

Lições dos ensaios clínicos FREEDOM e SYNTAX 5-anos: novas evidências ou evidências notadas somente agora?

Luciano Cabral Albuquerque¹

“Muitas hipóteses em ciência estão erradas, o que é perfeitamente aceitável: elas são a abertura para achar as que estão certas”
Carl Sagan

“Não há nada de novo sob o sol - nihil novi sub sole”
Eclesiastes 1:9

DOI: 10.5935/1678-9741.20120089

Nas últimas semanas, foram divulgadas as duas evidências científicas mais importantes e aguardadas no âmbito do tratamento da doença coronária multiarterial, após o advento dos stents farmacológicos: os resultados do estudo FREEDOM [1] e a análise de 5 anos do estudo SYNTAX [2]. Em um cenário atual, em que cada vez mais se discutem os papéis da intervenção, da cirurgia e do tratamento clínico, e no qual cada vez mais se propaga a necessidade da decisão terapêutica multidisciplinar pelo heart team, a análise crítica de estudos metodologicamente bem desenhados, que trazem uma aplicabilidade clínica mais abrangente do que os ensaios até então publicados, comparando angioplastia e cirurgia de revascularização miocárdica, se faz amplamente necessária.

Entretanto, se os achados principais de ambos os estudos não surpreendem, ao reafirmar o papel da cirurgia de revascularização como preferencial nos pacientes multiarteriais, uma avaliação mais minuciosa do corpo de evidências previamente disponível nos mostrará que essas informações já se encontravam na literatura.

A análise final de 5 anos de seguimento do estudo SYNTAX, apresentada no Congresso Europeu de Cirurgia Cardiorádica, em outubro, confirmou a estratégia de revascularização cirúrgica, como mais benéfica do que o implante de stents farmacológicos, para pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda ou doença coronária multiarterial; além disso, observou-se afastamento nas

curvas de alguns desfechos, em relação às análises previamente publicadas, de 1 e 3 anos de seguimento. As taxas de morte cardiovascular e infarto do miocárdio, que antes não alcançavam diferença estatística, se mostraram significativamente maiores no grupo da intervenção percutânea (9,2% vs. 4,0% e 10,6% vs. 3,3%, respectivamente - $P < 0,001$). Por outro lado, a taxa de acidente vascular cerebral (AVC), mais elevada no grupo cirúrgico em análises prévias, se mostrou similar entre os grupos, ao final de 5 anos (3,0% vs. 3,4% - $P = 0,66$).

Antes dessa evidência, em abril desse ano, o registro ASCERT [3] já sinalizava com resultados semelhantes. Avaliando a robusta amostra de quase 200.000 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização ($n = 86.244$) ou a angioplastia com stents ($n = 103.549$), o estudo financiado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute revelou, em 4 anos de seguimento, mortalidade 20% menor nos casos operados, em comparação aos casos intervistos por cateter (16,4% vs. 20,8%; RC 0,79 - IC 95% 0,76 - 0,82 - $P = 0,002$), benefício que foi semelhante na avaliação de outras variáveis, e na comparação entre subgrupos.

Ainda mais remotamente, essa informação já estava disponível na publicação dos resultados do Registro do Departamento de Saúde do Estado de Nova York [4]. Avaliando todos os casos de cirurgia de revascularização miocárdica ($n = 7.437$) e de implante de stents farmacológicos ($n = 9.963$) realizados naquele estado, entre 2003 e 2005, esse retrato do mundo real revelou diferenças nos desfechos de interesse, em 18 meses de seguimento, até então não revelados pelos ensaios clínicos. Nos pacientes com lesões em três ou mais vasos, a taxa de

1. Membro Titular da SBCCV e Editor Associado da RBCCV. Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Abreviaturas, acrônimos e símbolos	
ASCERT	American College of Cardiology Foundation-The Society of Thoracic Surgeons collaboration on the Comparative Effectiveness of revascularization sTrategies
AVC	Acidente vascular cerebral
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
EVASTENT	EVALuation of active STENT
EXCEL	Evaluation of XIENCE PRIME™ Everolimus Eluting Stent System (EECSS) or XIENCE V® EECSS Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
FREEDOM	Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal Management of multivessel disease
MACCE	Eventos cardiovasculares e cerebrovasculares maiores, do inglês major adverse cardiovascular and cerebrovascular event
SYNTAX	SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery

sobrevida favoreceu ao grupo cirúrgico (94% vs. 92% - $P=0,03$), bem como a taxa de sobrevida livre de infarto do miocárdio (92% vs. 89% - $P<0,001$). Além disso, também no grupo com lesões em dois vasos, a mesma análise de desfechos apontou benefício com a estratégia de revascularização cirúrgica (96% vs. 94% - $P=0,003$ e 94,5% vs. 92,5% - $P<0,001$). E, como já esperado, a taxa de revascularização subsequente foi bem mais elevada no grupo submetido a angioplastia.

Outra alegada “lacuna” de evidências no tratamento da doença arterial coronariana dizia respeito a que tipo de intervenção deveria ser preferencial, em pacientes multarteriais com diabetes melito.

No ensaio FREEDOM, a cirurgia de coronária foi comparada à angioplastia com stents farmacológicos, em 1.900 pacientes diabéticos com doença multarterial, randomizados em 140 diferentes instituições, em que todos receberam terapia ótima para controlar colesterol, pressão arterial e hemoglobina glicosilada. O desfecho primário foi previamente definido como morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não-fatal e/ou AVC, e ocorreu mais frequentemente no grupo da intervenção percutânea (27% vs. 19%, $P=0,005$), após 5 anos de seguimento. A análise mais pormenorizada de desfechos ditos “duros” demonstrou também benefício da cirurgia quanto à menor ocorrência de infarto ($P<0,001$) ou morte por qualquer causa ($P=0,049$). Por outro lado, o AVC foi mais frequente no grupo da cirurgia (5,2% vs. 2,4%, $P=0,03$). Concluíram os autores que “em pacientes diabéticos com doença coronariana avançada, a cirurgia de revascularização é superior à angioplastia, por reduzir significativamente as taxas de morte e infarto do miocárdio, embora com maior taxa de AVC”.

Na verdade, no subgrupo de pacientes diabéticos, a informação de que a cirurgia de revascularização

miocárdica oferece maior benefício do que a intervenção percutânea, e que, de modo particular, dentre os tipos de stents, aqueles recobertos com fármacos apresentam resultados piores nessa população, já se encontrava inclusa nos resultados de alguns outros importantes estudos.

Na análise final do estudo BARI [5], que comparou o desempenho das revascularizações cirúrgica e percutânea, na doença coronária multarterial, não houve diferença na sobrevida tardia quando avaliado o total da amostra ($n= 1.829$). Entretanto, no seguimento de 5 e 10 anos do subgrupo de pacientes diabéticos ($n=353$), houve menor mortalidade por todas as causas, menor mortalidade cardiovascular e menor taxa de infarto do miocárdio, nos casos submetidos a cirurgia de revascularização, e não a angioplastia percutânea ($P=0,002$).

Por outro lado, no registro multicêntrico francês EVASTENT [6], 1.731 pacientes com doença coronária multarterial, revascularizados exclusivamente com stents de sirolimus, tiveram seus desfechos aferidos no seguimento de 1 ano; embora a sobrevida global livre de eventos cardiovasculares maiores (MACCE) tenha sido excelente (98%), a avaliação dos pacientes diabéticos demonstrou resultados diversos. Enquanto em um extremo 99% dos pacientes não-diabéticos e com doença univascular estavam livres de MACCE, dentre os diabéticos multarteriais apenas 87% não apresentaram desfechos graves em 1 ano. E um achado ainda mais importante: quando analisada apenas a mortalidade por qualquer causa, independente de o paciente ser uni, bi, ou multarterial, a condição de ser diabético aumentou em 3,1 vezes a chance de morte - $P<0,001$ (Figura 1).

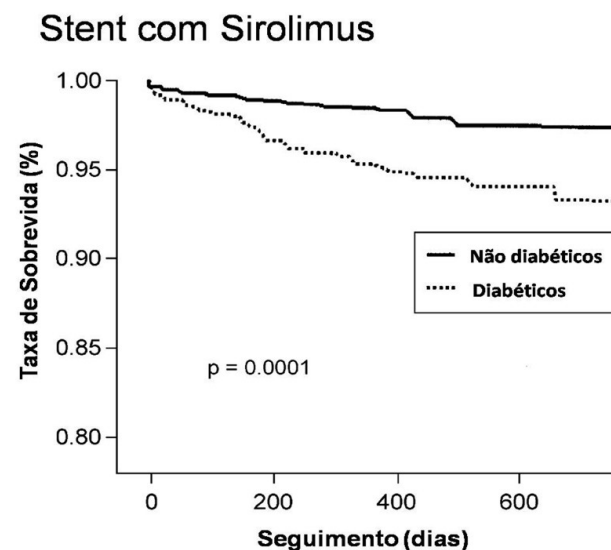


Fig. 1 – Estudo EVASTENT [6]: sobrevida tardia em pacientes diabéticos e não-diabéticos, após implante de stent com sirolimus

Outra revelação importante, mas não surpreendente, surge quando avaliados os desfechos ditos “duros” do implante de stents convencionais versus stents farmacológicos, como na análise conjunta de quatro ensaios randomizados, de pacientes com doença multiarterial [7]. Na população de 428 pacientes diabéticos, a taxa de sobrevida em 4 anos foi significativamente menor nos que receberam stents com sirolimus (87,8%), em comparação aos stents de metal (95,6%). Em outras palavras, a condição de o stent ser farmacológico aumentou em 2,9 a razão de chance de morte por qualquer causa, nos pacientes diabéticos, em decorrência da maior ocorrência de trombose tardia (IC 95%: 1,38-6,10 – Figura 2).

Pacientes Diabéticos

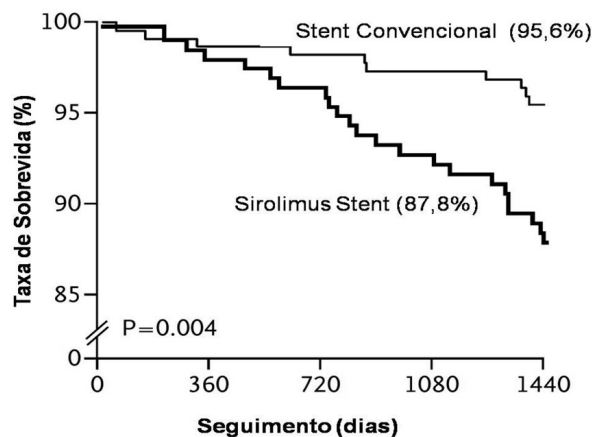


Fig. 2 – Análise da sobrevida tardia de pacientes diabéticos, após implante de stents com sirolimus ou stents convencionais [7]

Por fim, enquanto são aguardados os resultados de novos estudos em andamento, como o EXCEL trial [8], que avalia o desempenho do stent recoberto com everolimus vs. cirurgia de revascularização, em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, a leitura atenta do corpo de evidências já há algum tempo disponível na literatura pode revelar “verdades” que aparentemente só surgem agora, à luz dos achados dos grandes ensaios clínicos multicêntricos.

Como refere a milenar citação inicial “Não há nada de novo sob o sol - nihil novi sub sole”, grande parte

das “novas” evidências no tratamento da cardiopatia isquêmica, em especial as que se referem à controvérsia cirurgia vs. angioplastia, não é propriamente novidade, e sempre esteve ao alcance de nossos olhos; bastava querer enxergá-las.

REFERÊNCIAS

1. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1211585.
2. Taggart D. Surgery is best for most patients, final SYNTAX data confirm. Disponível em: <http://www.theheart.org/article/1466345.do>.
3. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. The ASCERT Study Investigators. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1467-76.
4. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. The Registry of New York State Department of Health. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med.* 2008;358(4):331-41.
5. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1600-6.
6. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, Fauvel JM, Bonnet JL, Marliere S et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(6):501-8.
7. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):989-97.
8. The EXCEL Trial Investigators. Evaluation of Xience Prime™ Everolimus Eluting Stent System (EECSS) or Xience V® EECSS versus coronary artery bypass surgery for effectiveness of left main revascularization. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01205776>.