

STICH Trial, uma Mudança de Paradigma

Desde que me formei cardiologista, aprendi que o paciente coronariano que mais se beneficia da revascularização miocárdica é aquele com disfunção ventricular esquerda. Mas nunca busquei o nível de evidência que suportava este conhecimento, considerava isso uma verdade absoluta e guiei minhas condutas a partir deste paradigma. Eu achava que essa verdade vinha do estudo , que mostrou ser o subgrupo de pacientes com disfunção ventricular esquerda o único com tendência a benefício da cirurgia. Mas nunca parei para perceber que o estudo CASS excluía pacientes com fração de ejeção menor que 35% (grau avançado de disfunção). Ou seja, a idéia de que pacientes com disfunção avançada se beneficiavam da cirurgia era uma extrapolação.

Por vezes ampliamos a validade externa de alguns estudos para além da amostra estudada. Isso pode ser aceitável se for uma decisão cuidadosa e pautada em grande plausibilidade clínica. Por exemplo, o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica (beta-bloqueador, inibidor da enzima de conversão da angiotensina) é uma extrapolação aceitável e plausível de estudos feitos em miocardiopatia não chagásica. Este é um exemplo aceitável devido à extrema plausibilidade a favor do benefício da terapia em chagásicos. Diferentemente, no caso da revascularização também há plausibilidade clínica para que a cirurgia em pacientes com disfunção sistólica avançada não seja benéfica: o elevado risco cirúrgico.

Foi então que em 2002 se iniciou o estudo Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH), um ensaio clínico randomizado para testar a hipótese de que cirurgia traz benefício adicional ao tratamento clínico em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo de grau avançado. Este estudo, financiado pelo National Institute of Health (NIH), randomizou 1.200 pacientes para cirurgia de revascularização associada a tratamento clínico versus tratamento clínico isolado. Nove anos depois de seu início, o resultado desse estudo foi apresentado no congresso do American Heart Association e publicado simultaneamente no New England Journal of Medicine. Ficou demonstrado que a mortalidade geral em seguimento de cinco anos, objetivo primário do estudo, foi semelhante entre os dois grupos. Ou seja, a cirurgia não oferece benefício adicional. Antes de aceitar a veracidade desta informação, temos que fazer nossa análise metodológica. Quando um estudo mostra diferença entre grupos, nos preocupamos com a probabilidade da diferença ser por acaso (erro tipo I). Então verificamos o valor de P, que representa exatamente esta probabilidade. Porém o caso do STICH é diferente. Quando nos deparamos com um estudo “negativo” (ausência de diferença entre grupos), devemos nos questionar se aquele achado representa um erro tipo II. Erro tipo II significa não encontrar uma diferença que na realidade existe; ou como dizem os estatísticos, aceitar uma falsa hipótese nula. Este erro decorre de baixo poder estatístico. Portanto, sempre que temos um estudo negativo, devemos ler na metodologia do trabalho se o poder estatístico foi adequado. Para se considerar adequado, o poder estatístico deve ser de pelo menos 80%, resultando em probabilidade do erro tipo II (100% - poder) menor que 20%. Em ciência, 20% é a máxima probabilidade aceitável do erro tipo II.

Os autores calcularam que precisariam de 400 mortes para ter um poder estatístico de 90% na detecção de uma diferença relativa de 25% na mortalidade entre os grupos. Olhando os resultados do estudo, percebemos que houve 462 mortes no seguimento de cinco anos, portanto o poder estatístico foi maior que 90%. Se o poder é maior que 90%, consideramos que a probabilidade do erro tipo II é menor que 10%. Desta forma, podemos aceitar o resultado, pois há baixa probabilidade deste tipo de erro.

Outros critérios reafirmam a veracidade da informação: mortalidade foi o desfecho pré-estabelecido como primário, a randomização resultou em dois grupos homogêneos (ausência de variáveis de confusão), a análise foi por intenção de tratar (ausência de viés na análise de dados), não houve cross-over excessivo que invalidasse a análise dos resultados, os cirurgiões foram de boa qualidade (ausência de viés de aplicação da técnica de tratamento), o estudo não foi truncado. Enfim, esta pode ser considerada uma evidência de boa qualidade.

Como usualmente ocorre em estudos negativos que vão de encontro à expectativa de nossa mente cartesiana (ou aos conflitos de interesse), logo surgirão críticas tentando invalidar a veracidade do STICH Trial. Perceberemos que algumas destas críticas serão infundadas, outras um pouco mais sérias, porém insuficientes para invalidar a informação científica aqui discutida. Grande esforço foi aplicado para nos oferecer a informação científica que precisávamos, 1.200 pacientes foram voluntários, nove anos de estudo, milhões de dólares, várias cabeças pensantes. Tudo isso para a evidência ser rejeitada? Não, temos que valorizar o que há de bom, mesmo que a informação vá de encontro com nossas crenças iniciais.

Mas porque a cirurgia não reduziu mortalidade? A análise de curvas de sobrevida nos fornece vários insights sobre como as coisas acontecem. Estes tipos de gráficos parecem mágicos em retratar fenômenos ao longo do tempo, temos que prestar muita atenção neles. Percebemos na curva de sobrevida que no primeiro ano o grupo cirúrgico tem maior tendência a morrer e só a partir do terceiro ano que a cirurgia começa a proteger os pacientes. De uma forma prática: no início a cirurgia causa mais óbito, porém quem não morre irá desfrutar de benefício no futuro, após vários anos. Dentre os que morrem, os pacientes do grupo cirúrgico morrem antes, pois o mecanismo de sua morte é a cirurgia propriamente dita. Se o poder estatístico fosse ainda maior ou o seguimento fosse de 10 anos, poder-se-ia encontrar uma pequena redução na frequência de morte no grupo cirúrgico, mas esse raciocínio de temporalidade faz com que esse benefício modesto não compense (se existir). Tempo de vida é um parâmetro importante.

É importante salientar que o resultado do STICH não se aplica a qualquer paciente com disfunção sistólica avançada do ventrículo esquerdo. Indivíduos com angina de difícil controle (classe canadense III ou IV), lesão de tronco de coronária esquerda ou até mesmo com insuficiência cardíaca refratária devem ser considerados candidatos a algum procedimento de revascularização, devido à plausibilidade extrema do benefício nestes casos. Por este motivo, este tipo de paciente não foi incluído no estudo STICH.

Este estudo foi apresentado no congresso do American Heart Association com um viés de positividade, focado em desfechos secundários. Mas nunca devemos colocar desfechos secundários como hierarquicamente mais importantes do que o desfecho primário, pois os primeiros têm maior probabilidade do erro tipo II. Além disso, não importa ter redução de mortalidade cardiovascular (desfecho secundário, $P = 0,05$) sem redução de mortalidade geral.

O que importa é prevenir morte, independente da causa.

Fica aqui a pergunta. Quantos pacientes de alto risco cirúrgico, com disfunção sistólica avançada tiveram suas cirurgias indicadas com base em um falso paradigma e se prejudicaram com essa conduta? Devemos sempre lembrar que condutas não embasadas em evidências podem ser prejudiciais. Esta evidência não necessariamente proíbe a cirurgia, mas nos dá a possibilidade de decidir com base em indicações mais concretas do que simplesmente na presença de doença coronária com disfunção ventricular avançada. E assim mais um paradigma é derrubado. Muitos paradigmas são derrubados, pois nunca deveriam ter sido criados. Não adianta um porquinho construir uma casa de palha, pois o lobo sopra e derruba com facilidade. Aqui o sopro do lobo é a evidência científica. Na verdade, nunca houve esse paradigma.

Luis Cláudio L. Correia.

1 - Escola Bahiana de Medicina

2 - Hospital São Rafael

Correspondência - Av. Princesa Leopoldina, 19/402 - CEP: 40.150-080
Salvador, BA, Brasil - Tel: 55-71-3263-3584 Fax: 55-71-3263-3584
E-mail: lccorreia@terra.com.br

Referências

1. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68:939-950.
2. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1987;316:1429-1435.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1996;334:1349-1355.
4. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:1607-1616.