

Comentário para: *Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease (ISCHEMIA)*

Comment on: Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease (ISCHEMIA) clinical trial

Fernando Mendes Sant'Anna^{1ID}, Lucas Bonacossa Sant'Anna^{2ID},
Sérgio Lívio Menezes Couceiro^{3ID}

DOI: 10.31160/JOTCI202028A202005

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, RJ, Brasil.

² Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Hospital Santa Izabel, Cabo Frio, RJ, Brasil.

Muito se tem pesquisado sobre o tratamento da doença arterial coronariana (DAC) crônica.¹⁻³ O estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*)⁴ foi muito aguardado, na esperança de que respondesse a muitas dúvidas ainda existentes. Nossa intenção é elaborar uma leitura crítica desse documento, analisando sua metodologia, seus resultados e o quanto ele pode produzir de impacto na prática clínica dos cardiologistas.

Inicialmente, ao examinarmos a metodologia do estudo, nota-se uma diferença entre o que se planejou em termos de tamanho da amostra e o que foi, de fato, realizado. O tamanho da amostra foi calculado inicialmente de modo a detectar uma diferença na taxa de eventos de 18% entre os Grupos Estratégia Invasiva (Grupo INV) e Conservadora (Grupo CON) ao longo de 4 anos, assumindo-se taxa de eventos de 20% no segundo grupo. Ou seja, a taxa de eventos no Grupo INV seria em torno de 16,4% e, para isso, assumindo-se poder do teste de 90% e erro tipo alfa de 0,05, precisaríamos de, aproximadamente, 2.500 pacientes em cada grupo.

No entanto, com base em análise dos dados em 2018, com o índice de eventos até essa época menor do que se pensava, os investigadores foram forçados a recalcular o tamanho da amostra, de modo a detectar redução de 18,5% entre os Grupo CON e INV, assumindo-se taxa de eventos agregada de 14% ao longo de 4 anos no Grupo CON. E isso tudo com poder do teste de 83% e nível de significância de 0,05. Refazendo esses cálculos no programa estatístico R e, para que o estudo tivesse esse poder com base no que foi assumido, seriam necessários 2.784 pacientes em cada grupo, em um total de mais de 5.500 pacientes. Mais ainda, para a diferença realmente detectada entre os grupos, que foi de 10%, o n necessário em cada grupo teria sido de 7.500 pacientes, em um total de 15 mil.

Só por esse rápido cálculo, fica fácil concluir que esse estudo não teve o poder estatístico para o qual se propôs, uma vez que assumiu antes algo que não ocorreu realmente.

A análise de diferenças entre os dois grupos seria estimada usando-se o modelo de regressão proporcional de Cox. No entanto, as premissas estatísticas desse modelo foram violadas para o objetivo primário do estudo (devido a uma interação de tempo por tratamento, segundo informaram os investigadores). O plano de análise estatística tinha especificado que a apresentação dos resultados enfatizaria estimativas cumulativas não paramétricas da taxa de eventos se a suposição de riscos proporcionais fosse violada, o que foi feito. Nota-se aí que houve ainda mais complicações na metodologia do estudo, o que o tornou extremamente complexo de ser analisado.

Quando examinamos os resultados do estudo, chama logo atenção que 26% dos pacientes no Grupo CON foram submetidos à coronariografia, e 21% foram revascularizados. Isso não é pouco, pois 21% de 2.591 é 544, e esses pacientes, embora tenham sido submetidos a algum tipo de revascularização, foram analisados como se pertencessem ao Grupo CON. Logo a seguir, os investigadores informam que, no Grupo INV,

Como citar este artigo:

Sant'Anna FM, Sant'Anna LB, Couceiro SL.
Comentário para: Initial Invasive or
Conservative Strategy for Stable
Coronary Disease (ISCHEMIA).
J Transcat Intervent. 2020;28:eA202005.
<https://doi.org/10.31160/JOTCI202028A202005>

Autor correspondente:

Fernando Mendes Sant'Anna
Rua Safira, 20 – Portinho
CEP: 28915-400 – Cabo Frio, RJ, Brasil
E-mail: fmsantanna@gmail.com

Recebido em:

13/4/2020

Aceito em:

19/5/2020



Esta obra está licenciada sob uma Licença
Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

foram realizados 5.337 procedimentos de revascularização (incluindo-se procedimentos repetidos) e, no Grupo CON, 1.506 procedimentos. Rapidamente pode-se notar que, no Grupo CON, no qual nenhum tipo de revascularização deveria ser feito, foram realizadas, proporcionalmente, 30% da quantidade de revascularizações realizadas no Grupo INV. Em outras palavras, não foi, de forma nenhuma, um grupo conservador!

Outro dado importante, mencionado pelos investigadores, diz respeito à definição de infarto agudo do miocárdio (IAM) utilizada. Quando se considera IAM periprocedimento, naturalmente o Grupo INV tem maior índice. Entretanto, ao se considerar IAM espontâneo, o Grupo CON teve maior índice que o Grupo INV. A chamar a atenção, esses infartos espontâneos carregam um maior risco de morte do que os IAM periprocedimento.^{5,6}

Na Discussão, os autores comentam:

The results of ISCHEMIA should be interpreted in the context of certain limitations. Power was decreased by reducing the sample size from 8000 to 5179 patients, event rates were lower than expected, and the period of follow-up was modest. With a 3.2-year median follow-up, event-rate estimates past the median are subject to progressively greater uncertainty.

Seguindo as limitações, os próprios autores reafirmam que tais achados não se aplicam a pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, fração de ejeção baixa, insuficiência cardíaca classes III ou IV e aqueles sintomáticos a despeito do uso de medicações. Essa última restrição é algo relativamente comum de encontrarmos, seja porque os pacientes não aderem totalmente a um regime de medicação apropriada, seja porque realmente têm dor, mesmo com a medicação correta.

O *core lab* constatou que 14% dos casos não apresentavam isquemia suficiente para entrar no estudo. Ainda que isso não mudasse os resultados, é algo a que devemos estar atentos, pois foram muito diversos os critérios para se dizer que um paciente tinha isquemia grave nesse estudo, tendo sido aceito, inclusive, o teste ergométrico.

Em relação à qualidade de vida e ao escore de angina,⁷ duas observações importantes: a primeira é que 35% dos pacientes com isquemia grave não tinham sequer sintomas no início do estudo. Isso é algo que chama atenção, pois tratar quem não sente nada é duvidoso, principalmente em termos de tratamento invasivo. A segunda observação é que o estudo avaliou o grau de angina pelo Questionário de Angina de Seattle⁸ e constatou que quanto maior fosse o grau de angina antes do tratamento, maior o benefício da estratégia invasiva. Em outras palavras, o tratamento invasivo é nitidamente superior ao conservador, em termos de alívio de angina. Apesar desse ser um desfecho secundário em quase todos os estudos, não podemos deixar de nos perguntar: se tivéssemos dor no peito e pudéssemos tratar com um procedimento que nos traria maior alívio em curto prazo ou tivéssemos que ficar tomando uma quantidade

grande de medicamentos por tempo desconhecido, o que escolheríamos? Quase certamente o tratamento que fosse nos trazer alívio mais rápido, que é exatamente a opção da maior parte de nossos pacientes e colegas.

O ensaio clínico ISCHEMIA, sem dúvida, é um marco importante no estudo do melhor tratamento da DAC estável. Porém está longe de trazer conclusões sobre o assunto. Dizer que não houve diferença entre o tratamento invasivo e o conservador, sem apontar as grandes limitações do estudo, desde o tamanho de amostra e análise estatística, até os resultados finais, tipo de população analisada, quantidade de pacientes que efetuou *crossover* de um grupo para o outro, e finalizando em objetivos secundários do estudo – secundários sim, mas não isentos de importância, como o grau de angina e a qualidade de vida –, seria desonesto com seus leitores. E, nesse sentido, os autores não o foram deixando claro, na discussão do trabalho, muitas dessas limitações.

Não consideramos que esse estudo venha a mudar de forma impactante a maneira como tratamos a DAC estável. Saber que o tratamento medicamentoso é o principal tratamento e sempre será ministrado, todos sabemos. Mas menosprezar o valor do tratamento intervencionista sob a alegação de que ele não traz benefícios em termos de eventos duros seria profundamente injusto, principalmente se norteado pela detecção (invasiva ou não) de isquemia coronária.

REFERÊNCIAS

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
2. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, et al. Long-Term Prognosis of Deferred Acute Coronary Syndrome Lesions Based on Nonischemic Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1181-91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.035>
3. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbæk H, Johnson NP, Rothenbühler M, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019;40(2):180-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy812>
4. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA

- Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
5. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(6):602-610. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959080>
 6. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(5):477-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.063>
 7. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, Stone GW, Harrell FE Jr, Boden WE, Weintraub WS, Baloch K, Mavromatis K, Diaz A, Gosselin G, Newman JD, Mavromichalis S, Alexander KP, Cohen DJ, Bangalore S, Hochman JS, Mark DB; ISCHEMIA Research Group. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1408-19. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>
 8. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333-41. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00397-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9)