaliar a incidência dos

desfechos, foram calculadas as curvas de Kaplan-Meier e foi utilizado o teste de log-rank para sua comparação. Quando a variável foi quantitativa, foi utilizado o modelo de Cox univariado. Por fim, para as variáveis que influenciaram objetiva ou potencialmente a ocorrência de desfechos, foi realizada a análise multivariada, utilizando o modelo de Cox multivariado, a fim de determinar os preditores independentes de maior risco de eventos na amostra estudada. Foi considerado significativo o valor-P < 0,05.

Este estudo teve limitações já inicialmente previstas, como por exemplo o fato de ser retrospectivo e baseado em registros de bancos de dados e prontuários médicos e, portanto, sujeito à disponibilidade e à veracidade das informações dispostas nos registros; no entanto, foi com base nesses dados que, na ocasião, a equipe assistente baseou tanto a solicitação da SPECT (e de outros eventuais exames complementares) quanto as metas terapêuticas adotadas posteriormente ao seu resultado, o que lhes confere relevância clínica fundamental para compreender os resultados encontrados neste estudo.

Além disso, os exames de cintilografia de perfusão miocárdica avaliados no momento da inclusão no estudo, podem ter sido realizados, eventualmente, na vigência de medicamentos antianginosos (a depender do motivo pelo qual o exame foi solicitado, conforme a rotina do setor), o que pode ter gerado alguns resultados falso-negativos e subestimado a intensidade e a extensão da isquemia miocárdica na amostra estudada.

Quanto ao registro dos desfechos, deve-se reiterar que eventualmente, alguns pacientes – sobretudo os que residiam fora do estado de São Paulo –

podem ter apresentado quaisquer desfechos em suas localidade de origem, as quais, possivelmente, não foram registradas no prontuário do IDPC. E, por fim, cabe reiterar que já era esperado o insucesso na busca pelos desfechos de alguns pacientes, em virtude de eventual dificuldade de estabelecer o contato telefônico para a pesquisa de mortalidade, principalmente no que diz respeito aos óbitos ocorridos mais precocemente – pouco tempo após a realização da cintilografia de perfusão miocárdica –, o que infelizmente aumenta a chance de falha no contato telefônico.

Independentemente dessas limitações, no entanto, o objetivo principal deste estudo – a análise de vida real dos pacientes acompanhados no IDPC portadores de DAC crônica (quer mantidos em tratamento clínico otimizado, quer submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica), assim como a caracterização de seus dados clínicos, epidemiológicos e referentes à SPECT – não foi comprometido por tais limitações.

4 RESULTADOS

As tabelas 3 e 4 evidenciam os dados clínicos e epidemiológicos qualitativos e quantitativos gerais da amostra total e estratificada pelos grupos tratamento clínico (TCO) *versus* revascularização miocárdica (ICP/CRM). A média de idade foi de $60,76 \pm 8,86$ anos e não houve diferença de idade entre os grupos ($60,74 \pm 8,93$ anos no grupo TCO e $60,86 \pm 8,41$ anos no grupo ICP/CRM, $P = 0,799$). Em ambos os grupos, houve maior prevalência de homens (64,9% no grupo TCO e 74,4% no grupo ICP/CRM, $P = 0,236$).

Em relação aos fatores de risco, o mais prevalente foi a HAS, acometendo 91,5% da amostra total (91,3% no grupo TCO e 93,0% no grupo ICP/CRM, $P = 0,236$), seguida pela dislipidemia (85,6% do total, 86,8% do grupo TCO e 76,7% do grupo ICP/CRM, $P = 0,102$) e pelo antecedente de tabagismo (53,7% do total, 54,1% do grupo TCO e 51,2% do grupo ICP/CRM, $P = 0,747$). Outros fatores de risco importantes tiveram menor prevalência, como o diabetes *mellitus* (34,8% do total, 33,3% do grupo TCO e 46,5% do grupo ICP/CRM, $P = 0,092$), a obesidade (22,6% do total, 21,3% do grupo TCO e 32,6% do grupo ICP/CRM, $P = 0,120$) e a história familiar de DAC (22,3% do total, 22,2% do grupo TCO e 23,3% do grupo ICP/CRM).

Outros fatores de risco menos prevalentes registrados foram: o antecedente de doença aterosclerótica em outros territórios vasculares que não o coronariano, como a doença arterial obstrutiva periférica, doença carotídea e doença renovascular, por exemplo (11,2% do total, 10,2% do grupo TCO e 18,6% do grupo ICP/CRM, $P = 0,120$); doença renal crônica

(3,5% do total, 3,9% no grupo TCO e 0,0% no grupo ICP/CRM, P = 0,377); e sedentarismo (2,9% do total, 3,0% no grupo TCO e 2,3% no grupo ICP/CRM, P = 1,000). Neste estudo, foram registrados dois casos de trombofilias (1,0% do total), de modo que um paciente permaneceu no grupo TCO (0,3%) e o outro realizou revascularização percutânea, tendo permanecido no grupo ICP/CRM (2,3%, P = 0,216).

O antecedente de DAC previamente conhecida estava presente em 77,1% do total, de modo que, em geral, os pacientes portadores desse diagnóstico tiveram maior tendência a permanecer em tratamento clínico (79,3% no grupo TCO e 60,5% no grupo ICP/CRM, P = 0,011). O diagnóstico de DAC previamente conhecida ocorreu principalmente devido ao antecedente de IAM prévio (47,9% do total, 49,8% do grupo TCO e 32,6% do grupo ICP/CRM, P = 0,036) e de CRM prévia (26,1% do total, 28,2% do grupo TCO e 9,3% do grupo ICP/CRM, P = 0,006), os quais, quando presentes, também propiciaram que os pacientes permanecessem em tratamento clínico, em detrimento da revascularização. A presença de ICP prévia estava presente em 36,7% do total (37,8% no grupo TCO e 27,9% no grupo ICP/CRM, P = 0,241) e não interferiu no tipo de tratamento indicado.

Tabela 3. Características clínicas e epidemiológicas (variáveis quantitativas)

Variável (total de registros analisados)	TCO	ICP/CRM	P	Total
Idade (376)	60,74 ± 8,938	60,86 ± 8,411	0,799	60,76 ± 8,868
Fração de ejeção do VE (376)	56,60 ± 12,231	62,33 ± 8,965	0,004*	57,25 ± 12,033

VE: ventrículo esquerdo; DP: desvio padrão. Variáveis expressas em médias ± desvio padrão.

* Valor-P considerado significativo (P < 0,05).

Tabela 4. Características clínicas e epidemiológicas (variáveis qualitativas).

Variável (total de registros analisados)		TCO	ICP/CRM	P	Total
Gênero (376)	Masculino	216 (64,9)	32 (74,4)	0,236	248 (66,0)
	Feminino	117 (35,1)	11 (25,6)		128 (34,0)
Hipertensão Arterial Sistêmica (376)	Não	29 (8,7)	3 (7,0)	1,000	32 (8,5)
	Sim	304 (91,3)	40 (93,0)		344 (91,5)
Diabetes Mellitus (376)	Não	222 (66,7)	23 (53,5)	0,092	245 (65,2)
	Sim	111 (33,3)	20 (46,5)		131 (34,8)
Dislipidemia (376)	Não	44 (13,2)	10 (23,3)	0,102	54 (14,4)
	Sim	289 (86,8)	33 (76,7)		322 (85,6)
Tabagismo (376)	Não	153 (45,9)	21 (48,8)	0,747	174 (46,3)
	Sim	180 (54,1)	22 (51,2)		202 (53,7)
Obesidade (376)	Não	262 (78,7)	29 (67,4)	0,120	291 (77,4)
	Sim	71 (21,3)	14 (32,6)		85 (22,6)
Sedentarismo (376)	Não	323 (97,0)	42 (97,7)	1,000	365 (97,1)
	Sim	10 (3,0)	1 (2,3)		11 (2,9)
Doença Renal Crônica (376)	Não	320 (96,1)	43 (100,0)	0,377	363 (96,5)
	Sim	13 (3,9)	0 (0,0)		13 (3,5)
Aterosclerose em outros territórios ^A (376)	Não	299 (89,8)	35 (81,4)	0,120	334 (88,8)
	Sim	34 (10,2)	8 (18,6)		42 (11,2)
História Familiar de DAC (376)	Não	259 (77,8)	33 (76,7)	0,847	292 (77,7)
	Sim	74 (22,2)	10 (23,3)		84 (22,3)
Trombofilias (376)	Não	332 (99,7)	42 (97,7)	0,216	374 (99,5)
	Sim	1 (0,3)	1 (2,3)		2 (0,5)
Antecedente de DAC (376)	Não	69 (20,7)	17 (39,5)	0,011*	86 (22,9)
	Sim	264 (79,3)	26 (60,5)		290 (77,1)
Antecedente de IAM (376)	Não	167 (50,2)	29 (67,4)	0,036*	196 (52,1)
	Sim	166 (49,8)	14 (32,6)		180 (47,9)
Antecedente de ICP (376)	Não	207 (62,2)	31 (72,1)	0,241	238 (63,3)
	Sim	126 (37,8)	12 (27,9)		138 (36,7)
Antecedente de CRM (376)	Não	239 (71,8)	39 (90,7)	0,006*	278 (73,9)
	Sim	94 (28,2)	4 (9,3)		98 (26,1)
Sintomas (376)	Assintomático	99 (29,7)	10 (23,3)	0,476	109 (29,0)
	Sintomático	234 (70,3)	33 (76,7)		267 (71,0)
Angina ^B (376)	Ausente	164 (49,2)	11 (25,6)	0,037*	175 (46,5)
	Grau I	45 (13,5)	8 (18,6)		53 (14,1)
	Grau II	42 (12,6)	10 (23,3)		52 (13,8)
	Grau III	13 (3,9)	3 (7,0)		16 (4,3)
	Grau IV	6 (1,8)	1 (2,3)		7 (1,9)
	Atípica	63 (18,9)	10 (23,3)		73 (19,4)
Dispneia ^C (376)	Ausente	220 (66,1)	33 (76,7)	0,340	253 (67,2)
	Classe I	47 (14,1)	2 (4,7)		49 (13,0)
	Classe II	52 (15,6)	8 (18,6)		60 (16,0)
	Classe III	13 (3,9)	0 (0,0)		13 (3,5)
	Classe IV	1 (0,3)	0 (0,0)		1 (0,3)
Outros sintomas (376)	Ausência	307 (92,2)	41 (95,3)	0,664	348 (92,6)
	Fraqueza	2 (0,6)	0 (0,0)		2 (0,5)
	Sudorese	2 (0,6)	0 (0,0)		2 (0,5)
	Lipotímia	2 (0,6)	1 (2,3)		3 (0,8)
	Síncope	6 (1,8)	1 (2,3)		7 (1,9)
	Náusea/Vômito	2 (0,6)	0 (0,0)		2 (0,5)
	Parestesia	1 (0,3)	0 (0,0)		1 (0,3)
	Arritmias	11 (3,3)	0 (0,0)		11 (2,9)

DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

Variáveis expressas em frequência absoluta (%)

^A Doença aterosclerótica em outros territórios vasculares não coronarianos: doença arterial obstrutiva periférica, doença carotídea, doença renovascular.

^B Grau de angina estratificado conforme escore da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS).

^C Classe funcional estratificada conforme escore da *New York Heart Association* (NYHA).

* Valor-P considerado significativo ($P < 0,05$).

Em relação aos sintomas, 71,0% do total de pacientes se encontrava sintomático no momento da realização do exame da medicina nuclear (70,3% no grupo TCO e 76,7% no grupo ICP/CRM, $P = 0,476$), principalmente à custa de angina, presente em 53,5% do total (50,8% no grupo TCO e em 74,4% no grupo ICP/CRM, $P = 0,037$), de modo que os pacientes que apresentavam angina foram mais revascularizados do que os pacientes sem esse sintoma. Outro sintoma importante investigado foi a dispneia, a qual estava presente em 33,2% do total (34,5% no grupo TCO e 23,3% no grupo ICP/CRM, $P = 0,340$), sem apresentar diferença significativa entre os grupos. Outros sintomas de menor prevalência foram registrados em alguns casos como sintoma principal, tais como fraqueza (0,5%), sudorese (0,5%), lipotimia/tontura (0,8%), síncope (1,9%), náusea/vômito (0,5%), parestesias (0,3%) e arritmias (2,9%). Por fim, a análise da fração de ejeção (FE) demonstrou uma média de $57,25 \pm 12,03\%$ no total, de modo que, paradoxalmente, os pacientes com menor FE tiveram maior tendência a permanecer em TCO do que a realizar procedimentos de revascularização (média de $56,60 \pm 12,31\%$ no grupo TCO e $62,33 \pm 8,96\%$ no grupo ICP/CRM, $P = 0,004$).

Em se tratando das variáveis do exame de medicina nuclear (tabelas 5 e 6), todos os exames foram realizados com o radiofármaco Sestamibi-^{99m}Tc. Na amostra total, 52,1% dos pacientes realizaram teste ergométrico, 46,5% receberam dipiridamol e 1,3% dobutamina; o tipo de prova funcional (PF) realizada influenciou o tipo de tratamento recebido, de modo que os pacientes que realizaram teste ergométrico tiveram maior tendência a serem

revascularizados (49,8% no grupo TCO e 69,8% no grupo ICP/CRM, P = 0,047), enquanto os pacientes que receberam dipiridamol tiveram maior tendência a permanecerem em tratamento clínico (48,6% no grupo TCO e 30,2% no grupo ICP/CRM, P = 0,047); todos os pacientes que receberam dobutamina permaneceram em TCO (1,5%).

Tabela 5. Parâmetros da SPECT (variáveis qualitativas).

Variável (total de registros analisados)		TCO	ICP/CRM	P	Total
Radiofármaco (376)	Sestamibi- ^{99m} Tc	333 (100,0)	43 (100,0)	-	376 (100,0)
Prova funcional (376)	Teste ergométrico	166 (49,8)	30 (69,8)	0,047*	196 (52,2)
	Dipiridamol	162 (48,6)	13 (30,2)		175 (46,5)
	Dobutamina	5 (1,5)	0 (0,0)		5 (1,3)
Conclusão da prova funcional (376)	Negativa	136 (40,8)	14 (32,5)	0,063	150 (39,9)
	Positiva	142 (42,6)	26 (60,5)		168 (44,7)
	Inconclusiva	55 (16,5)	3 (7,0)		58 (5,4)
Dilatação do VE (371)	Não	218 (66,5)	30 (69,7)	0,499	248 (66,8)
	Sim	76 (23,2)	7 (16,3)		83 (22,4)
	Maior no esforço	34 (10,4)	6 (14,0)		40 (10,8)
Captação pulmonar do radiofármaco (371)	Não	320 (97,6)	38 (88,4)	0,011*	358 (96,5)
	Sim	8 (2,4)	5 (1,6)		13 (3,5)
Dilatação do VD (371)	Não	309 (94,2)	42 (97,7)	0,491	351 (94,6)
	Sim	19 (5,8)	1 (2,3)		20 (5,4)
Dilatação segmentar do VE (371)	Não	315 (96,0)	42 (97,7)	1,000	357 (96,2)
	Sim	13 (4,0)	1 (2,3)		14 (3,8)
Disfunção segmentar do VE (354)	Ausente	111 (35,5)	15 (36,6)	0,546	126 (35,6)
	Hipocinesia discreta	41 (13,1)	8 (19,5)		49 (13,8)
	Hipocinesia moderada	53 (16,9)	8 (19,5)		61 (17,2)
	Hipocinesia acentuada	42 (13,4)	4 (9,8)		46 (13,0)
	Acinesia	16 (5,1)	3 (7,3)		19 (5,4)
	Discinesia	50 (16,0)	3 (7,3)		53 (15,0)
Espessamento (353)	Normal	30 (9,6)	1 (2,4)	0,205	31 (8,8)
	Diminuído	254 (81,4)	38 (92,7)		292 (82,7)
	Ausente	28 (9,0)	2 (4,9)		30 (0,5)

FC: frequência cardíaca. VE: ventrículo esquerdo. VD: ventrículo direito.

Valores expressos em frequência absoluta (%).

* Valor-P considerado significativo (P < 0,05).

Em relação à conclusão da prova funcional, 44,7% do total apresentaram resultado positivo para isquemia (42,6% no grupo TCO e 60,5%

no grupo ICP/CRM, $P = 0,063$), de modo que esse parâmetro não influenciou o tipo de tratamento realizado. Em relação à carga isquêmica percentual (tabela 6), a média na amostra total foi de $6,88 \pm 7,49\%$, sendo $6,53 \pm 7,23\%$ no grupo TCO e $9,54 \pm 8,89\%$ no grupo ICP/CRM ($P = 0,005$), sendo que paciente com cargas isquêmicas mais elevadas tiveram maior tendência a realizarem revascularização. O mesmo não ocorreu com a carga de fibrose ($4,36 \pm 7,66\%$ na amostra total, $4,62 \pm 7,94\%$ no grupo TCO e $2,36 \pm 4,67\%$ no grupo ICP/CRM, $P = 0,301$), mas também ocorreu com a carga de isquemia perifibrose ($2,12 \pm 3,57\%$ na amostra total, $2,12 \pm 3,54\%$ no grupo TCO e $11,66 \pm 9,35\%$ no grupo ICP/CRM, $P = 0,028$).

Tabela 6. Parâmetros da SPECT (variáveis quantitativas).

Variável (total de registros analisados)	TCO	ICP/CRM	P	Total
Carga isquêmica – hipocaptção reversível (%) (376)	$6,53 \pm 7,23$	$9,54 \pm 8,89$	0,005*	$6,88 \pm 7,49$
Carga de fibrose – hipocaptção fixa (%) (376)	$4,62 \pm 7,94$	$2,36 \pm 4,67$	0,301	$4,36 \pm 7,66$
Carga de isquemia perifibrose – hipocaptção parcialmente reversível (%) (376)	$2,12 \pm 3,54$	$11,66 \pm 9,35$	0,028*	$2,12 \pm 3,57$
Fração de ejeção do VE em repouso (%) (355)	$54,51 \pm 13,35$	$59,46 \pm 12,44$	0,012*	$55,08 \pm 13,32$
Fração de ejeção do VE após esforço (%) (355)	$52,34 \pm 13,84$	$54,49 \pm 12,24$	0,259	$52,59 \pm 13,66$
Varição da fração de ejeção do VE (repouso e esforço) (355)	$-2,17 \pm 5,47$	$-4,98 \pm 6,01$	0,005*	$-2,49 \pm 5,60$

DP: desvio padrão, VE: ventrículo esquerdo. Valores expressos em média \pm desvio padrão.

* Valor-P considerado significativo ($P < 0,05$).

Quanto aos achados da cintilografia de perfusão miocárdica que sugerem pior prognóstico, a dilatação transitória do ventrículo esquerdo foi evidenciada em 33,2% do total (33,6% no grupo TCO e 30,3% no grupo

ICP/CRM, $P = 0,499$), a captação pulmonar do radiofármaco em 3,5% do total (2,4% no grupo TCO e 1,6% no grupo ICP/CRM, $P = 0,011$), a dilatação transitória do ventrículo direito em 5,4% do total (5,8% no grupo TCO e 2,3% no grupo ICP/CRM, $P = 0,491$) e a dilatação transitória segmentar do VE em 3,8% do total (4,0% no grupo TCO e 2,3% no grupo ICP/CRM, $P = 1,000$).

No que diz respeito à avaliação da função ventricular esquerda, a presença de disfunção segmentar do ventrículo esquerdo moderada a grave estava presente em 50,6% da amostra total (51,4% no grupo TCO e 43,9% no grupo ICP/CRM, $P = 0,546$) e o espessamento miocárdico encontrava-se diminuído ou ausente em 83,2% da amostra total (90,4% no grupo TCO e 97,6% no grupo ICP/CRM, $P = 0,205$).

A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo em repouso foi de $55,08 \pm 13,32\%$ na amostra total, sendo $54,51 \pm 13,35\%$ no grupo TCO e $59,46 \pm 12,44\%$ no grupo ICP/CRM ($P = 0,012$); de modo semelhante à FE previamente registrada em prontuário analisada nos dados clínicos e epidemiológicos, a FE em repouso analisada no exame cintilográfico também influenciou o tipo de tratamento, de modo que pacientes com valores mais baixos de fração de ejeção em repouso apresentaram maior tendência a permanecerem em tratamento clínico, o que é consistente com os dados previamente observados. A variação da FE após esforço em relação ao repouso – a qual também pode constituir um possível critério de mal prognóstico – foi de $-2,49 \pm 5,60\%$ no total, sendo $-2,17 \pm 5,47\%$ no grupo TCO e $-4,98 \pm 6,01\%$ no grupo ICP/CRM ($P = 0,005$), de modo que pacientes

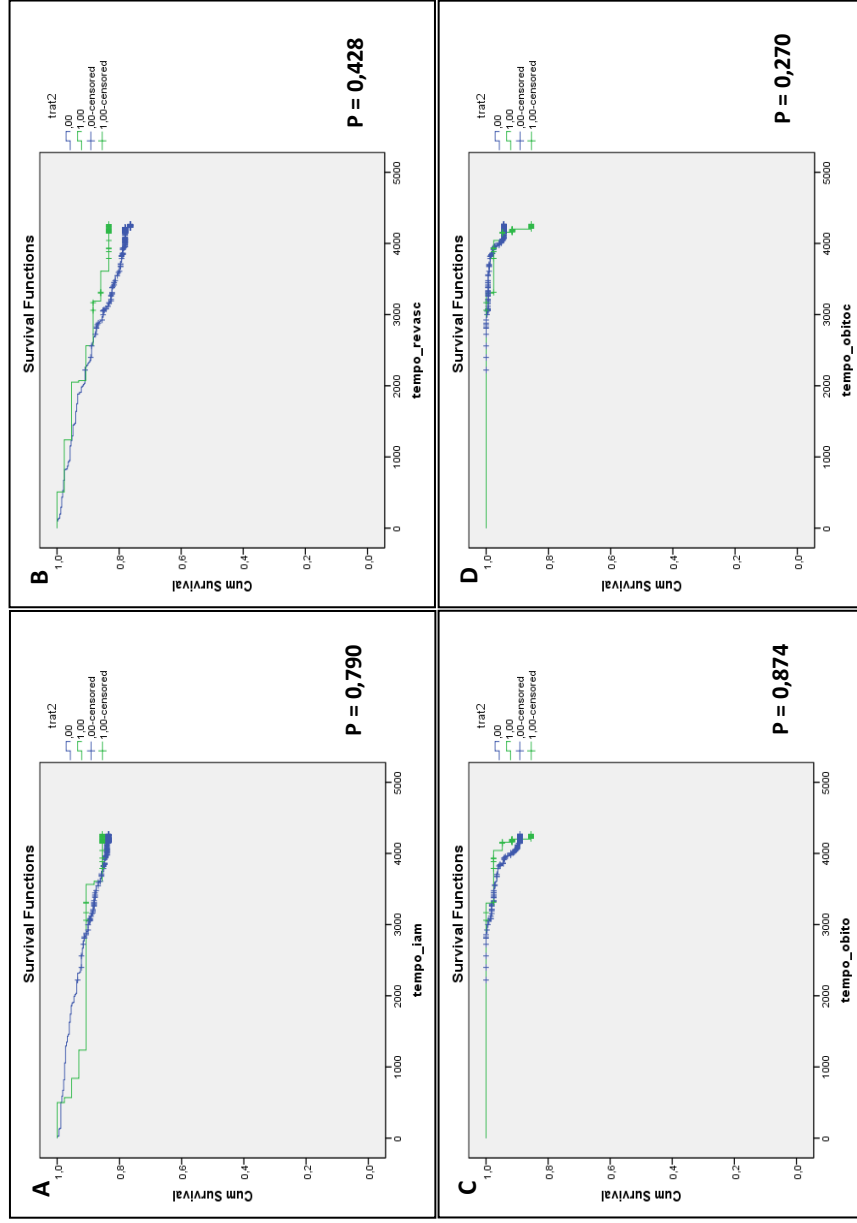
que apresentaram maiores reduções da FE do repouso para o esforço tiveram maior tendência a realizarem procedimentos de revascularização.

Apenas para caráter descritivo, entre os pacientes que foram submetidos à revascularização, 79,1% a realizaram de forma completa, enquanto 20,9% a realizaram de forma incompleta. Nos pacientes do grupo ICP/CRM, a revascularização foi realizada em uma mediana de 98 dias (intervalo interquartil 53 – 189 dias) após o exame de cintilografia e o tempo médio de seguimento foi de $11,0 \pm 1,0$ anos no grupo TCO e de $11,1 \pm 0,8$ anos no grupo ICP/CRM.

Apesar de algumas variáveis, entre as analisadas até o momento, terem comprovadamente influenciado o tipo de tratamento escolhido, conforme exposto nas tabelas 3, 4, 5 e 6, a análise das curvas de Kaplan-Meier estratificadas pelo tipo de tratamento recebido não demonstrou diferença substancial entre os grupos TCO e ICP/CRM quanto à ocorrência de novo infarto agudo do miocárdio ($P = 0,790$), nova revascularização ($P = 0,428$), mortalidade ($P = 0,874$) ou mortalidade por causas cardiovasculares ($P = 0,270$), conforme demonstrado na figura 5.

No entanto, quando realizada para todas as variáveis avaliadas neste estudo – e não apenas o tipo de tratamento realizado – a análise univariada evidenciou que, embora o tratamento ao qual os pacientes foram submetidos não tenha demonstrado associação com a ocorrência de desfechos, houve variáveis clínicas e epidemiológicas, bem como parâmetros do exame de medicina nuclear que, estes sim, apresentaram tal correlação (tabela 7).

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier comparando, entre os grupos TCO e ICP/CRM, a incidência de novo IAM (A), nova revascularização miocárdica (B), mortalidade (C) e mortalidade por causas cardiovasculares (D).



Survival functions, função de sobrevida; Cum Survival, sobrevida cumulativa (1 = 100%); tempo_iam (A), tempo_revasc (B), tempo_obito (C) e tempo_obitoc (D) representam o tempo até a ocorrência dos desfechos novo IAM, nova revascularização, mortalidade e mortalidade cardiovascular, respectivamente, com intervalo de tempo registrado em dias; curva azul (0,00): grupo TCO; curva verde (1,00): grupo ICP/CRM.

Conforme os resultados expostos na tabela 7, a análise univariada evidenciou que a ocorrência de novo IAM está associada a: antecedente de DAC ($P = 0,013$); antecedente de IAM ($P = 0,001$); antecedente de ICP ($P = 0,045$); presença de sintomas ($P = 0,038$); e presença de angina ($P = 0,010$). A ocorrência de nova revascularização – assim como a ocorrência de novo IAM –, também está associada aos antecedentes de DAC ($P = 0,009$), IAM ($P < 0,001$) e ICP ($P = 0,013$); à presença de sintomas ($P = 0,017$) e à presença de angina ($P < 0,001$); contudo, além disso, também apresentaram correlação o antecedente de tabagismo ($P = 0,044$) e a idade ($P = 0,017$). A mortalidade está associada apenas à idade ($P < 0,001$) e ao antecedente de IAM ($P = 0,042$). E, por fim, nenhuma das variáveis incluídas na análise univariada apresentou associação significativa com a mortalidade cardiovascular.

Já com relação à análise univariada dos dados referentes à medicina nuclear (tabela 8), pode-se afirmar que houve associação entre a ocorrência de IAM e intensidade da isquemia ($P = 0,005$), a intensidade de hipocaptção parcialmente reversível ($P = 0,018$), a dilatação segmentar do ventrículo esquerdo ($P < 0,001$), a carga de fibrose ($P = 0,02$) e a carga de isquemia perifibrose (hipocaptção parcialmente reversível, $P = 0,03$). Já a necessidade de nova revascularização apresentou correlação apenas com a conclusão da prova funcional ($P = 0,005$). A mortalidade não apresentou correlação significativa com nenhuma variável, e a mortalidade cardiovascular apresentou associação com a dilatação do ventrículo esquerdo ($P = 0,046$), a fração de ejeção após esforço ($P = 0,006$) e a variação da fração de ejeção entre a fase esforço e a de repouso ($P = 0,009$).

Tabela 7. Análise univariada quanto ao risco de ocorrência de novo IAM, nova revascularização, mortalidade e mortalidade cardiovascular, estratificada pelas variáveis clínicas e epidemiológicas.

Variável (total de registros analisados)	Novo IAM	Nova revascularização	Mortalidade	Mortalidade cardiovascular
Idade (376)	0,122	0,017*	<0,001*	0,068
Gênero (376)	0,563	0,137	0,594	0,650
Hipertensão Arterial Sistêmica (376)	0,564	0,715	0,540	0,577
Diabetes Mellitus (376)	0,656	0,529	0,211	0,139
Dislipidemia (376)	0,352	0,242	0,504	0,971
Tabagismo (376)	0,084	0,044*	0,881	0,153
Obesidade (376)	0,468	0,660	0,100	0,181
Sedentarismo (376)	0,159	0,099	0,885	0,418
Aterosclerose em outros territórios (376)	0,388	0,448	0,972	0,109
História Familiar de DAC (376)	0,442	0,964	0,979	0,800
Trombofilias (376)	0,551	0,471	0,621	0,705
Antecedente de DAC (376)	0,013*	0,009*	0,071	0,664
Antecedente de IAM (376)	0,001*	<0,001*	0,042*	0,233
Antecedente de ICP (376)	0,045*	0,013*	0,307	0,190
Antecedente de CRM (376)	0,311	0,909	0,293	0,275
Sintomas (376)	0,038*	0,017*	0,872	0,583
Angina (376)	0,010*	<0,001*	0,420	0,677
Dispneia (376)	0,844	0,748	0,628	0,686
Outros sintomas (376)	0,813	0,919	0,400	0,071
Fração de ejeção do VE (376)	0,228	0,557	0,305	0,682

Análise univariada. Para variáveis qualitativas, foi realizada a análise das curvas de Kaplan-Meier, e utilizado o teste de log-rank para sua comparação. Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o modelo de Cox univariado. Os valores registrados representam o Valor-P encontrado em cada análise univariada. DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; VE: ventrículo esquerdo.

* Variáveis consideradas significativas (P < 0,05).

Tabela 8. Análise univariada quanto ao risco de ocorrência de novo IAM, nova revascularização, mortalidade e mortalidade cardiovascular, estratificada pelas variáveis da SPECT.

Variável (número de pacientes analisados)	Novo IAM	Nova revascularização	Mortalidade	Mortalidade cardiovascular
Prova funcional (376)	0,794	0,484	0,633	0,259
Conclusão da prova funcional (376)	0,213	0,005*	0,521	0,836
Intensidade de isquemia (hipocaptação reversível) (376)	0,005*	0,127	0,299	0,264
Intensidade de fibrose (hipocaptação fixa) (376)	0,418	0,344	0,844	0,657
Intensidade de isquemia perifibrose (376)	0,018*	0,564	0,602	0,435
Dilatação do VE (371)	0,261	0,715	0,080	0,046*
Captação pulmonar do radiofármaco (371)	0,956	0,769	0,934	0,609
Dilatação do VD (371)	0,159	0,659	0,446	0,268
Dilatação segmentar do VE (371)	<0,001*	0,223	0,228	0,369
Carga isquêmica – hipocaptação reversível (376)	0,533	0,906	0,268	0,367
Carga de fibrose – hipocaptação fixa (376)	0,020*	0,353	0,255	0,360
Carga de isquemia perifibrose – hipocaptação parcialmente reversível (376)	0,030*	0,310	0,463	0,318
Fração de ejeção em repouso (355)	0,676	0,215	0,146	0,088
Fração de ejeção após esforço (355)	0,767	0,359	0,115	0,006*
Variação da fração de ejeção entre repouso e estresse (355)	0,086	0,471	0,733	0,009*

Análise univariada. Para variáveis qualitativas, foi realizada a análise das curvas de Kaplan-Meier, e utilizado o teste de log-rank para sua comparação. Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o modelo de Cox univariado. Os valores registrados representam o Valor-P encontrado em cada análise univariada. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; IAM: infarto agudo do miocárdio.

* Variáveis consideradas significativas ($P < 0,05$).

Essa análise, contudo, não permite identificar a magnitude do efeito de cada variável sobre os desfechos e muito menos se elas predisseram maior

ocorrência de desfechos independentemente umas das outras ou não. Para tanto, foi realizada, para cada desfecho, uma análise multivariada, a fim de identificar, enfim, quais foram as variáveis deste estudo que, independentemente umas das outras, apresentaram efeito significativo sobre a ocorrência de desfechos (tabela 9).

Após a realização da análise multivariada, foi possível interpretar que a presença de sintomas, de forma independente, dobrou o risco tanto da ocorrência de novo IAM (HR = 2,000 [1,003-3,988], P = 0,049) quanto da necessidade de nova revascularização (HR = 2,068 [1,147 -3,727], P = 0,016). A presença de IAM prévio pouco mais que dobrou o risco de ocorrência de novo IAM (HR = 2,287 [1,313-3,983], P = 0,049), necessidade de nova revascularização (HR = 2,220 [1,366-3,607], P = 0,001) e na mortalidade (HR = 2,660 [1,297-5,457], P = 0,008). A presença de prova funcional com resultado positivo para isquemia quase dobrou o risco de nova revascularização (HR = 1,987 [1,209-3,268], P = 0,007). E, por fim, a presença de dilatação transitória do VE após o esforço, em comparação com o repouso, mais que triplicou o risco de óbito por causas cardiovasculares (HR 3,331 [1,150-9,647], P = 0,027). Apenas como caráter descritivo, a idade se comportou como variável independente para a ocorrência de óbito isoladamente (HR = 1,102 [1,056-1,150], P < 0,001); contudo, ao utilizar ferramentas estatísticas que avaliam a influência de cada variável independentemente das demais, torna-se óbvia a interpretação de que o aumento da idade se associa ao aumento do risco de óbito. Nesse caso, portanto, tal associação não possui relevância clínica para este estudo.

Tabela 9. Modelo de Cox multivariado para a busca de variáveis independentes preditoras do risco de desfechos.

Desfecho	Variáveis	HR (IC 95%)	P
Novo IAM	Idade (variação: 1 ano)	0,982 (0,952 – 1,012)	0,228
	Gênero (masculino)	0,860 (0,487 – 1,520)	0,603
	Carga isquêmica (variação: 1%)	0,992 (0,954 – 1,031)	0,679
	Sintomas (sintomático)	2,000 (1,003 – 3,988)	0,049*
	Tratamento (ICP/CRM)	0,981 (0,414 – 2,324)	0,964
	IAM prévio (sim)	2,287 (1,313 – 3,983)	0,003*
Nova revascularização	Idade (variação: 1 ano)	0,976 (0,949 – 1,003)	0,076
	Gênero (masculino)	0,605 (0,274 – 1,338)	0,103
	Sintomas (sintomático)	2,068 (1,147 – 3,727)	0,016*
	Tratamento (ICP/CRM)	0,605 (0,274 – 1,338)	0,215
	Conclusão da prova funcional (positiva)	1,987 (1,209 – 3,268)	0,007*
	IAM prévio (sim)	2,220 (1,366 – 3,607)	0,001*
Mortalidade	Tabagismo (sim)	1,177 (0,727 – 1,903)	0,507
	Idade (variação: 1 ano)	1,102 (1,056 – 1,150)	<0,001*
	Gênero (masculino)	0,897 (0,439 – 1,837)	0,767
	Tratamento (ICP/CRM)	1,262 (0,434 – 3,674)	0,669
	IAM prévio (sim)	2,660 (1,297 – 5,457)	0,008*
Mortalidade cardiovascular	Idade (variação: 1 ano)	1,055 (0,998 – 1,116)	0,059
	Gênero (masculino)	1,172 (0,430 – 3,197)	0,756
	Tratamento (ICP/CRM)	1,596 (0,515 – 4,942)	0,418
	Dilatação do VE (sim)	3,331 (1,150 – 9,647)	0,027*
	Variação da fração de ejeção (variação: 1%)	0,926 (0,853 – 1,006)	0,070

Modelo de Cox multivariado.

DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; VE; ventrículo esquerdo; HR: *Hazard Ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

* Valor-P considerado significativo ($P < 0,05$).

É prudente ressaltar que algumas das variáveis que, inicialmente (na análise univariada), haviam demonstrado sensível aumento do risco de

desfechos – como, por exemplo, a carga isquêmica (para a ocorrência de novo IAM), tabagismo (para a ocorrência de nova revascularização) e variação da fração de ejeção após o esforço comparativamente ao repouso (para a ocorrência de óbito cardiovascular) –, após a realização da análise multivariada, deixaram de apresentar mais a correlação esperada. Isso sugere um provável efeito de covariável, embora não se possa descartar que este estudo eventualmente não tenha apresentado poder suficiente para detectar essa associação.

Por fim, a variável tratamento foi incluída na análise multivariada para todos os desfechos e, ainda assim, a realização de procedimentos de revascularização miocárdica não se comportou como fator de proteção ou risco nem para a ocorrência de novo IAM (HR 0,981 [0,414-2,324], P = 0,964), nem para nova revascularização (HR 0,605 [0,274-1,338], P = 0,215), nem para mortalidade (HR 1,262 [0,434-3,674], P = 0,669), nem para mortalidade cardiovascular (HR 1,596 [0,515-4,942], P = 0,418).

5 DISCUSSÃO

Primeiramente, deve-se ressaltar que os resultados encontrados neste estudo estão de acordo com os resultados dos grandes estudos publicados até o momento sobre este tema^{19, 20, 21}: a realização de revascularização miocárdica não interferiu na incidência de desfechos (IAM, nova revascularização, mortalidade e mortalidade cardiovascular) tanto na análise univariada quanto na multivariada. Isso reforça, novamente, a ideia de que o foco principal do tratamento dos pacientes portadores de doença arterial coronariana crônica ainda deve consistir na busca pelas melhores metas do tratamento clínico, de modo que as técnicas de revascularização permaneçam reservadas para objetivos específicos, para os quais a sua eficácia já está bem estabelecida – controle de sintomas em pacientes refratários ao tratamento clínico, aumento da tolerância ao esforço físico e melhora substancial da qualidade de vida.

Os dados gerais da amostra estudada, bem como a comparação inicial realizada entre os grupos TCO e ICP/CRM reforçam o fato de que os pacientes deste estudo possuem altíssimo risco cardiovascular, não apenas devido à evidência de isquemia na cintilografia miocárdica, mas também devido às elevadas prevalências de fatores de risco detectados no início do estudo: HAS estava presente em 91,5% dos pacientes estudados, dislipidemia em 85,6%, antecedente de tabagismo em 53,7% e diabetes *mellitus* em 34,8% do total, por exemplo.

Além disso, na amostra estudada, a prevalência de DAC previamente conhecida foi muito elevada (77,1% do total), sobretudo à custa de IAM prévio (47,9%). Vale observar ainda que, grande parte desses pacientes já havia sido submetido a algum procedimento de revascularização prévio – seja percutâneo (36,7%) ou cirúrgico (26,1%). Esses dados, de certa forma, corroboram o que foi observado até o momento, uma vez que a maior parte dos pacientes que eram portadores dessas condições teve maior tendência de permanecer em tratamento clínico, muito provavelmente devido à dificuldade técnica para realizar uma nova revascularização em leitos vasculares já previamente manipulados, ou com lesões extensas, de modo a reservar os procedimentos de revascularização para situações excepcionais.

A presença de angina foi um fator que, na análise de grupos, se associou a uma maior chance de realizar revascularização – angina estava presente em 53,5% do total, em 50,8% no grupo TCO e em 74,4% no grupo ICP/CRM ($P = 0,037$) – e, na análise multivariada, dobrou o risco de ocorrência de IAM ou necessidade de nova revascularização, ao passo que o tipo de tratamento não se comportou como proteção para a ocorrência de nenhum desfecho (seja na análise univariada ou na multivariada). Em outras palavras, pode-se concluir que a realização de procedimentos de revascularização miocárdica como estratégia terapêutica não foi capaz de evitar o aumento do risco de IAM associado à presença de angina de forma independente.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) também constitui uma variável de comportamento curioso e que sustenta o raciocínio adotado, uma

vez que pacientes que apresentaram menor FE tiveram maior tendência a permanecer em tratamento clínico – muito provavelmente por se tratar de um subgrupo de paciente já com maior grau de disfunção ventricular esquerda, logo, de maior risco, com maior quantidade de comorbidades e, dessa forma, com maior complexidade anatômica, seja pelo excesso de procedimentos prévios, seja pela presença de lesões mais extensas e difusas, o que pode limitar as possibilidades terapêuticas. Outro dado que corrobora tais achados é o fato de os pacientes que realizaram prova funcional com dipiridamol também terem apresentado tendência a permanecerem em tratamento clínico – uma vez que provavelmente se trata de um grupo de menor capacidade funcional e, portanto, com maior prevalência de comorbidades, maior probabilidade de doença coronariana mais grave ou de maior complexidade técnica e, dessa forma, de grande risco de abordagem pelos métodos de revascularização convencionais. Isso pode ter gerado nesses subgrupos, uma tendência por parte da equipe assistente na ocasião, a tentar prolongar o tratamento clínico ao máximo, antes que se propusessem tentativas de revascularizar territórios de maior risco de complicações (baixa segurança) ou com menor taxa de sucesso (baixa eficácia). Para reforçar ainda mais essa inferência, observa-se que todos os pacientes que receberam dobutamina permaneceram, também, em tratamento clínico.

Já com relação à carga isquêmica, os pacientes que apresentavam maiores graus de isquemia tiveram maior tendência a serem submetidos à revascularização, o que também está de acordo com os estudos mais recentes, os quais encontraram pior prognóstico nos pacientes que possuem

cargas isquêmicas mais elevadas. Hachamovitch et al, 2003¹⁷ concluíram que a presença de carga isquêmica maior que 10% se associou a maior mortalidade, sendo que a realização de revascularização reduziu esse risco. Deve-se ressaltar, entretanto, que o seu estudo excluiu pacientes com antecedentes de cirurgia de revascularização miocárdica ou IAM prévio e, portanto, não é comparável à amostra incluída na presente análise. Desde então, muitos estudos foram propostos na tentativa de verificar se, de fato, haveria benefício – em termos de redução de mortalidade –, em se revascularizarem pacientes de maior risco cardiovascular, sejam eles diabéticos²⁰ ou portadores de insuficiência cardíaca (com disfunção ventricular esquerda)^{21, 22}, por exemplo.

A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo em repouso registrada no exame cintilográfico também refletiu o mesmo resultado da FE previamente registrada em prontuário, de modo que os pacientes com menores valores de FE tiveram maior tendência a permanecerem em tratamento clínico, o que é consistente com os dados apresentados até o momento. A redução da FE após esforço em relação ao repouso – a qual também pode constituir um possível critério de mal prognóstico, principalmente em pacientes sem antecedentes de disfunção ventricular – também se associou a uma maior chance de realizar revascularização. Além disso, o fato de 20,9% dos pacientes do grupo ICP/CRM terem sido submetidos a procedimentos de revascularização incompleta – na qual nem todos os territórios supostamente isquêmicos foram revascularizados ou nem todas as artérias coronárias com lesões consideradas graves foram tratadas – sugere que, mais uma vez, os

pacientes deste estudo representam uma parcela de elevado risco cardiovascular, portadora de elevada complexidade anatômica e que, portanto, podem oferecer dificuldades ou impossibilidades técnicas que, inexoravelmente, dificultaram ou impossibilitaram a realização da revascularização.

Contudo, apesar de todas essas diferenças entre os grupos TCO e ICP/CRM, ao fim da análise univariada, não foi detectada diferença estatisticamente significativa entre o tipo de tratamento realizado e a ocorrência de nenhum dos desfechos – novo infarto agudo do miocárdio, nova revascularização, mortalidade ou mortalidade por causas cardiovasculares. Isso sugere que, na vida real, a realização dos procedimentos de revascularização não foi capaz de alterar a evolução dos pacientes de alto risco cardiovascular atendidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, portadores de DAC crônica, com evidência de isquemia à SPECT.

No entanto, a análise univariada das demais variáveis demonstrou que, apesar de o tipo de tratamento não ter apresentado associação com a ocorrência de desfechos, entre as variáveis clínicas, epidemiológicas e da medicina nuclear, houve outras que, de fato, apresentaram tal correlação (tabela 7).

Entre as variáveis clínicas, as mais significativas foram a presença de DAC prévia (sobretudo à custa de IAM prévio) e a presença de sintomas (novamente, à custa de angina) – a presença de dispneia ou de outros sintomas não apresentaram, nesta análise associação com desfechos.

A simples presença de DAC prévia, seja por IAM prévio ou pela realização pregressa de procedimentos de revascularização, já sugere que o paciente apresente maior prevalência de fatores de risco e, portanto, maior chance de evoluir com eventos cardiovasculares. Na análise univariada, o antecedente de IAM se associou não apenas a maior ocorrência de novo IAM, mas também de nova revascularização e à mortalidade geral, o que corrobora a sua relevância clínica e sugere que esse tipo de paciente deva ser acompanhado e tratado com mais cautela.

Por outro lado, a presença de angina pode sugerir um subgrupo de pacientes com baixa aderência ao tratamento clínico ou, possivelmente, refratário às opções terapêuticas utilizadas. Nessa situação, a revascularização já possui um papel bem estabelecido (melhora sintomática em pacientes portadores de síndromes coronarianas crônicas refratários ao tratamento clínico), porém, apesar do grande benefício sintomático, ainda não foi estabelecido que a revascularização nesse cenário foi capaz de reduzir sensivelmente a mortalidade.

Quanto às variáveis adquiridas pelo exame de medicina nuclear, na análise univariada, a intensidade da isquemia também se associou a maior risco de IAM, a presença de resultado positivo na prova funcional se correlacionou com maior risco de nova revascularização e apenas a dilatação do ventrículo esquerdo e a variação da fração de ejeção entre o repouso e o esforço demonstraram maior risco de óbito cardiovascular.

No entanto, uma vez que a análise univariada não permite definir qual a magnitude dos efeitos isoladamente sobre os desfechos, foi necessário

realizar uma análise multivariada, a fim de definir quais eram os preditores independentes de pior prognóstico nessa população.

A análise multivariada tornou evidente que a presença de sintomas (sobretudo angina) se correlacionou não apenas com maior necessidade de nova revascularização (o que é racional, uma vez que a revascularização é em geral bem indicada no caso de pacientes com DAC e sintomas refratários ao tratamento convencional), mas também com maior risco de novo IAM. Isso condiz com os resultados observados até o momento, uma vez que é esperado que os pacientes mais sintomáticos sejam também os portadores de doença coronariana mais grave ou, pior, mais refratários ao tratamento instituído. Visto que o tratamento clínico ainda permanece sendo o pilar terapêutico principal dos pacientes portadores de DAC, a refratariedade ao tratamento clínico – seja por má adesão, por resistência farmacológica, pelo excesso de comorbidades ou por intermináveis outros fatores –, infelizmente, carrega consigo maior risco de eventos cardíacos. Seja qual for o espectro clínico desse subgrupo de pacientes, é compreensível a constatação do maior risco de IAM nessa população, embora ainda não haja, até o presente momento, evidência científica de que a revascularização nessas situações, realizada de forma preemptiva, para controle sintomático, reduza a mortalidade nesse subgrupo – apenas oferece melhora sintomática, aumento da tolerância ao esforço e melhora da qualidade de vida.

Entre as variáveis analisadas, a presença de IAM prévio, após a análise multivariada, confirmou os resultados esperados: ela se comportou como uma variável independente que predisse um aumento no risco de ocorrência de

novo IAM, na necessidade de nova revascularização e na mortalidade. A presença de prova funcional com resultado positivo para isquemia também se associou ao aumento da necessidade de nova revascularização, muito provavelmente por representar uma maior probabilidade de doença coronariana grave. E, por fim, a presença de dilatação transitória do VE se associou a um aumento importante da mortalidade cardiovascular, o que provavelmente se deve ao pior prognóstico desse achado, o qual denota a presença de obstruções luminais coronarianas mais graves, as quais, na fase de esforço, foram capazes de limitar não apenas a perfusão, mas, também, a função do ventrículo esquerdo.

Por fim, deve-se ressaltar que este estudo não teve o objetivo de comparar os tipos de tratamentos invasivos (cirúrgico *versus* percutâneo), nem de investigar o motivo pelo qual os tratamentos propostos foram adotados, e muito menos de monitorizar a qualidade dos tratamentos realizados (seja clínico ou invasivo). O objetivo deste estudo era, em primeiro lugar, realizar uma análise de vida real, quanto à evolução dos pacientes portadores de DAC, de alto risco cardiovascular, atendidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; e, em segundo lugar, investigar quais foram os fatores que predispueram a evolução que foi observada nesses grupos. À luz dos resultados expostos, pode-se concluir que a hipótese inicial de que, nesse cenário, o tratamento invasivo eventualmente poderia oferecer resultados melhores não foi corroborada.

Ainda assim, com todas as limitações de um estudo de vida real baseado em relatos de prontuários, foi possível identificar algumas variáveis

que se comportaram como preditores independentes de risco cardiovascular, tais como a presença de sintomas (sobretudo angina), antecedente de IAM, resultado de prova funcional positiva para isquemia miocárdica e a presença de dilatação do ventrículo esquerdo após o esforço. Tais resultados sugerem que os pacientes que apresentam essas variáveis merecem ser acompanhados com maior rigor, a fim de tentar melhorar o tratamento proposto e minimizar a ocorrência de eventos cardiovasculares nessa população de maior risco cardiovascular.

6 CONCLUSÃO

O tipo de tratamento (tratamento clínico otimizado ou revascularização miocárdica percutânea/cirúrgica) ao qual foram submetidos os pacientes portadores de DAC de alto risco cardiovascular atendidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com evidência de isquemia pela SPECT, não apresentou correlação com incidência de IAM, necessidade de nova revascularização, mortalidade ou mortalidade cardiovascular.

Nessa mesma população, a presença de IAM prévio e de sintomas (sobretudo angina), assim como o resultado da prova funcional positivo para isquemia e a presença de dilatação do ventrículo esquerdo após a fase de esforço da SPECT, comparativamente à fase de repouso, se comportaram como preditores independentes de risco para os desfechos supracitados.

Dessa forma, mais estudos devem ser conduzidos não apenas para elucidar o real papel da revascularização miocárdica no tratamento de pacientes portadores de DAC crônica, mas também para auxiliar a compreender a melhor forma de instituir métodos terapêuticos seguros e eficazes no tratamento dessa condição, principalmente na população de mais alto risco cardiovascular, frequentemente excluída dos grandes ensaios clínicos.

Até que se obtenham essas respostas, o tratamento clínico otimizado, seja comportamental ou farmacológico, ainda permanece como o principal pilar da terapêutica de pacientes portadores de DAC crônica.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
2. WHO – World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva 2008. Disponível em <http://www.who.int>. Acesso em janeiro/2018.
3. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas Consulta eletrônica. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>> Acesso em janeiro/2018.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997; 394(9064):1498-504.
5. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*. 2015;116(2):301-11.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-74.
7. Valgimigli M, Biscaglia S. Stable angina pectoris. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):422.
8. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2736-42.

9. Kronmal RA, McClelland Ri, Detrano R, Shea S, Lima JA. Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722-30.
10. 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-e164.
11. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68(5):939-50.
12. Koh, Angela S. et al. Long-Term Prognostic Value of Appropriate Myocardial Perfusion Imaging. *Am J Cardiol*. 2017;119(12):1957-1962.
13. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental Prognostic Value of Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Prediction of Cardiac Death. *Circulation*. 1998;97:535-543.
14. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery

- disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326(1):10-6.
15. Hederson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1161-70.
16. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43.
17. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-2907.
18. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.

19. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostus WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LLM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.
20. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregoro JM et al. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-15
21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. The STICH Group Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
22. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. The STITCHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016; 374(16):1511-20.
23. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, et al. The ISCHEMIA Trial Research Group. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J* 2018 Apr 21;201:124-135
24. Campeau Lucien. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1967;54:522-3.
25. Adaptado de Dolgin M, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis

of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994. Fonte original: Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis, 6th edition Boston, Little, Brown and Co. 1964, p 144.

8 ANEXOS



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: Estudo de vida real comparativo entre tratamento conservador versus invasivo em pacientes portadores de doença arterial coronariana de alto risco cardiovascular: avaliação de mortalidade e eventos cardiovasculares em 10 anos de seguimento.

Número do Participante da Pesquisa: _____

Iniciais do Participante da Pesquisa: _____

1) INTRODUÇÃO

Antes de concordar em participar deste estudo é importante ler e entender as explicações a seguir. O Comitê de Ética em Pesquisa deste hospital revisou os objetivos e a condução proposta para o estudo, tendo sido aprovado e recebeu parecer favorável a sua realização.

2) CONVITE

Convido o(a) Sr (a) _____, matriculado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número (RG IDPC) _____, para participar da pesquisa intitulada "**Análise comparativa entre tratamento conservador versus invasivo em pacientes portadores de doença arterial coronariana de alto risco cardiovascular: avaliação de mortalidade e eventos cardiovasculares em 10 anos de seguimento**" desenvolvida pelo Sr Felipe da Fonseca Potratz.

3) FINALIDADE

Este é um estudo observacional do tipo coorte retrospectivo e visa a comparar a evolução dos pacientes portadores de doença arterial coronariana de alto risco cardiovascular (comprovada por resultado de exame de cintilografia de perfusão miocárdica positivo para isquemia) submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) ou mantidos em tratamento clínico otimizado. Os desfechos avaliados serão: óbito, óbito por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio (IAM) e necessidade de realizar novo procedimento revascularização miocárdica. Serão incluídos todos os pacientes que realizaram cintilografia de perfusão miocárdica no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no período de 02 de janeiro de 2008 a 30 de junho de 2008 com resultado positivo para isquemia miocárdica.

As informações clínicas, os dados da cintilografia de perfusão miocárdica, o tratamento proposto ao paciente e os desfechos IAM e necessidade de nova revascularização miocárdica serão adquiridos a partir das informações presentes nos prontuários médicos disponíveis na instituição. As informações referentes à ocorrência de óbito (assim como a data e a causa) serão obtidas a partir de dados registrados em prontuários e, eventualmente, a partir de contato telefônico com os pacientes incluídos no estudo ou seus responsáveis legais. Para tanto, serão utilizados os números de contato previamente registrados em prontuário. **Uma vez que o diálogo com os pacientes ou seus responsáveis legais não será realizado de forma presencial, mas à distância, será reconhecido como legítimo o consentimento verbal do paciente ou de seu responsável legal**

RUBRICA DO PESQUISADOR:

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Setor de Medicina Nuclear

Av.Dr. Dante Pazzanese, 500 | CEP 04012-909 | São Paulo, SP

Fones: (11) 5085-6474 ou (11) 5085-6029 | e-mail: felipepotratz@usp.br

Versão Setembro/2019

para a participação no estudo, na ocasião do contato telefônico. Caso o paciente ou seu responsável legal não a autorize, seu registro será excluído do banco de dados, bem como todas as informações adquiridas a seu respeito. Independente da inclusão ou não no estudo, as informações referentes ao contato telefônico – dia, hora, identificação do interlocutor, consentimento em participar do estudo e estado de saúde atual do paciente – serão registrados em prontuário. Em nenhum momento do contato serão realizadas orientações ou intervenções médicas referente à sua condição clínica. As condutas ou orientações médicas em vigor para cada paciente não serão de forma alguma influenciadas pelo contato telefônico, o qual, portanto, prescinde de efeitos adversos que pudessem vir a causar dano ao paciente. O acompanhamento e a assistência a que o(a) Sr(a) terá direito durante a condução do estudo, bem como após o seu encerramento, permanecem inalterados em relação ao que o(a) Sr(a) recebia antes de sua inclusão no estudo.

4) DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO

O estudo iniciou em 19 de maio de 2018 e terá duração de 16 meses (até 19 de setembro de 2019). O contato telefônico será realizado entre os dias 27 de agosto de 2019 e 18 de setembro de 2019. O(a) Sr(a) participará conforme descrito no item Procedimentos a seguir.

5) PROCEDIMENTOS

Será realizado contato telefônico com o(a) Sr(a) pelo médico pesquisador, por meio dos números de telefone previamente registrados no prontuário médico. Caso haja sucesso nas tentativas de contato, será explicado ao(a) Sr(a) (**paciente ou responsável legal**) que o objetivo da ligação é de buscar informações para este estudo; em seguida, será solicitado o seu consentimento verbal para a participação no estudo e, em caso afirmativo, será questionado se o(a) Sr(a) pode fornecer informações sobre o estado de saúde atual do paciente. Após a aquisição dessas informações, o contato será encerrado, assim como a sua participação no estudo.

6) RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO:

Por se tratar de um estudo observacional, não implicará riscos ou benefícios individuais a nenhum dos pacientes incluídos. Os benefícios advindos do estudo serão a sua relevância e contribuição científicas.

7) SUAS RESPONSABILIDADES

Caso aceite participar do estudo, ao ser questionado sobre o estado de saúde atual do paciente via contato telefônico, o(a) Sr(a) deverá fornecer a informação solicitada. Durante o contato telefônico, não será realizada nenhuma intervenção ou orientação médica.

8) CONTATO EM CASO DE EMERGÊNCIA/CONTATO COM O CEP

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador do estudo **Felipe da Fonseca Potratz** poderá ser encontrado no endereço Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – Edifício Michel Batlouni – CEP 04012-180 – São Paulo – SP – Telefones 11 5085-6474 ou 11 5085-6029.

Se você tiver alguma dúvida sobre a **ética da pesquisa**, entre em contato com o CEP – Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Prédio I – CEP 04012-909 – Telefone 11 5085-6040. O CEP é um grupo formado por profissionais

RUBRICA DO PESQUISADOR:

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Setor de Medicina Nuclear

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 | CEP 04012-909 | São Paulo, SP

Fones: (11) 5085-6474 ou (11) 5085-6029 | e-mail: felipepotratz@usp.br

Versão Setembro/2019

capacitados que fazem a revisão ética inicial e contínua do estudo de pesquisa para manter sua segurança e proteger seus direitos.

9) PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/DESCONTINUAÇÃO

Você pode optar por não participar por qualquer razão sem penalidade ou perda dos benefícios aos quais tem direito e sem qualquer efeito sobre seu tratamento futuro. Você tem garantida a liberdade de recusar sua participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização. Tem assegurado o anonimato e a privacidade durante a realização da pesquisa. Não haverá despesas ou danos decorrentes de sua participação na pesquisa, uma vez que se trata de um estudo observacional e o contato telefônico terá finalidade única de obter informações acerca do estado de saúde atual do paciente.

10) DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informei ao paciente todos os detalhes relacionados com a sua participação neste estudo. Esclareci sobre seu direito a tratamento, que será mantido. Este documento não interfere nos direitos legais do paciente. Uma via rubricada e assinada em todas as páginas deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido permanecerá anexada ao prontuário médico. As informações apresentadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram lidas ao paciente ou responsável legal, o qual declarou que compreendeu o seu conteúdo, pode fazer perguntas e todas as suas dúvidas foram esclarecidas.

Foi realizado contato telefônico com sucesso pelo número (__) _____, no dia __/__/____, às __: __ horas, com o(a) Sr(a) _____.

O contato foi realizado com: O próprio paciente Seu responsável legal

O paciente (ou seu responsável legal) aceitou participar do estudo: Sim Não

O estado de saúde atual do paciente, informado pelo interlocutor, é: _____

Uma vez que o diálogo com os pacientes não será realizado de forma presencial, mas à distância, será reconhecido como legítimo o consentimento verbal do paciente ou de seu responsável legal, na ocasião do contato telefônico.

Nome do Pesquisador: _____

(Nome da pessoa autorizada da equipe do estudo que está obtendo o consentimento livre e esclarecido)

DATA: __/__/____

Assinatura do Pesquisador

RUBRICA DO PESQUISADOR:

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Setor de Medicina Nuclear

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 | CEP 04012-909 | São Paulo, SP
Fones: (11) 5085-6474 ou (11) 5085-6029 | e-mail: felipepotratz@usp.br

Versão Setembro/2019