

Revascularização Miocárdica em Diabéticos

Pedro José Negreiros de Andrade; Antonio Thomaz de Andrade

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Introdução

Diabetes desencadeia uma série de distúrbios metabólicos que resultam em maior progressão da doença aterosclerótica e associam-se a maior ocorrência de eventos cardíacos. Entre eles se destacariam hiperglicemia, aumento dos triglicerídeos, redução do HDL-colesterol, aumento de produção de endotelina, diminuição da produção de óxido nítrico, maior prevalência de hipertensão arterial, maior prevalência de insuficiência renal, maior proliferação celular na placa aterosclerótica, maior presença de distúrbios da função plaquetária e maior tendência a fenômenos trombóticos¹.

Por todos esses fatores a doença aterosclerótica coronariana em diabéticos é mais extensa, mais difusa, mais progressiva que em não-diabético. Em consequência disso ela associa-se a pior prognóstico. Associa-se também a piores resultados imediatos e tardios após procedimentos de revascularização miocárdica, sejam eles cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) ou intervenção coronariana percutânea (ICP)².

O objetivo da presente revisão foi avaliar os resultados dos principais estudos randomizados que podem auxiliar na escolha do melhor método de revascularização miocárdica em pacientes diabéticos.

Estudos da Era Pré Stent Farmacológico

As evidências contrárias à ICP em diabéticos tem origem na era balão, a partir dos achados ocasionais do estudo BARI³. Seus investigadores avaliaram um subgrupo de 343 diabéticos e encontraram uma mortalidade tardia de 34,5% para a ICP e 19,4% para a CRM (p=0,03). Isto acendeu um sinal vermelho para a angioplastia em multi-arteriais diabéticos. Mas interencionistas questionaram esses resultados, argumentando que com o advento dos stents os resultados da ICP teriam melhorado significativamente.

Contra esse argumento havia o fato dos stents terem demonstrado capacidade de reduzir a reestenose, mas não a mortalidade, quando comparados à angioplastia com o balão. Mas alguns estudos, como o ERACI II⁴, que incluiu quase exclusivamente doentes agudos e o AWESOME⁵, que incluiu apenas doentes de alto risco cirúrgico, mostraram similaridade

de resultados, ou mesmo tendência a superioridade da ICP, quando comparada à CRM em diabéticos. Por outro lado o ARTS I⁶ e o SOS⁷, confirmavam a tendência a melhor resultado com a CRM nesse subgrupo de pacientes, ainda que as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Além disso, revisões sistemáticas e meta-análise de estudos que incluíram estudos da era balão e da era SNF mostraram uma significativa maior mortalidade tardia com a ICP em diabéticos^{8,9}.

Estudo BARI-2 D

O estudo BARI 2-D¹⁰ foi um estudo randomizado, multicêntrico, comparando revascularização miocárdica a tratamento clínico ótimo em pacientes diabéticos. O estudo não foi uma comparação entre ICP e CRM, mas sim entre revascularização miocárdica, por qualquer método, e tratamento clínico. A grande maioria dos 2368 pacientes tinha fração de ejeção preservada, havia predomínio de uni-arteriais e bi-arteriais (apenas 30% eram tri-arteriais) e apenas 13% tinha envolvimento da artéria descendente anterior proximal. Além disso 17% eram assintomáticos, 21,4% não tinha angina (e sim o que foi interpretado como equivalente anginoso), só 8.6% tinham angina Classe III ou IV e só 9.5% apresentavam angina instável. Assemelhavam-se pois aos pacientes do COURAGE¹¹, nos quais não houve benefício da ICP na redução da mortalidade. Os resultados do estudo foram concordantes com inúmeros estudos prévios, que compararam intervenção percutânea com tratamento clínico: não houve diferença na mortalidade em cinco anos (11.7% no grupo terapêutica de revascularização versus 12.2% no grupo terapêutica clínica). Também não houve diferença na incidência conjunta de morte, infarto ou acidente vascular cerebral: 22.8% no grupo revascularização e 24.1% no grupo terapêutica clínica (NS). A ICP não reduziu mortalidade (10.8% versus 10.2%), nem eventos (21.1% versus 23%). Cirurgia também não reduziu mortalidade (23.4% versus 26.4%), embora tenha reduzido eventos (22.4% versus 30.4%), possivelmente por ser indicada para um subgrupo de doentes com lesões mais extensas. A principal conclusão do estudo é que em pacientes diabéticos

Artigo de Revisão

que não preenchem os critérios clássicos de indicação cirúrgica (angina classe IV, ou de difícil controle, tronco, três vasos com má função ventricular e dois ou três vasos com envolvimento proximal da descendente anterior) uma terapêutica clínica inicial seria a conduta mais recomendável.

Estudos da Era Stent Farmacológico

Estudo CARDia e Sub-Grupo de Diabéticos do SYNTAX

O primeiro estudo randomizado desenhado para avaliar diferenças de resultados entre ICP e CRM em diabéticos foi o estudo CÂRDia¹². Este foi um estudo multicêntrico, realizado no Reino Unido, que envolveu 510 diabéticos, 256 dos quais no grupo ICP e 254 pacientes no grupo CRM. Deles 55% eram tri-arteriais, 40,5% eram bi-arteriais e 5,5% apresentavam doença unarterial complexa (lesão ostial ou proximal da artéria descendente anterior). Foram critérios de exclusão: lesão de tronco de coronária esquerda, idade acima de 80 anos, história de revascularização prévia, choque cardiogênico, infarto agudo do miocárdio (IAM) com Supra de ST recente (menos de 6 semanas), fração de ejeção menor que 20% e contraindicação a terapia antiplaquetária. Os desfechos primários foram: mortalidade por qualquer causa, IAM e acidente vascular cerebral (AVC). Necessidade de nova revascularização foi desfecho secundário.

Inicialmente o estudo foi realizado com SNF (31% dos pacientes) sendo que posteriormente passou-se a usar SF. Uma média de 3,6 stents por paciente foi colocada. Em um ano a mortalidade foi idêntica nos dois grupos (3,2% para ICP e 3,2% para CRM). A incidência de AVC foi maior no grupo CRM (2,8 versus 0,4%) e a de IAM maior no grupo ICP (5,7% vs 9,8%), ambas sem significado estatístico. A taxa composta de Morte, IAM e AVC foi de 10,5% nos pacientes submetidos a CRM contra 13% nos pacientes submetidos a ICP ($p=0,39$). As causas combinadas de Morte, IAM, AVC e necessidade de nova revascularização (MACCE) foram 11,3% no grupo da cirurgia e 19,3% no grupo da revascularização percutânea ($p=0,02$). A diferença se deveu fundamentalmente ao menor número de novas revascularizações no grupo CRM. Nesse estudo não temos resultados de mortalidade tardia e, além disso, ele foi subdimensionado para avaliar desfechos como mortalidade e acidente vascular cerebral.

O estudo SYNTAX¹³ foi o primeiro grande estudo multicêntrico, internacional, randomizado, a comparar ICP com SF a CRM. 1800 pacientes com doença coronariana severa (tronco ou triarteriais) foram randomizados para ICP ou CRM. Cirurgia cardíaca concomitante, IAM há menos de uma

semana, assim como revascularização prévia, foram critérios de exclusão. Fração de ejeção diminuída não foi critério de exclusão, ainda que a grande maioria apresentasse fração de ejeção preservada (apenas 2% tinham fração de ejeção abaixo de 30% e a fração de ejeção média foi de 55%). O SYNTAX teve um subgrupo de 452 diabéticos², dos quais 221 foram tratados por cirurgia e 231 por ICP com SF tipo plaquitaxel (Taxus). Os resultados de um ano mostraram que as taxas morte, IAM e AVC foram semelhantes nos dois grupos. Entretanto a incidência total de MACCE foi maior no grupo ICP, devido a uma maior incidência de nova revascularização. Ressalte-se que o subgrupo de diabéticos do SYNTAX não era suficientemente grande para detectar diferenças pequenas na mortalidade, ou na incidência de IAM. Mesmo assim em três anos houve tendência a superioridade da cirurgia, ainda que sem significado estatístico (8,7% versus 13,6%; $p=0,09$).

Estudo FREEDOM

O estudo FREEDOM, recentemente publicado¹⁴ foi o maior e mais bem delineado estudo a comparar ICP a CRM em diabéticos na era SF. Nele 1,900 pacientes adultos com diabetes mellitus e doença coronariana multiarterial (obstrução de pelo menos 70% em dois ou mais vasos, em pelo menos dois territórios coronarianos separados) foram randomizados para tratamento por ICP ou CRM. O estudo envolveu 140 centros internacionais. A indicação de revascularização era baseada em sintomas e/ou evidência de isquemia miocárdica. Entre os critérios de exclusão estavam: insuficiência cardíaca congestiva, obstrução de tronco de coronária esquerda, infarto com menos de 72 horas (com ou sem supra de ST), revascularização miocárdica há menos de 6 meses e AVC há menos de 6 meses ou associado a sequelas. O desfecho primário foi incidência combinada de morte, IAM ou AVC. Os desfechos secundários foram: incidência combinada em um ano de morte, IAM, AVC ou nova revascularização (MACCE) e incidência isolada de cada um dos componentes do desfecho primário em 30 dias pós procedimento e um, dois, três, quatro e cinco anos pós randomização. O custo-efetividade dos procedimentos foi também avaliado. Os pacientes randomizados para ICP receberam apenas um tipo de stent (Sirolimus ou Plaquitaxel) de acordo com a preferência dos seus médicos. A escolha da forma de revascularização miocárdica (com ou sem circulação extracorpórea) foi deixada a critério dos grupos cirúrgicos envolvidos. O uso de condutos arteriais foi fortemente recomendado.

Os resultados publicados correspondem a um acompanhamento mínimo de dois anos e máximo de cinco

anos (média de 3,8 anos). 87% dos pacientes eram tri-arteriais; 93% apresentava envolvimento da artéria descendente anterior; 97% tinham fração de ejeção maior que 40%; o Euroscore médio foi de 2,7; o SYNTAX score médio de 26,7; havia em média 5,7 obstruções a serem cruzadas e foram colocados em média 3,5 stents por paciente no grupo ICP. O desfecho primário em cinco anos foi menor com a CRM (26,7% versus 18,7%; $p < 0,001$), tendo a diferença começado a aparecer a partir de dois anos (Fig.1). Isso se deveu, em grande parte, a uma maior incidência de IAM com a ICP (13,9% versus 6,9%; $p < 0,001$). A diferença entre ICP e CRM na incidência de IAM deveu-se fundamentalmente a infartos sem onda Q. Houve menor incidência AVC com a ICP (2,4% versus 5,2%). A incidência de MACCE em um ano foi maior com a ICP (17% versus 12%; $p = 0,004$). Isso se deveu a uma maior incidência de nova revascularização em um ano no grupo ICP (13% versus 5%; $p < 0,001$). Em 30 dias pós procedimento a incidência de AVC foi maior no grupo CRM (0,3% versus 1,8%; $p = 0,002$). Não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,8% versus 1,7%; $p = 0,12$), nem em um ano (3,4% versus 4,2%; $p = 0,35$), nem em dois anos (6,7 versus 6,3%) A partir daí as curvas de mortalidade começaram a divergir, e ao final de cinco anos ela foi significativamente menor com a CRM (16,3% versus 10,9%; $p = 0,049$). A complexidade da lesão não influenciou nos resultados (risco relativo pra o desfecho primário de 1,14 nos de baixo score de SYNTAX e de 1,46 nos de médio ou alto score) de forma estatisticamente significativa. Os resultados foram favoráveis à CRM em todos os subgrupos analisados. Em relação aos custos, a CRM associou-se a um custo inicial maior, mas a diferença caiu ao longo dos anos, devido à maior

necessidade de novos procedimentos no grupo ICP. Ao final a cirurgia foi considerada custo-efetiva.

Comentários Finais

O estudo FREEDOM, de forma concordante com estudos prévios, mostrou mortalidade igual em um e dois anos entre ICP e CRM e morbidade maior da cirurgia em 30 dias. A partir de dois anos, no entanto, houve superioridade da cirurgia em eventos mais duros (morte e IAM), com progressivo alargamento da diferença à medida que avaliação se tornava mais tardia. Curiosamente esse progressivo alargamento das diferenças, já podia ser observado no estudo SYNTAX¹⁵, que envolveu diabéticos e não diabéticos, principalmente no subgrupo de triarteriais de média e alta complexidade. Em relação ao FREEDOM alguns questionamentos poderiam ser levantados: a) a superioridade da CRM no desfecho IAM deveu-se apenas a infarto sem onda Q (ainda que tenham sido seguidos rigorosamente os critérios da American Heart Association); b) o EUROSCORE dos pacientes foi relativamente baixo (sendo assim a escolha entre CRM e ICP em pacientes de risco cirúrgico muito levado pode continuar a ser individualizada); c) o score de SYNTAX médio foi relativamente alto, com predomínio de pacientes de risco alto ou intermediário; d) os resultados até agora apresentados são referentes a um período mínimo de acompanhamento de dois anos, podendo ainda ser modificados; e) em decorrência dos dois últimos itens as conclusões relativas à inferioridade da ICP no desfecho mortalidade não são definitivas, principalmente no subgrupo de baixo score de SYNTAX; Apesar disso o estudo FREEDOM, corroborado também pelos dados de mortalidade tardia em múltiplos estudos randomizados^{8,9}, envolvendo hoje em torno de 4000 pacientes, elimina definitivamente a controvérsia sobre o melhor método de revascularização: em multi-arteriais diabéticos a cirurgia é o procedimento de revascularização de escolha. Em editorial que comenta o estudo, o professor Mark H Hlatk¹⁶ recomenda que pacientes diabéticos submetidos a cateterismo cardíaco deveriam ser informados dos benefícios potenciais da cirurgia quando comparada à intervenção percutânea, evitando-se a intervenção *ad hoc*. Isso reforça a recomendação das diretrizes europeias de revascularização miocárdica¹⁷, segundo as quais a escolha do melhor procedimento de revascularização (em pacientes não emergenciais) deve ser feita preferencialmente por um Heart Team, contando também com a participação do paciente devidamente informado.

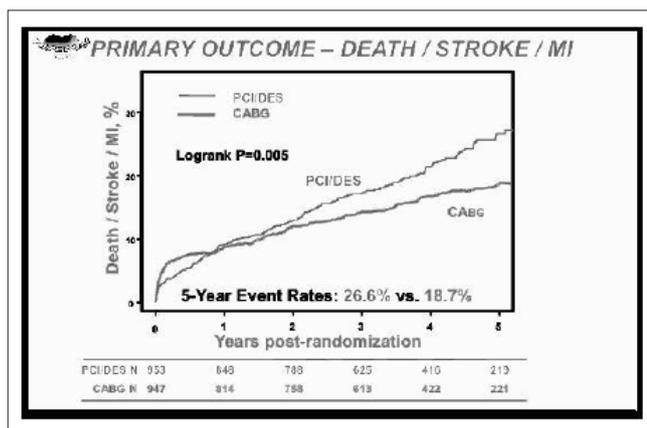


Figura 1 - Gráfico representando as curvas de ocorrência de morte, IAM ou AVC nos dois grupos do estudo FREEDOM.

Artigo de Revisão

Referências

- 1 Lemos Jr H P, Atalah NA, Gomes W J. Drug-eluting stents in diabetes. *São Paulo Med J* 2007;125:259-60.
- 2 Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Teymans YV, Van Nooten G et al. Bypass Versus Drug-eluting stents at three year in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:2140-6.
- 3 Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335:217–225.
- 4 Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia M, Alemparti I, Delacasa F et al. ERACI II Investigators. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:582-8
- 5 Morrison DA, Sedlis SP, Lorin JD, Sacks J, Grover F, Swedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1555-66
- 6 Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bounier HJM, Schomberger JP et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117–1124.
- 7 Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flatherr M, Sigwart U et al. Randomized control trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: Six-year followup from the stent or surgery trial (SoS). *Circulation* 2008; 118: 381-388.
- 8 Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Buersma E, Bonth E, Brooks MM et al. Coronary angioplasty compared with percutaneous coronary interventions for multivessel diseases: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009, 373: 1190-1197
- 9 Andrade PJ, Medeiros, MMC, Andrade AT, Lima AA. Angioplastia versus cirurgia de revascularização miocárdica: revisão de estudos randomizados. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):e60-9.
- 10 The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 2009, 360: 2503– 2515
- 11 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal therapy for stable coronary disease. 2007 *N Eng J Med* 359: 751-753
- 12 Kapur A, Hall RJ, Macik I, Qupesh AC, Butts J, Beider B et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a one year results of the CARDia (coronary artery revascularization in diabetics) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 432-440
- 13 Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
- 14 Farkouh ME, Dornanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M. Strategies for multivessel revascularization in diabetes. *N Eng J Med* 2012 DOI: 10.1056/NEJMe1212278
- 15 Serruys PW. Three years outcomes from a prospective trial of paclitaxel eluting stents in subsets with left main coronary artery disease. [Abstract]. Proceedings of the 22nd Annual Scientific Symposium; 2010 Sep 21-25; Washington, DC, USA. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conference (TCT) 2010. Available from: <<http://www.tctconference.com>>
- 16 Hlatky MA. Compelling evidence for Coronary-Bypass Surgery in Patients with Diabetes. *NEJM* 2012; DOI: 10.1056/NEJMe1212278
- 17 Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(Suppl):S1-S52.