

## **CAPÍTULO 23**

### **PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE REVASCULARIZAÇÃO EM SÍNDROMES CORONARIANAS CRÔNICAS**

Diana Shimoda Nakasako;  
Jacqueline Marcey Oliveira;  
João Luiz Itagiba Fonseca;  
Lívia Botelho e Silva;  
Luiz Cesar Rebelo Clos;  
Marcelo Melo Martins;  
Natalie Christine Braz Fernandes;  
Ricardo Jorge Boulhosa Bezerra;  
Ricardo Marinho da Costa.

---

#### **RESUMO**

A doença arterial coronariana (DAC) estável foi recentemente substituída por uma nova entidade descrita como síndrome coronariana crônica (SCC). Essa nova entidade foi desenvolvida com base numa melhor compreensão da patogênese, das características clínicas e da morbimortalidade associada a esta condição como parte do espectro dinâmico da DAC. Isso tem implicações significativas no manejo clínico de pacientes com SCC, que vão desde a adaptação do estilo de vida, terapia médica direcionada a todos os elementos que contribuem para a progressão da DAC – ou seja, agregação plaquetária, coagulação, dislipidemia e inflamação sistêmica –, até estratégias invasivas (revascularização). A revascularização visa aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e reduzir eventos cardiovasculares adversos em pacientes com doença arterial coronariana crônica. As opções de revascularização incluem a intervenção coronária percutânea (ICP) e a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), cada uma com suas indicações específicas. A escolha entre essas modalidades é baseada em fatores clínicos, anatômicos e do paciente. Sendo a SCC a apresentação mais comum de doença arterial coronariana e a primeira doença cardiovascular no mundo, a terapia médica é atualmente considerada a terapia de primeira linha para esses pacientes. Mesmo assim, a revascularização e especialmente a intervenção coronária percutânea permanecem benéficas para alguns deles. As diretrizes europeias e americanas sobre revascularização miocárdica foram divulgadas em 2018 e 2021, respectivamente. Estas diretrizes fornecem diferentes cenários para ajudar na seleção da terapia ideal para pacientes com SCC.

**Palavras-chave:** Doença da artéria coronariana. Revascularização miocárdica. Intervenção coronária percutânea. Cirurgia de revascularização miocárdica. Isquemia do miocárdio

## **1. CENÁRIO ATUAL**

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal doença cardiovascular e está entre as primeiras causas de mortalidade mundial. As síndromes coronarianas crônicas (SCC) são as que melhor caracterizam pacientes com DAC, podendo, inclusive, substituir o termo angina estável ou doença cardíaca isquêmica estável. Ao contrário das síndromes coronarianas agudas (SCA) – definidas como fases instáveis decorrentes de eventos aterotrombóticos – as SCC incluem todas as outras fases da história da DAC. As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) destacaram diferentes cenários clínicos para SCC, emitindo recomendações sobre terapia médica e revascularização<sup>1</sup>.

A terapia médica é a base do manejo de pacientes com SCC, com a finalidade de melhorar os sintomas e o prognóstico. A revascularização – seja por meio de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) ou intervenção coronária percutânea (ICP) – deve ser considerada, além da terapia médica otimizada (TMO) em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 35\%$  devido à DAC, em caso de doença multiarterial, estenose grave ( $>90\%$  de diâmetro), angina persistente ou grande isquemia<sup>1</sup>.

## **2. DIRETRIZES SOBRE REVASCULARIZAÇÃO PARA SCC**

As diretrizes mais recentes da ESC sobre revascularização miocárdica foram publicadas em 2018, seguidas por outras específicas, focadas em SCC, em 2019<sup>1,2</sup>. Em 2021, um relatório do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sobre revascularização miocárdica foi divulgado<sup>3</sup>. Enquanto as diretrizes europeias se concentraram especificamente na SCC, as americanas forneceram recomendações para o tratamento tanto da SCA como das doenças isquêmicas cardíacas estáveis<sup>1-3</sup>.

Os ensaios clínicos promoveram o uso da terapia médica como tratamento de primeira linha para a SCC. Embora amplamente utilizada, a revascularização deve continuar a ser uma opção terapêutica restrita a subgrupos específicos de pacientes com SCC. As principais indicações, nesse caso, são o alívio dos sintomas de angina, apesar da TMO, e a melhoria do prognóstico pela redução de eventos cardiovasculares. Considera-se que os sintomas da SCC, como desconforto torácico, dor ou dispneia, estejam associados à isquemia miocárdica secundária à estenose coronariana. O conceito geral que promove o uso da revascularização é que, ao restaurar o fluxo sanguíneo coronariano, a carga de isquemia miocárdica é reduzida, levando a uma melhora na angina e a menores taxas de eventos cardiovasculares<sup>1-3</sup>.

## **2.1 REVASCULARIZAÇÃO VERSUS TERAPIA MÉDICA IDEAL PARA ALÍVIO DOS SINTOMAS**

A TMO representa a base do manejo do SCC para reduzir os sintomas, retardar a progressão da doença e prevenir eventos coronários agudos. Em pacientes sintomáticos, apesar da TMO, a revascularização – seja por ICP ou cirurgia de bypass das artérias coronárias (CABG) – provou ser eficaz na redução dos sintomas em comparação com a TMO isolada. Há mais de uma década, o ensaio Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)<sup>4</sup> mostrou um benefício tanto da terapia médica quanto da ICP na melhoria da qualidade de vida e no alívio dos sintomas. Durante os primeiros 6 a 24 meses, foi observado um benefício adicional da ICP, que não, entanto, não se manteve aos 36 meses. Pacientes com angina mais grave foram os que mais se beneficiaram da ICP.

Mais recentemente, o ensaio Objective Randomized Blinded Investigation with optimal medical Therapy or Angioplasty in stable angina (ORBITA)<sup>5</sup> comparou os efeitos da ICP e da TMO na capacidade de exercício e incluiu um procedimento simulado. Os resultados não encontraram nenhum benefício clínico da ICP em comparação com a TMO e destacaram um importante componente placebo da ICP no alívio dos sintomas. Porém, esses resultados devem ser interpretados com cuidado devido ao tamanho limitado do estudo, que foi interrompido prematuramente devido à lentidão na inscrição.

No estudo Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2)<sup>6</sup>, uma ICP guiada por reserva de fluxo fracionado (FFR) resultou em menos pacientes com angina classe II a IV (Canadian Cardiovascular Society II) em comparação com a TMO isolada. O benefício da ICP foi maior em 30 dias e foi mantido no seguimento de 3 anos, mas desapareceu aos 5 anos. Tanto as diretrizes europeias quanto as americanas colocam uma recomendação de grau 1 para revascularização em pacientes sintomáticos com SCC além da terapia médica<sup>1-3</sup>.

## **2.2 REVASCULARIZAÇÃO PARA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDÍACOS GRAVES**

Na doença coronariana estável, a revascularização deve ser realizada na presença de grande carga de isquemia. Até o momento, nenhum ensaio clínico demonstrou benefício da ICP em relação à TMO isoladamente na sobrevida. No ensaio COURAGE, a ICP associada à TMO resultou em maior redução da isquemia em comparação com a TMO isolada. Porém, esse estudo não encontrou diferença entre ICP e TMO na ocorrência de morte ou infarto do miocárdio (IM) não fatal<sup>7</sup>. Embora uma meta-análise incluindo 100 ensaios tenha identificado um efeito modesto na sobrevida da revascularização com CABG e ICP usando um stent farmacológico, alguns dados recentes não encontraram efeito da ICP na mortalidade, morte cardíaca ou IM<sup>8,9</sup>.

O estudo FAME 2, por sua vez, encontrou uma redução significativa na revascularização urgente com uma estratégia guiada por FFR em comparação com a terapêutica médica isolada. Em um acompanhamento de 5 anos, uma estratégia de ICP guiada por FFR foi associada a taxas mais baixas de um desfecho composto, incluindo morte, IM ou revascularização urgente, em comparação à terapia médica. Esta diferença foi motivada principalmente pela revascularização urgente) e não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade ou enfarte do miocárdio aos 5 anos<sup>6</sup>.

No caso de doença de tronco principal esquerdo, os dados demonstraram benefício de sobrevida da revascularização com CRM em comparação ao tratamento médico no seguimento de 5 anos. Esses resultados foram consistentes no acompanhamento de 10 anos<sup>10</sup>. Desde então, vários estudos descobriram que a intervenção coronária percutânea é uma opção terapêutica segura em comparação à cirurgia na estenose do tronco principal esquerdo desprotegido em pacientes com complexidade coronária anatômica baixa ou intermediária<sup>11</sup>.

As diretrizes da ESC identificam diferentes cenários clínicos práticos para orientar a revascularização. Sendo os pacientes sintomáticos ou não, a revascularização deve ser considerada nos seguintes cenários<sup>1</sup>:

- Isquemia documentada – a isquemia deve ser >10% em pacientes assintomáticos;
- Estenose de diâmetro >90%;
- FFR <0,80 ou razão instantânea livre de ondas (iFR) <0,89 em grandes vasos;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <35% devido a doença arterial coronariana.

As diretrizes ACC/AHA recomendam a revascularização na cardiopatia isquêmica estável (SIHD), seja ela realizada para alívio dos sintomas – classe de recomendação 1 – ou para melhorar o prognóstico. A revascularização do miocárdio é recomendada para melhorar o prognóstico na doença multiarterial e na disfunção de ejeção do ventrículo esquerdo <35% – classe de recomendação 1 – e <50% – classe de recomendação 2<sup>a</sup> – ou em caso de estenose significativa do tronco principal esquerdo. Se a anatomia for adequada, a ICP é indicada para estenose do tronco principal esquerdo – classe de recomendação 2a. No caso de SIHD e fração de ejeção esquerda normal, o interesse da revascularização na sobrevida é incerto na doença multiarterial e na estenose proximal da descendente anterior esquerda – classe de recomendação 2b<sup>3</sup>.

### **3. QUANDO A DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA NÃO É ESTÁVEL?**

O manejo da DAC estável difere daquele das complicações agudas, apesar das 2 condições apresentarem a mesma causa raiz, ou seja, a aterosclerose<sup>12</sup>. No infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IMCST), a trombose resultante da ruptura da placa oclui rápida e completamente o lúmen arterial, causando IM subtendido. A intervenção de

procedimento de emergência para reabrir a artéria reduz a mortalidade nesse cenário<sup>13</sup>.

As apresentações agudas também podem ocorrer devido ao aumento significativo da procura, em vez da redução da oferta. Esse fenômeno – IM tipo II – pode ocorrer sem trombose em situações como sepse. Nesse caso, nenhuma evidência sugere que as intervenções processuais sejam benéficas<sup>14</sup>. A medicação atual, por sua vez, contribuiu para que a progressão de DAC estável para SCA se tornasse rara. Além disso, em um paciente com múltiplas regiões de aterosclerose em toda a árvore coronária, o local da ruptura da placa e da trombose não é previsível e, portanto, a inserção de um stent no ponto mais estreito pode não contribuir em para prevenir eventos futuros<sup>15</sup>. A ESC sugeriu recentemente que a DAC estável fosse renomeada, passando para SCC. O problema com esse termo, porém é que ele enfatiza as semelhanças, e não as diferenças, entre as apresentações aguda e crônica da DAC<sup>1</sup>.

## **4. TRATAMENTOS PARA DAC ESTÁVEL**

### **4.1 TERAPIA MÉDICA PARA REDUÇÃO DE RISCO**

No manejo da DAC estável, as prioridades são prevenir o IM e a morte, independentemente da presença de isquemia miocárdica ou angina. A aspirina e as estatinas são intervenções bem estabelecidas para esses desfechos<sup>16,17</sup>. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores de aldosterona, a redução lipídica com inibidores da PCSK9, a ezetimiba, o icosapent ethyl e a adição de terapia antitrombótica com rivaroxabana em dose baixa também demonstraram reduzir eventos cardiovasculares adversos maiores. Esses agentes, juntamente com o controle da pressão arterial e da glicose, e a cessação do tabagismo, são algumas vezes descritos como TMO<sup>17-24</sup>.

### **4.2 TERAPIA MÉDICA PARA REDUÇÃO DOS SINTOMAS**

O próximo passo no manejo é o controle da angina em pacientes sintomáticos. Os medicamentos que reduzem a angina incluem: betabloqueadores, antagonistas do cálcio, nitratos de ação longa e curta, nicorandil, ranolazina e ivabradina. Esses medicamentos são recomendados como estratégia inicial para controle dos sintomas na DAC estável, com abordagem gradual para introdução e titulação dos agentes<sup>1</sup>.

A angina pode ocorrer sem obstrução das principais artérias coronárias. Pode surgir de anormalidades microcirculatórias que não são visíveis na angiografia coronária. O desconforto torácico devido ao esforço na ausência de DAC visível é referido como angina microvascular, considerada uma doença separada da angina causada por obstrução coronária visível, que pode ser tratada com medicamentos antianginosos que não abrem os vasos ateroscleróticos. Portanto, o principal mecanismo de benefício desses medicamentos deve ser por meio da alteração da

microvasculatura ou de efeitos globais, como redução da frequência cardíaca, pressão arterial ou pressão intracardíaca<sup>24</sup>.

### **4.3 INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA**

Em 1977, Andreas Grüntzig realizou a primeira ICP para tratamento de sintomas anginosos<sup>25</sup>. Após mais de 4 décadas de progresso e evolução técnica, a ICP contemporânea é realizada com implante de stents farmacológicos de terceira geração, preferencialmente orientados pela fisiologia invasiva e otimizados com administração de imagem intravascular<sup>26</sup>.

### **4.4 CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

A cirurgia de revascularização do miocárdio antecede o advento da ICP e foi a técnica original projetada para restaurar o fluxo arterial aferente por meio de uma estenose. Ela envolve a anastomose de enxertos venosos e arteriais colhidos nas artérias coronárias, distais a uma estenose, melhorando a perfusão em leito coronário distal e miocárdio<sup>27</sup>.

## **5. REVASCULARIZAÇÃO PARA PREVENÇÃO DE MORTE E INFARTO DO MIOCÁRDIO**

### **5.1 CABG versus não CABG**

Os primeiros ensaios de CABG antecederam não apenas a ICP, mas também os medicamentos que previnem o IM e a morte. O Veterans Affairs Study<sup>28</sup>, realizado entre 1972 e 1974, não mostrou nenhuma vantagem significativa de sobrevida aos 11 anos para pacientes submetidos a CABG. A análise de subgrupos não pré-especificados encontrou subgrupos nos quais a sobrevida foi melhor com CABG, ou seja, pacientes com doença de três vasos e comprometimento ventricular esquerdo.

Em conjunto com o Coronary Artery Surgery Study (CASS)<sup>29</sup> e o European Coronary Surgery Study (ECSS)<sup>30</sup>, a meta-análise Yusuf et al<sup>31</sup> mostrou resultados favoráveis para CABG versus nenhuma CABG. A CABG tem a melhor oportunidade para reduzir eventos quando há muitos IM e mortes a serem prevenidos no período de acompanhamento, para compensar os riscos iniciais do procedimento. A melhor época para testar a CABG e mostrar um benefício foi, portanto, as décadas de 1970 e 1980. Embora esses ensaios tenham diferido nos grupos de pacientes recrutados, todos foram realizados antes da introdução das estatinas e do uso rotineiro de aspirina. Esses ensaios de revascularização se mantêm até hoje a evidência de ancoragem para CABG na DAC estável<sup>31</sup>.

### **5.2 REVASCULARIZAÇÃO NA ERA DA ICP**

A primeira ICP foi a angioplastia com balão sem stent, realizada para aliviar a angina<sup>25</sup>. A CRM foi considerada benéfica em termos de prognóstico e, portanto, a ICP foi testada para um benefício prognóstico semelhante. O primeiro estudo a avaliar a ICP foi o Medicine Angioplastia or Surgery Study

(MASS)<sup>32</sup>, randomizado para três métodos: revascularização do miocárdio, angioplastia com balão e sem revascularização.

A angioplastia com balão – ou seja, sem stent – está associada a altas taxas de revascularização. Isso se refletiu nos resultados, nos quais os braços com angioplastia e sem revascularização tiveram uma taxa significativamente maior de angina refratária que exigiu procedimento de revascularização. As taxas de IM e morte, no entanto, não foram muito diferentes entre os braços. O ensaio subsequente de Randomized Intervention in the Treatment of Angina (RITA-2), de 1997, mostrou uma taxa significativamente maior de desfechos primários (IM e morte) no braço da angioplastia. O segundo Medication, Angioplasty or Surgery Study (MASS-2)<sup>33</sup>, com 611 pacientes, tinha 3 vezes o tamanho de seu antecessor e introduziu stents no braço da angioplastia. Foi o primeiro estudo a exigir não apenas estenose coronariana, mas também isquemia, que pode ser detectado em um teste ou inferido a partir dos sintomas. Os resultados novamente mostraram taxas significativamente mais altas de revascularização para angina com ICP, mas nenhuma diferença na morte ou IM entre os braços. Estes primeiros ensaios eram pequenos para detectar a redução de eventos cardiovasculares e, devido à sua época, omitiram a maior parte do que hoje é considerada terapia médica essencial.

## **6. TERAPIA MÉDICA DE REDUÇÃO DE RISCO**

Um novo capítulo dos ensaios de revascularização começou quando se reconheceu que o efeito incremental da revascularização deveria ser medido com ambos os braços recebendo aspirina e estatinas. O estudo Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)<sup>7</sup> randomizou 2.287 pacientes para ICP versus nenhuma ICP, com mais de 90% em cada braço recebendo aspirina e mais de 90% em cada braço recebendo estatina juntamente com outra terapia médica orientada pelas diretrizes.

Mesmo ao longo de cinco anos, não foi observada diferença significativa no objetivo primário entre os braços. Uma alegação frequente foi que o COURAGE não incluiu a isquemia como critério de entrada. Porém, todos os pacientes apresentavam evidência objetiva não invasiva de isquemia antes da inclusão, 88% dos pacientes tinham angina no início do estudo e aqueles sem angina contavam com pelo menos uma estenose angiográfica  $\geq 80\%$ <sup>7</sup>.

Focando exclusivamente em pacientes com diabetes, o estudo Bypass Angioplastia Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D)<sup>34</sup> dividiu os pacientes entre aqueles adequados para ICP e aqueles adequados para CABG. Cada estrato foi então randomizado para revascularização versus nenhuma revascularização. Dentro do estrato adequado para CRM, foi observada uma redução no número de IM (mas não de morte) por revascularização. Dentro do grupo PCI não foi observada diferença significativa.

À medida que as técnicas de ICP se desenvolveram, surgiram novas questões sobre a melhor forma de selecionar os pacientes nos quais a ICP poderia ter benefício prognóstico. A reserva de fluxo fracionada (FFR) foi desenvolvida como uma medida do significado hemodinâmico de uma estenose coronária<sup>29</sup>. Isto deu início à era dos ensaios que avaliavam se a fisiologia coronária invasiva para determinar o significado funcional de uma estenose poderia selecionar pacientes que obteriam benefícios revascularização<sup>35,36</sup>.

No ensaio Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2)<sup>37</sup>, em pacientes que tiveram um FFR  $\leq 0,8$ , nenhuma diferença significativa foi observada em IM ou morte entre ICP e não ICP. O estudo relatou uma taxa reduzida de seu desfecho primário composto de morte, IM e revascularização urgente no braço da ICP, o que levou à interrupção precoce do estudo. Porém, isso foi motivado por um excesso substancial na revascularização urgente no braço sem ICP, que está sujeito a viés num ensaio não cego<sup>38</sup>. É importante ressaltar que, aos 2 e 5 anos de seguimento, o ensaio FAME-2 não demonstrou qualquer diferença na mortalidade e taxas de infarto do miocárdio entre os braços de ICP e sem ICP<sup>39</sup>.

## **7. REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA DA DAC OBSTRUTIVA**

Em pacientes com SCC, evidências desafiaram o conceito de que a revascularização pode melhorar mais o prognóstico do que o TMO<sup>25,40</sup>. A prevalência relativamente menor de doença grave nas populações atuais em comparação com o passado e a eficácia prognóstica da TMO direcionada a alguns determinantes de risco estabelecidos de aterosclerose e/ou isquemia coronariana poderiam de alguma forma explicar esses achados. Porém, o conceito estabelecido de que a revascularização poderia melhorar os sintomas e o prognóstico em pacientes com DAC obstrutiva ainda orienta a prática clínica. Assim, encaminhar pacientes com sintomas estáveis para angiografia coronária invasiva (ACI) com base apenas na suspeita clínica e sem documentação objetiva de isquemia miocárdica induzível ainda é uma escolha comum<sup>41-43</sup>.

Publicações mostraram que os números da probabilidade pré-teste (PPT) nas diretrizes anteriores da ESC foram superestimados<sup>44</sup>. As atuais diretrizes da ESC para o manejo da SCC utilizam modelos de predição atualizados, apresentando valores de probabilidade de DAC significativa em torno de 1/3 dos relatados anteriormente, e recomendam a definição preliminar do PPT da doença. Em pacientes com PPT > 15%, a imagem cardíaca não invasiva é recomendada para detectar isquemia miocárdica de alto risco ou DAC obstrutiva antes de considerar procedimentos invasivos<sup>1</sup>.

Essas recomendações ainda são baseadas em evidências provenientes de estudos observacionais históricos que sugerem que isquemia significativa na ausência de cicatriz extensa se beneficiaria da revascularização<sup>45</sup>. Este conceito foi desafiado por ensaios randomizados

recentes, como o ensaio International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA)<sup>46</sup>, em que pacientes com suspeita de DAC e isquemia moderada a grave foram randomizados para uma estratégia invasiva – ACI e revascularização quando viável – mais TMO ou tratamento conservador apenas com TMO. Ao longo de um seguimento de 5 anos, não houve diferença significativa na sobrevida livre de eventos entre as 2 estratégias, levando a reconsiderar a indicação de procedimentos invasivos em pacientes com suspeita de DAC e isquemia moderada a grave.

Esses resultados foram os últimos de uma série de evidências provenientes de ensaios randomizados que minimizam progressivamente o papel dos testes funcionais para estratificar o risco e orientar o manejo de populações contemporâneas de pacientes com SCC e baixa prevalência de DAC e baixo risco geral de futuros eventos cardíacos. Apesar dessas evidências também há razões para questionar a conclusão simplista de que a revascularização é inútil em pacientes com isquemia extensa documentada<sup>46-48</sup>.

Primeiramente, na maioria desses ensaios foram utilizadas modalidades múltiplas, diferentes e não necessariamente equivalentes para a avaliação da isquemia miocárdica<sup>49,50</sup>. Em segundo lugar, algumas categorias relevantes de pacientes – como estenose anatômica do tronco principal esquerdo, estenose proximal da DAE, disfunção sistólica do VE e sintomas graves no início do estudo – foram excluídas dos principais ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre SCC, reduzindo o número de pacientes de alto risco, que poderiam ter se beneficiado mais com a revascularização. A existência e o grau exato da carga específica de isquemia em que a revascularização possivelmente melhoraria o prognóstico em relação à TMO, por sua vez, ainda é uma questão de especulação. De acordo com as diretrizes clínicas atuais, a revascularização deve ser indicada em pacientes com carga isquêmica >10% do VE<sup>1</sup>.

Em um grande estudo observacional, a associação entre ICP ou CRM precoce – realizada menos de 90 dias a partir da primeira avaliação –, a carga isquêmica e a mortalidade por todas as causas foi investigada em uma grande população de pacientes submetidos à tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). Na análise de sobrevida, quando os pacientes foram estratificados de acordo com a extensão da isquemia, a revascularização coronariana – com ICP ou CRM – foi relacionada à diminuição da mortalidade em pacientes com isquemia envolvendo >15% do miocárdio<sup>51</sup>. Esses achados foram consistentes com avaliações anteriores e ofereceram um limiar mais elevado para a gravidade da isquemia, que pode estar associado ao benefício da revascularização<sup>45</sup>.

A última grande limitação desses ensaios foi que o manejo dos pacientes não foi orientado pelos resultados de imagem, mas deixado ao critério dos médicos solicitantes. Assim, a adequação da revascularização coronariana – definida pelo tratamento de DAC obstrutiva associada a

isquemia significativa a jusante e adiamento da revascularização nos demais casos – não pode ser determinada. No estudo ISCHEMIA, a isquemia foi documentada apenas por ECG de estresse em quase 25% dos pacientes. Além disso, a ACI foi complementada por medidas de FFR em apenas 20% dos pacientes randomizados para a estratégia invasiva<sup>46</sup>, enquanto a confirmação invasiva da gravidade hemodinâmica de uma estenose coronariana por FFR é exigida pelas diretrizes atuais<sup>1</sup>.

Além disso, outras abordagens de imagem intravascular são cada vez mais reconhecidas como meios eficazes para orientar procedimentos de revascularização<sup>52</sup>. Na realidade, em uma percentagem significativa de pacientes a atribuição da isquemia a um território coronário específico não poderia ser possível e a adequação da revascularização difícil de ser estabelecida. Nesse sentido, têm-se acumulado evidências consistentes, demonstrando que embora a revascularização seja prognosticamente benéfica, procedimentos inadequados podem predispor a eventos cardíacos adversos<sup>52,53</sup>.

Uma consideração final se aplica à eficácia prognóstica da TMO quando direcionada aos processos ateroscleróticos e isquêmicos coronarianos. A difusão da angiocoronariografia por tomografia computadorizada (ACTC) como primeiro exame de triagem em pacientes com SCC aumentou o reconhecimento da aterosclerose coronariana mesmo em seus estágios iniciais não obstrutivos. Foi demonstrado que a inclusão de ACTC no processo de diagnóstico de pacientes com SCC melhora os resultados em comparação com o tratamento padrão, independentemente do encaminhamento posterior para ACI ou procedimentos de revascularização<sup>48</sup>.

Uma possível razão por trás desses achados é que a avaliação da anatomia coronariana com ACTC pode permitir uma melhor estratificação de risco de pacientes com SCC do que a imagem de isquemia, possivelmente identificando categorias de pacientes de alto risco que seriam perdidas pelas técnicas funcionais. Por exemplo, mesmo na ausência de lesões focais críticas, a presença de DAC difusa não obstrutiva ainda pode causar sintomas e isquemia miocárdica e pode estar associada a prognóstico adverso, merecendo TMO agressiva para prevenir eventos futuros<sup>54,55</sup>.

As evidências atuais, portanto, favorecem uma avaliação precisa da carga anatômica e isquêmica coronariana em pacientes com SCC para estratificação de risco e direcionamento de TMO<sup>1</sup>. Em pacientes com DAC obstrutiva, em que está documentada estenose de diâmetro >90% ou isquemia miocárdica grave induzível, a revascularização coronariana associada à TMO pode ainda ser a melhor opção, tanto para controlar os sintomas, quanto para possivelmente melhorar o desfecho<sup>56</sup>. A avaliação combinada da anatomia coronariana e da isquemia miocárdica por meio de uma estratégia de imagem não invasiva apropriada pode representar a ferramenta ideal para a caracterização dos pacientes e uma prevenção para procedimentos invasivos inadequados<sup>57-60</sup>.

## **8. MANEJO DE PACIENTES COM DAC ESTÁVEL**

A escolha da melhor estratégia diagnóstica a ser seguida em categorias específicas de pacientes com SCC ainda é motivo de discussão, dada a presença de um número limitado de estudos prospectivos comparativos em pacientes com SCC suspeita ou conhecida. Apesar de consideradas intercambiáveis para fins diagnósticos, as técnicas de imagem anatômicas e funcionais permitem a avaliação de aspectos distintos da DAC que estão associados a riscos específicos e podem possivelmente exigir tratamentos individualizados. As diretrizes atuais em SCC recomendam uma avaliação gradual dos pacientes, baseada em grande parte em modalidades de imagem não invasivas<sup>1</sup>.

Embora a ACTC seja a técnica de referência para a avaliação da aterosclerose coronariana, a imagem de estresse é utilizada para quantificar a carga de isquemia miocárdica induzível. As populações de pacientes com SCC encaminhados para rastreamento apresentam uma prevalência de DAC significativa menor do que o esperado anteriormente, portanto, os candidatos ao rastreamento por imagem devem ser cuidadosamente selecionados para evitar riscos e custos desnecessários<sup>61</sup>. Segundo as diretrizes atuais, a avaliação da PPT da doença deve ser integrada com outros parâmetros clínicos para melhor identificar pacientes com probabilidade intermediária ou alta de DAC obstrutiva que devem ser submetidos a exames de imagem<sup>1,62</sup>. Conseqüentemente, apenas pacientes considerados de alto risco de futuros eventos cardíacos maiores – taxa de eventos >3% por ano – após avaliação por imagem não invasiva devem ser encaminhados para ACI<sup>1</sup>.

Quando um teste de imagem não invasivo fornece um resultado incerto, um segundo teste é recomendado. Isso é particularmente importante quando uma imagem anatômica como a ACTC é realizada primeiro. A evidência de DAC obstrutiva – na ausência de doença do tronco principal esquerdo ou de três vasos e/ou obstrução proximal da DAE – pode não ser suficiente para proceder à ACI. A demonstração de isquemia miocárdica significativa induzível por meio de um exame adicional de imagem de estresse identificará melhor os pacientes que se beneficiarão mais com procedimentos invasivos<sup>63</sup>.

O estudo EVINCI-Outcome<sup>64</sup>, que incluiu pacientes com angina estável submetidos à angina de peito e à imagem de estresse antes da ACI, fornece evidências sobre o papel da imagem para definir o tratamento adequado e os potenciais efeitos no prognóstico em pacientes com SCC e baixa prevalência de doença (30%). Pacientes com DAC nos quais a revascularização precoce foi definida como adequada – realizada na presença de isquemia induzível significativa e diferida na sua ausência – tiveram um desfecho não significativamente diferente daquele dos pacientes sem DAC.

Por outro lado, os pacientes com DAC que foram revascularizados – apesar de não haver evidência de isquemia ou nos quais a intervenção foi adiada apesar da evidência de isquemia – tiveram um risco aproximadamente

três vezes maior de eventos adversos coronarianos maiores do que os pacientes sem DAC. Assim, os resultados do estudo sugerem que, em uma população com baixa prevalência de DAC significativa, uma estratégia que utilize a ACTC como primeiro exame é razoável<sup>64</sup>.

Mas, quando a doença anatômica é encontrada pela ACTC, a imagem funcional antes da ACI é necessária para identificar os pacientes com isquemia induzível significativa, que têm mais benefícios com a revascularização. Em uma análise de economia da saúde do mesmo estudo foi demonstrado que estratégias não invasivas combinadas com ACTC e imagens de estresse são custo-efetivas como prevenção da ACI e para selecionar candidatos para revascularização precoce<sup>65</sup>.

Existem evidências limitadas sobre o possível papel adicional da imagem cardíaca anatômica/funcional combinada a esse cenário. Os exames de imagem com estresse nuclear são adequados para complementar os resultados da ACTC também devido ao seu reconhecido papel prognóstico<sup>66</sup>. A integração da informação funcional da imagem da perfusão miocárdica (MPI) com a descrição anatômica da doença aterosclerótica coronariana é facilmente obtida em reconstruções 3D por imagens híbridas de SPECT/CT e PET/CT<sup>67</sup>. A combinação com ACTC realizada com scanners de nova geração e protocolos de aquisição específicos permite obter esta informação combinada com uma dose global de radiação entre 4 e 10 mSv, tornando a imagem cardíaca combinada anatômica/funcional uma alternativa à abordagem clássica de imagem única. A imagem híbrida, ao avaliar diretamente o significado funcional de uma estenose coronária, é promissora para aplicação clínica futura na melhor seleção de pacientes para procedimentos invasivos<sup>68</sup>.

O valor clínico desta abordagem foi recentemente explorado no ensaio EVINCI<sup>57</sup>. Em uma população multicêntrica de 252 pacientes com PPT intermediário de DAC, imagens híbridas foram obtidas por fusão 3D de conjuntos de dados SPECT/CT ou PET/CT e avaliadas por observadores independentes. A presença de conexão anátomo-funcional – defeito de perfusão induzível a jusante de uma lesão coronária obstrutiva na ACTC – permitiu reconhecer DAC significativa em 24% dos pacientes, enquanto uma conexão negativa excluiu DAC significativa em 41% dos pacientes com ótima precisão diagnóstica em comparação com o ACI. Devido à avaliação 3D da anatomia coronária e da perfusão miocárdica, a imagem híbrida também permitiu realocar defeitos de perfusão para o território coronário apropriado em 42% dos pacientes e previu revascularizações subseqüentes. Esses achados foram ainda mais fortalecidos por evidências recentes, indicando o valor prognóstico incremental da imagem híbrida em relação apenas à ACTC<sup>68,69</sup>.

Uma alternativa ao teste de isquemia é a avaliação do significado hemodinâmico da estenose coronariana no momento da ACTC por meio da TC FFR<sup>58-60</sup>. O desenvolvimento de um índice baseado em ACTC representou um avanço relevante para permitir uma caracterização

anatomofuncional completa da DAC por meio de uma única investigação, possivelmente reduzindo o encaminhamento inadequado posterior para angiografia coronária invasiva<sup>70</sup>. Nos últimos anos, vários estudos relataram como os avanços progressivos dos modelos tecnológicos de dinâmica de fluidos (CFD) trouxeram um aumento da capacidade da TC FFR em identificar a presença de lesões coronárias hemodinamicamente significativas avaliadas de forma invasiva<sup>58,59</sup>.

A TC FFR parece adequada para a investigação de pacientes com SCC suspeita ou conhecida, pois oferece alta precisão na detecção de DAC hemodinamicamente significativa sem exposição adicional à radiação e melhor custo-efetividade se comparada ao tratamento padrão. Porém, algumas limitações técnicas dos ser algoritmos devem ser reconhecidas, incluindo a análise remota e demorada, necessária para que o software seja mais testado e validado. Neste contexto, novos índices foram propostos para superar algumas das limitações dos algoritmos tradicionais. Entre eles, o índice de avaliação funcional virtual (vFAI), derivado da aplicação de dinâmica de fluxo I a conjuntos de dados ACTC padrão, teve a principal vantagem de exigir um tempo computacional mais curto (20 a 30 minutos em média) para obter os resultados em cada caso<sup>60,71</sup>.

Foi demonstrado que a TC FFR imita os resultados do FFR invasivo e está associada à isquemia induzível detectada pelo SPECT de estresse<sup>72,73</sup>. Por outro lado, o vFAI foi validado tanto versus FFR invasivo quanto contra medições absolutas de MBF derivadas de PET como medidas integradas da dinâmica global do fluido coronariano. Mas, ainda são necessárias pesquisas adicionais para demonstrar seu possível papel adicional na avaliação diagnóstica de pacientes com DAC. Apesar de algumas limitações metodológicas intrínsecas, a TC FFR e o vFAI podem ser uma ferramenta apropriada para interrogar o significado funcional de uma estenose coronária na ACT e como uma prevenção da angiografia coronária invasiva para revascularização<sup>60,71</sup>.

A ACI, portanto, ainda é comumente utilizada para o diagnóstico e para orientar o tratamento sem uma pré-seleção adequada de pacientes, resultando em custos elevados, estudos invasivos negativos frequentes ou procedimentos de revascularização guiados principalmente por achados anatômicos. Mesmo quando a imagem de estresse é realizada, seus resultados não são totalmente considerados no tratamento posterior dos pacientes. Em conjunto, os resultados mais recentes indicam a necessidade de realizar mais ensaios que possam avaliar o impacto prognóstico e custo-eficácia de um algoritmo de gestão guiado pela combinação apropriada de imagens anatômicas e funcionais em comparação com a investigação padrão<sup>57,74</sup>.

Da mesma forma, mais pesquisas são necessárias para definir se o papel da imagem não invasiva para orientar o manejo de pacientes com DAC estável poderia ser reforçado pela capacidade de caracterizar características de placa coronariana de alto risco, que oferecem um valor prognóstico

relevante, independentemente do grau de obstrução e da isquemia associada<sup>75-77</sup>. Se o reconhecimento de placas vulneráveis, a promoção de um tratamento médico mais agressivo e/ou a orientação de procedimentos intervencionistas direcionados poderiam melhorar o resultado é uma questão em aberto<sup>78</sup>. Além disso, a estratificação e a gestão do risco em um indivíduo poderão ser melhoradas por meio de uma abordagem de aprendizagem automática. Um número relevante de variáveis de imagem pode ser derivado automaticamente e mesclado com variáveis clínicas obtidas por registros de saúde digitalizados para alimentar sistemas de apoio à decisão baseados em inteligência artificial, capazes de estratificar o prognóstico e orientar o tratamento eficaz<sup>79,80</sup>.

## **9. MANEJO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ISQUÊMICA**

A miocardiomiopatia isquêmica (MCI) é geralmente identificada pela presença de disfunção sistólica significativa do ventrículo esquerdo (VE), definida pela fração de ejeção (FE) do VE inferior a 40%, associada à presença de DAC extensa<sup>81</sup>. Embora esses pacientes tenham sido quase sistematicamente excluídos dos mais recentes ensaios clínicos randomizados sobre o manejo de indivíduos com SCC, a revascularização coronariana completa ainda é uma indicação de classe I nessa população, de acordo com as recomendações atuais das diretrizes da ESC<sup>82</sup>.

A maior parte das evidências que favorecem a revascularização em pacientes com MCI deriva de estudos observacionais antigos<sup>83</sup>, enquanto evidências menos relevantes vêm de ECRs. A avaliação da viabilidade miocárdica por imagem não invasiva ainda é defendida nesses pacientes para decidir sobre a necessidade de revascularização coronariana<sup>1,82,84</sup>, com base na suposição de que na presença de carga relevante de hibernação do miocárdio coronário a revascularização resultaria na recuperação da função do VE e levaria a um benefício prognóstico significativo<sup>83</sup>. No entanto, também em pacientes com MCI, os ECR recentes forneceram resultados conflitantes<sup>85-87</sup>.

O estudo Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH)<sup>88</sup> é até agora o maior ECR a avaliar o impacto da revascularização coronária cirúrgica em pacientes com MCI. Dos 1.212 pacientes inscritos, 610 foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) além da TMO, enquanto 602 pacientes foram randomizados apenas para TMO. Apesar dos resultados globais do ensaio terem sido a favor da CABG, essa diferença foi obtida após extenso acompanhamento, pois o aumento precoce da mortalidade relacionado com a cirurgia cardíaca foi compensada por efeitos benéficos somente após >4 anos. O subestudo de viabilidade pré-especificado do STICH incluiu os 601 pacientes com informações disponíveis sobre a presença e extensão da viabilidade miocárdica, obtida através de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou ecocardiografia de estresse<sup>86,89</sup>.

Embora os pacientes revascularizados – apesar da ausência de viabilidade significativa do VE – tivessem o pior prognóstico, essa diferença desapareceu após a correção das variáveis clínicas basais. No entanto, várias limitações importantes do estudo não permitem qualquer afirmação conclusiva sobre o tema. A princípio, os protocolos de imagem utilizados para a avaliação da viabilidade miocárdica eram heterogêneos, sendo permitidos, por exemplo, 5 protocolos SPECT diferentes. Além disso, como os pacientes não foram randomizados de acordo com os resultados da imagem de viabilidade, apenas evidências indiretas sobre o papel da imagem de viabilidade na MCI podem ser inferidas<sup>86,89</sup>.

O estudo Positron Emission Tomography and Recovery Following Revascularisation (PARR-2)<sup>85</sup> randomizou pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica para um tratamento guiado pela viabilidade ou tratamento padrão. A viabilidade miocárdica foi avaliada por meio de imagens PET com fluorodesoxiglicose (FDG) e a probabilidade de recuperação da função do VE após a revascularização foi estimada com base na carga do miocárdio em hibernação. Os resultados globais do estudo foram neutros, com uma taxa de eventos semelhante em pacientes randomizados para exames de imagem PET em comparação com o tratamento padrão.

Porém, em uma análise mais aprofundada, os pacientes com uma carga mais significativa de miocárdio hibernante (>7% do VE) mostraram um benefício prognóstico da revascularização coronária<sup>90</sup>. Além disso, ao restringir a análise aos pacientes cujo manejo final foi aderente aos resultados da PET – revascularizados apenas na presença de miocárdio hibernante e tratados conservadoramente caso contrário – também foi observada uma vantagem prognóstica significativa do tratamento baseado em PET. As evidências disponíveis não permitem fazer uma afirmação conclusiva sobre o papel do manejo guiado pela viabilidade em pacientes com MCI, levantando a necessidade de ECRs dedicados ao tema<sup>91</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol*. 2020;25:119–180.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
3. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;79:e21–e129.

4. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkovicz C, Zhang W, Hartigan PM, Lewis C, Veledar E, et al. Effect of PCI on Quality of Life in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:677–687.
5. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31–40.
6. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NH, Fearon WF, Barbato E, Tonino PA, Engstrøm T, Käåb S, Dambrink J-H, Rioufol G, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250–259.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–1516.
8. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, Dacosta BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.
9. Chacko L, Howard JP, Rajkumar C, Nowbar AN, Kane C, Mahdi D, Foley M, Shun-Shin M, Cole G, Sen S, et al. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e006363.
10. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher L, Kennedy J, Davis K, Killip T, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563–570.
11. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O'Gara PT, Smith PK, Serruys PW, Kappetein AP, Park S-J, Park D-W, Christiansen EH, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: An individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:2247–2257.
12. Dunder K, Lind L, Lagerqvist B, Zethelius B, Vessby B, Lithell H. Cardiovascular risk factors for stable angina pectoris versus unheralded myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:502-8.
13. Chacko L, P Howard J, Rajkumar C, et al. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006363.

14. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, et al. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation* 2019;140:1661-78.
15. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-367.
16. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
17. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
18. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
19. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
20. Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017;356:j4.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
22. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-82.
23. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, et al, REDUCE-IT Investigators. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation* 2020;141:367-75.

24. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur Heart J* 2021;42:2590-604.
25. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
26. Al-Lamee R, Rajkumar CA, Ganesanathan S, Jeremias A. Optimising physiological endpoints of percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2021;16:e1470-83.
27. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:378- 86.
28. VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation* 1992;86:121-30.
29. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
30. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-80.
31. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
32. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
33. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743-51.
34. Frye RL, August P, Brooks MM, et al, BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
35. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al, FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.

36. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928-34.
37. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al, FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
38. Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, Al-Lamee R, Francis DP. 'Faith Healing' and 'Subtraction Anxiety' in Unblinded Trials of Procedures: Lessons from DEFER and FAME-2 for End Points in the ISCHEMIA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004665.
39. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al, FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-9.
40. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-1407.
41. Neglia D, Liga R, Caselli C, Carpeggiani C, Lorenzoni V, Sicari R, et al. Anatomical and functional coronary imaging to predict long-term outcome in patients with suspected coronary artery disease: the EVINCI-outcome study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;21:1273-1282.
42. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghm M, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2058-2070.
43. Parikh RV, Liu G, Plomondon ME, Sehested TSG, Hlatky MA, Waldo SW, et al. Utilization and outcomes of measuring fractional flow reserve in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:409-419.
44. Baskaran L, Danad I, Gransar H, Ó Hartaigh B, Schulman-Marcus J, Lin FY, et al. A comparison of the updated diamond-forrester, CAD consortium, and CONFIRM history-based risk scores for predicting obstructive coronary artery disease in patients with stable chest pain: the SCOT-HEART coronary CTA cohort. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1392-1400.
45. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32:1012-1024.
46. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghm M, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2058-2070.

47. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;135:2320-2332.
48. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924-933.
49. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002179.
50. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1100-1107.
51. Miller RJH, Bonow RO, Gransar H, Park R, Slomka PJ, Friedman JD, et al. Percutaneous or surgical revascularization are associated with survival benefit in stable coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:961-970.
52. Buccheri S, Franchina G, Romano S, Puglisi S, Venuti G, D'Arrigo P, et al. Clinical outcomes following intravascular imaging-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention with stent implantation: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of 31 studies and 17,882 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2488-2498.
53. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250-259.
54. Liga R, Marini C, Coceani M, Filidei E, Schlueter M, Bianchi M, et al. Structural abnormalities of the coronary arterial wall—in addition to luminal narrowing—affect myocardial blood flow reserve. *J Nucl Med*. 2011;52:1704-1712.
55. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, Adamson PD, Alam S, Hunter A, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:291-301.
56. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1408-1419.
57. Liga R, Vontobel J, Rovai D, Marinelli M, Caselli C, Pietila M, et al. Multicentre multi-device hybrid imaging study of coronary artery disease: results from the EVALuation of INtegrated Cardiac Imaging for the Detection

and Characterization of Ischaemic Heart Disease (EVINCI) hybrid imaging population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:951-960.

58. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem A, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308:1237–1245.

59. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. 1-year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:435–445.

60. Anagnostopoulos CD, Siogkas PK, Liga R, Benetos G, Maaniitty T, Sakellarios AI, et al. Characterization of functionally significant coronary artery disease by a coronary computed tomography angiography-based index: a comparison with positron emission tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:897-905.

61. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-1300.

62. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1198-1207.

63. Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Goetti R, Buechel RR, Husmann L, et al. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. *Heart*. 2011;97:998-1003.

64. Neglia D, Liga R, Caselli C, Carpeggiani C, Lorenzoni V, Sicari R, et al. Anatomical and functional coronary imaging to predict long-term outcome in patients with suspected coronary artery disease: the EVINCI-outcome study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;21:1273-1282.

65. Lorenzoni V, Bellelli S, Caselli C, Knuuti J, Underwood SR, Neglia D, et al. Cost-effectiveness analysis of stand-alone or combined noninvasive imaging tests for the diagnosis of stable coronary artery disease: results from the EVINCI study. *Eur J Health Econ*. 2019;20:1437-1449.

66. Gaemperli O, Saraste A, Knuuti J. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:51-60.

67. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:201–212.

68. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Küest SM, et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*. 2011;32:1465–1471.
69. Maaniitty T, Stenström I, Bax JJ, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, et al. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1361-1370.
70. Curzen NP, Nolan J, Zaman AG, Nørgaard BL, Rajani R. Does the routine availability of CT-derived FFR influence management of patients with stable chest pain compared to CT angiography alone?: the FFRCT RIPCORDER Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1188–1194.
71. Siogkas PK, Anagnostopoulos CD, Liga R, Exarchos TP, Sakellarios AI, Rigas G, et al. Noninvasive CT-based hemodynamic assessment of coronary lesions derived from fast computational analysis: a comparison against fractional flow reserve. *Eur Radiol*. 2019;29:2117-2126.
72. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-analysis of diagnostic performance of coronary computed tomography angiography, computed tomography perfusion, and computed tomography fractional flow reserve in functional myocardial ischemia assessment versus invasive fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2015;116:1469–1478.
73. Nakanishi R, Osawa K, Ceponiene I, Huth G, Cole J, Kim M, et al. The diagnostic performance of SPECT-MPI to predict functional significant coronary artery disease by fractional flow reserve derived from CCTA (FFRCT): sub-analysis from ACCURACY and VCT001 studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:2067–2072.
74. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, Shaw LJ, Ridner ML, Dorbala S, et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:462-474.
75. Giannopoulos AA, Benz DC, Gräni C, Buechel RR. Imaging the event-prone coronary artery plaque. *J Nucl Cardiol*. 2019;26:141-153.
76. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:448-457.
77. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Park J, Kim J, Hwang D, et al. Prognostic implications of plaque characteristics and stenosis severity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;21:2413-2424.
78. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, Held C, Matsumura M, Kjølner-Hansen L, et al. Percutaneous coronary intervention for vulnerable coronary atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2289-2301.

79. Hu LH, Betancur J, Sharir T, Einstein AJ, Bokhari S, Fish MB, et al. Machine learning predicts per-vessel early coronary revascularization after fast myocardial perfusion SPECT: results from multicentre REFINE SPECT registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:549-559.
80. Rios R, Miller RJH, Hu LH, Otaki Y, Singh A, Diniz M, et al. Determining a minimum set of variables for machine learning cardiovascular event prediction: results from REFINE SPECT registry. *Cardiovasc Res*. 2021.
81. Cabac-Pogorevici I, Muk B, Rustamova Y, Kalogeropoulos A, Tzeis S, Vardas P. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. *Eur J Heart Failure*. 2020;22:789-99.
82. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
83. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:363-72.
84. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
85. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2002-12.
86. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-25.
87. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail*. 2011;13:227-33.
88. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20.
89. Bonow RO, Castelvechio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival

in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1121-9.

90. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1060-8.

91. Mc Ardle B, Shukla T, Nichol G, deKemp RA, Bernick J, Guo A, et al. Long-Term follow-up of outcomes with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004331.