

ARTIGO ORIGINAL

Stents farmacológicos versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Obstrução de Tronco: Meta-Análise de Ensaios Clínicos Aleatorizados

Drug-eluting stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Multivessel Disease and Left Main Obstruction: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Pedro José Negreiros de Andrade,^{1,2} Hermano Alexandre Lima Rocha,^{1,3} João Luiz de Alencar Araripe Falcão,^{1,2} Antonio Thomaz de Andrade,¹ Breno de Alencar Araripe Falcão^{1,4}

Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Messejana,¹ Universidade Federal do Ceará (UFC),² Centro Universitário Christus,³ Universidade Estadual do Ceará (UECE),⁴ Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Fundamento: A escolha entre intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) continua controversa.

Objetivo: Realizar uma meta-análise dos estudos randomizados que compararam stents farmacológicos (SF) a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em multiarteriais ou obstrução de tronco de coronária esquerda.

Método: Bases de dados eletrônicas foram pesquisadas sistematicamente com objetivo de avaliar resultados de estudos aleatorizados que compararam ICP com uso de SF a CRM em multiarteriais e obstrução de tronco de coronária esquerda. Dez estudos foram identificados.

Resultados: Na agregação de resultados (n = 9268) a mortalidade em 30 dias e a incidência de acidente vascular encefálico (AVE) favoreceram a ICP (0,8% versus 1,5%, p = 0,005; 0,4% versus 1,5%, p < 0,0001). Não houve diferença na mortalidade em um ano (3,4% versus 3,5%, p = 0,50). A mortalidade tardia favoreceu a CRM (10,1% versus 8,5%, p = 0,01). Em diabéticos de quatro estudos (n = 3830); a mortalidade tardia favoreceu a CRM (12,5% versus 9,7% p < 0,0001). Em seis estudos de obstrução de tronco (n = 4700) a incidência de AVE favoreceu a ICP (0,3% versus 1,5%; p < 0,001); não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,8% versus 1,3%, p = 0,15), na mortalidade em um ano nem na mortalidade tardia (8,1% versus 8,1%). Escore de SYNTAX elevado e diabetes foram os subgrupos que influenciaram mais fortemente de forma adversa os resultados da ICP.

Conclusão: CRM foi superior a ICP na mortalidade tardia e inferior na mortalidade em 30 dias e na incidência de AVE. Diabetes e escore de SYNTAX impactaram fortemente nos resultados. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)152-162)

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica; Stents Farmacológicos; Ensaios Clínicos Aleatórios como Assunto; Metanálise.

Abstract

Background: The choice between percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) remains controversial.

Objective: To conduct a meta-analysis of randomized studies comparing drug-eluting stents (DES) and CABG in multivessel disease or obstruction of the left main coronary artery.

Method: Electronic databases were searched systematically to evaluate results of randomized trials comparing PCI with DES versus CABG in multivessel disease and obstruction of the left main coronary artery. Ten studies were identified.

Results: In the aggregated results (n = 9268), mortality at 30 days and incidence of stroke favored PCI (0.8% versus 1.5%, p = 0.005; 0.4% versus 1.5%, p < 0.0001, respectively). There was no difference in mortality at 1 year (3.4% versus 3.5%, p = 0.50). The late mortality favored CABG (10.1% versus 8.5%, p = 0.01). In patients with diabetes derived from four studies (n = 3830), late mortality favored CABG (12.5% versus 9.7%, p < 0.0001). In six studies of left main coronary artery obstruction (n = 4700), the incidence of stroke favored PCI (0.3% versus 1.5%, p < 0.001) and there was no difference in mortality at 30 days (0.8% versus 1.3%, p = 0.15), mortality at 1 year, or late mortality (8.1% versus 8.1%). The subgroups with high SYNTAX score and diabetes were those influencing most strongly and adversely the PCI results.

Conclusion: When compared with PCI, CABG was superior in regards to late mortality and inferior in regards to 30-day mortality and incidence of stroke. Diabetes and SYNTAX score strongly impacted the results. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)152-162)

Keywords: Myocardial Revascularization; Drug Eluting Stents; Randomized Controlled Trials as Topic; Meta-Analysis.

Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>

Correspondência: Pedro José Negreiros de Andrade

Rua Francisco Holanda, 992, Ap.: 1101. CEP: 60130-040, Dionísio Torres, Fortaleza, CE – Brasil.

E-mail: pedroneg@gmail.com, PEDRONEG@gmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20180005

Artigo recebido em 13/02/2017; revisado em 25/05/2017; aceito em 11/07/2017

Introdução

Intervenção coronária percutânea (ICP ou angioplastia) e cirurgia de revascularização miocárdica (cirurgia ou CRM) são alternativas bem aceitas, seguras e efetivas de tratamento da insuficiência coronariana. Grande número de ensaios clínicos aleatorizados foi publicado comparando os dois procedimentos.¹⁻¹² À luz desses estudos parece haver ligeira superioridade da cirurgia sobre a ICP na capacidade de reduzir sintomas anginosos e significativa diferença na capacidade de evitar novos procedimentos de revascularização. Tais estudos são geralmente subdimensionados para avaliar desfechos como morte, acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM). O objetivo do presente trabalho foi realizar uma meta análise dos ensaios clínicos aleatorizados que compararam ICP a CRM em multiarteriais e em obstrução de tronco de coronária esquerda na era stent farmacológico com ênfase em mortalidade e AVE.

Métodos

Foram pesquisados nas bases de dados *MEDLINE*, *Cochrane Library* e em referências bibliográficas de trabalhos de revisão sobre o assunto estudos aleatorizados comparando ICP com stents farmacológicos a CRM em multiarteriais e/ou obstrução de tronco de coronária esquerda que tivessem sido publicados no período entre janeiro de 2002 e novembro de 2016. Janeiro de 2002 foi escolhido como período inicial devido a stents farmacológicos terem começado a se estabelecer como método terapêutico a partir dessa data. Os critérios para o ensaio clínico entrar na revisão foram: ele deveria ser aleatorizado, deveria comparar cirurgia a angioplastia coronariana, ter utilizado *stents farmacológicos*, ter envolvido exclusivamente multiarteriais ou obstrução de tronco, ter seguimento de pelo menos um ano e ter sido publicado em revistas internacionais com impacto superior a 2,0. Na busca foram utilizados os seguintes termos: *coronary artery bypass surgery*, *coronary stents* e *randomized controlled trials*. Estudos que usaram apenas balão apenas balão ou exclusivamente stents não farmacológicos, ou que avaliaram predominantemente uni-arteriais não foram considerados. Estudos que utilizaram stents farmacológicos e não farmacológicos^{1,4} foram aceitos como estudos da era stent farmacológico. Trabalhos resultantes de estudos observacionais (registros) ou publicados apenas em anais de Congressos não foram considerados.

Foram identificados 10 estudos randomizados que satisfaziam as exigências: LE MANS,¹ SYNTAX,^{2,3} CÁRDIA,⁴ Boldriot et al.,⁵ PRECOMBAT,⁶ Va-Cards,⁷ FREEDOM,⁸ BEST,⁹ NOBLE¹⁰ e EXCEL.¹¹

Os principais desfechos de interesse foram mortalidade e AVE. Não foi avaliada a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) porque sua definição variou amplamente nos estudos, nem de nova revascularização, por ser evidente a superioridade da cirurgia neste desfecho. A mortalidade foi dividida em mortalidade precoce, mortalidade em um ano e mortalidade tardia. A mortalidade precoce foi definida como a que ocorreu até 30 dias após o procedimento, incluindo as mortes ocorridas depois da randomização mas, antes do procedimento. Ela foi obtida em 7 estudos. Em três estudos não foi possível obter essa informação.^{2,4,7} A mortalidade em um ano foi definida como a que ocorreu até um ano pós-procedimento, incluindo a mortalidade precoce. Ela foi obtida em 9 estudos. Em um não foi possível obter essa informação.⁹ A mortalidade tardia foi definida como a registrada ao fim do seguimento, depois de um acompanhamento de pelo menos três anos. Ela foi obtida em 8 estudos. Em seis estudos o acompanhamento foi de cinco anos, em um de três anos² e em um de dez anos.¹ Em dois estudos não foi possível obter essa informação.^{5,7} Para a incidência de AVE foram considerados os ocorridos até um ano pós-procedimento. Em oito estudos foram obtidos os resultados até 30 dias e em um² os de até um ano. Em um não foi possível obter essa informação.⁹ Foram avaliados separadamente os resultados de estudos de tronco de coronária esquerda e a mortalidade tardia no subgrupo de diabéticos. Foi feita também análise de eventos adversos combinados maiores (MACCE) e realizada análise para as variáveis idade, sexo, presença de diabetes, escore SYNTAX e fração de ejeção comprometida em subgrupos a partir de dados publicados em cinco ensaios^{2,4,6,8,9}. Em dois deles,^{6,9} os eventos adversos combinados foram morte, IAM e nova revascularização e nos demais morte, IAM e AVE.

Na agregação de resultados de mortalidade e AVE, assim como de MACCE em subgrupos sempre que possível foram considerados o número absoluto de eventos e de pacientes acompanhados. Caso contrário, percentuais foram transformados em números absolutos.

Análise estatística

Foram medidos o risco relativo e a diferença de risco no agrupamento de resultados de cada um dos desfechos. Para avaliação do significado estatístico das diferenças entre o grupo stent farmacológico e o

grupo cirurgia foi realizada meta-análise pelo método de Mantel-Haenszel, com modelo de efeitos fixos. Foram calculadas a heterogeneidade dos estudos através do teste Q de Cochran e a significância da medida de efeito meta-analítico através do teste Z. As diferenças entre os resultados do grupo stent e do grupo CRM foram consideradas significativas se $p < 0,05$.

As análises estatísticas foram feitas através do programa Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Para a representação da heterogeneidade dos estudos foram construídos gráficos tipo *Forest Plot*. Na construção desses gráficos foi utilizada a diferença de risco por ser um índice mais estável. Não foram utilizadas a razão de chances nem o risco relativo devido a existência de alguns ensaios clínicos com número de eventos zero ou próximo de zero.

Resultados

Características dos estudos são mostradas na tabela 1

Os estudos envolveram um total de 9268 pacientes, 4642 no grupo stent e 4626 no grupo CRM. A média de idade foi de 64 anos; 75% eram do sexo masculino; 51% eram diabéticos; 24% eram tabagistas; 64% hipertensos; 31%

apresentavam angina instável; a fração de ejeção média (reportada em sete estudos) foi de 59%; o Euroscore médio (reportado em cinco estudos) foi de 2,9; o SYNTAX escore médio (reportado em sete estudos) foi 26. No que toca ao número de vasos comprometidos cerca de 7% eram bi arteriais apenas, 43% eram tri arteriais apenas e 50 % tinham obstrução de tronco de coronária esquerda, associado ou não a doença de outros vasos. Algumas características dos estudos merecem destaque: o LE MANS,¹ utilizou stents farmacológicos e não farmacológicos, reservando os stents farmacológicos para tronco < 3.8 mm; o CARDia⁴ usou inicialmente stents não farmacológicos e avaliou apenas diabéticos multia arteriais. O SINTAX² avaliou tronco e multia arteriais e usou stents farmacológicos de primeira geração (Taxus); o FREEDOM⁸ e o VaCards⁷ avaliaram exclusivamente diabéticos multia arteriais; o BEST⁹ avaliou multia arteriais e usou apenas stents farmacológicos do tipo everolimus. O estudo de Boldriot et al.,⁵ avaliou tronco e usou apenas Stents Sirolimus. O EXCEL¹¹ avaliou tronco e usou apenas stents farmacológicos do tipo everolimus; o NOBLE¹⁰ avaliou tronco e usou na maioria dos casos stents do tipo Biolimus.

Desfechos

Os desfechos estão sintetizados nas figuras 1 a 6. Na incidência de AVE até um ano a heterogeneidade foi baixa ($I^2 = 0$). Os resultados favoreceram a ICP (0,4%

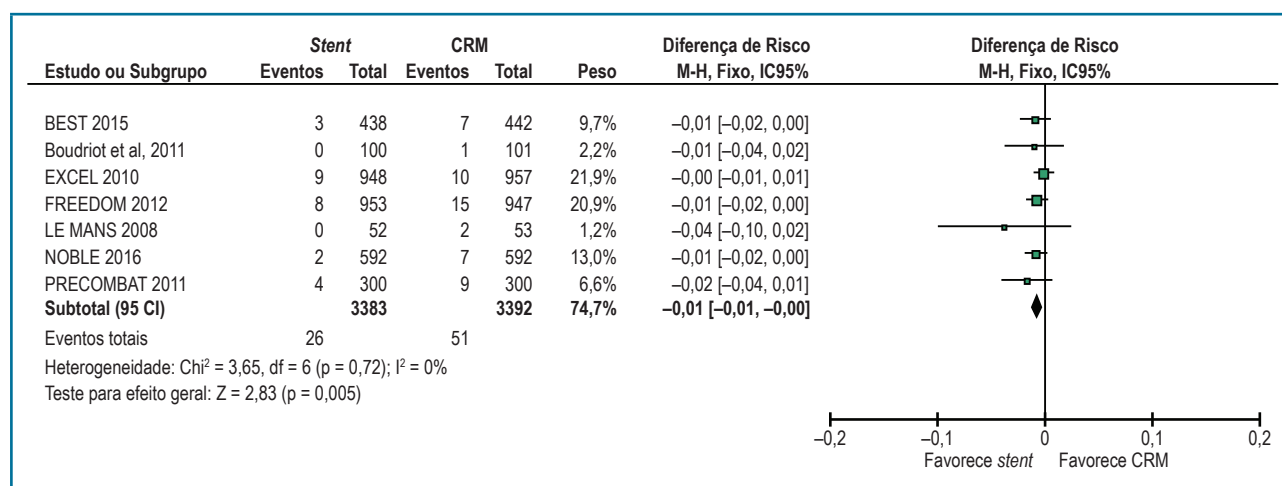
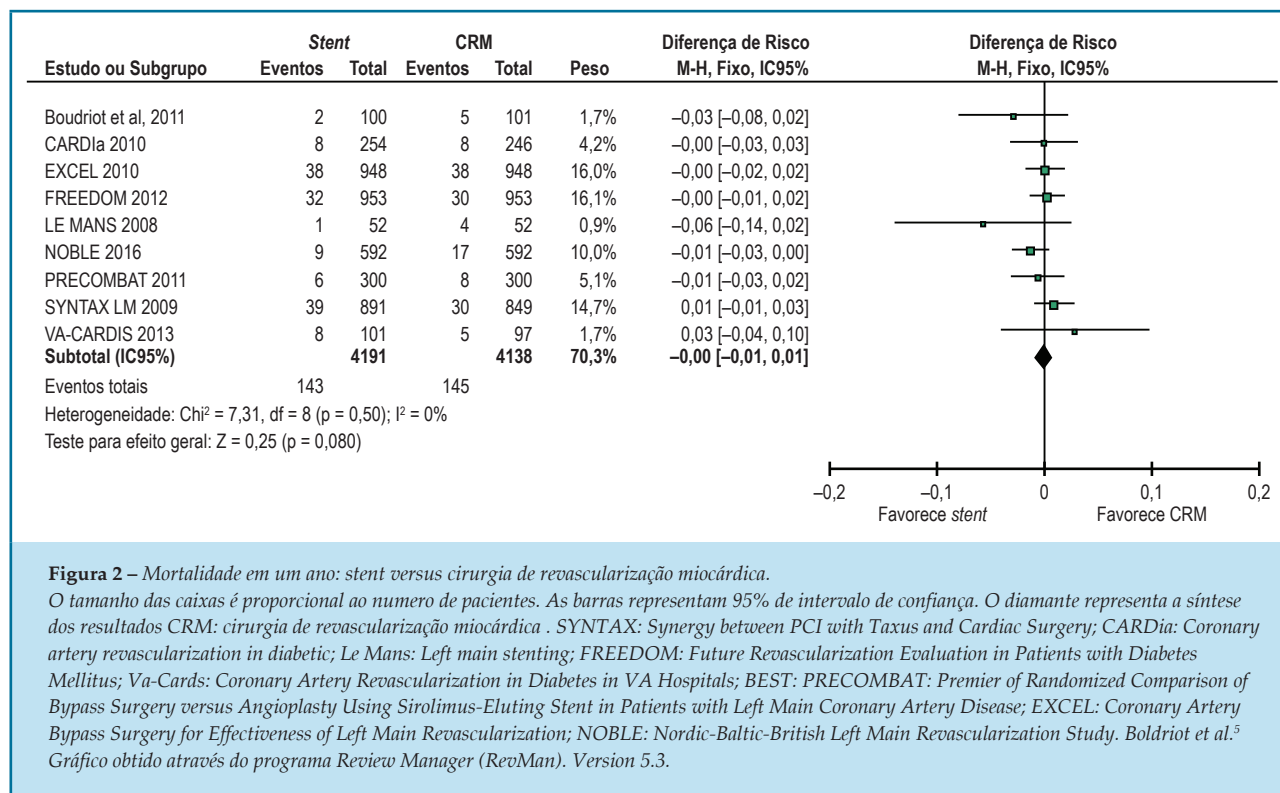


Figura 1 – Mortalidade em 30 dias: Stent versus cirurgia de revascularização miocárdica.

O tamanho dos quadrados é proporcional ao número de pacientes. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. Le Mans: Left main stenting; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Fonte: Boldriot et al.⁵ Gráfico obtido através do programa Review Manager (RevMan). Version 5.3.



versus 1,5%, $p < 0,00001$); Na mortalidade em 30 dias os estudos mostraram baixa heterogeneidade ($I^2 = 0$) e favoreceram o grupo stent (0,8% versus 1,5%, $p = 0,005$). Na mortalidade até um ano os estudos apresentaram baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e não mostraram diferença entre os grupos (3,4% versus 3,5%, $p = 0,50$). Na mortalidade tardia os estudos mostraram baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e favoreceram a CRM (10,1% versus 8,5%, $p = 0,01$). Ao excluir os pacientes diabéticos de quatro estudos (SYNTAX,² FREEDOM,⁸ BEST⁹ e Cardia⁴) as diferenças na mortalidade tardia tenderam a desaparecer (8,5% versus 8,1%, $p = 0,6$).

Nos seis estudos que avaliaram obstrução de tronco (LE MANS,¹ SYNTAX LEFT MAIN,¹² PRECOMBAT,⁶ EXCEL,¹¹ NOBLE¹⁰ e o estudo de Boldriot et al.⁵), totalizando 4700 pacientes, não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,8% versus 1,4%, $p = 0,15$), um ano (3% versus 3,7%, $p = 0,18$), ou na mortalidade tardia (8,1% versus 8,1%). Houve diferença significativa favorável ao grupo stent na incidência de AVE (0,3% versus 1,5%, $p < 0,0001$).

Quatro estudos reportaram a mortalidade tardia em diabéticos (SYNTAX,³ Cardia,⁴ FREEDOM⁸ e BEST⁹). No agrupamento de resultados ($n = 3223$) a mortalidade até cinco anos foi de 12,5% no grupo stent versus 9,7% no grupo cirurgia ($p < 0,0001$).

Cinco estudos forneceram os resultados da incidência tardia de eventos adversos combinados (MACCE) em subgrupos, os quais estão representados na figura 7. O agrupamento dos resultados de MACCE desses subgrupos (Figura 7) mostra que o escore de SYNTAX no tercil superior e a condição de diabético influíram fortemente de maneira negativa nos resultados da ICP. Em pacientes no tercil inferior do SYNTAX e em não diabéticos não houve diferença significativa em termos de MACCE entre o grupo CRM e o grupo ICP. A condição de idoso e o sexo feminino contribuíram em menor grau para a diferença de resultados. Fração de ejeção de menos de 50% não contribuiu de forma significativa para a diferença de resultados.

Discussão

Várias revisões sistemáticas, estudos colaborativos e meta-análises¹³⁻¹⁸ foram publicados comparando ICP com CRM. Os mais importantes incluíram estudos da era balão e da era stent não farmacológico ou deixaram de fora importantes estudos recentes.¹⁴⁻¹⁶ O principal diferencial da presente meta-análise é o grande número de estudos e pacientes avaliados, o seu caráter atualizado e o fato de ter incluído exclusivamente ensaios clínicos da era stent farmacológico.

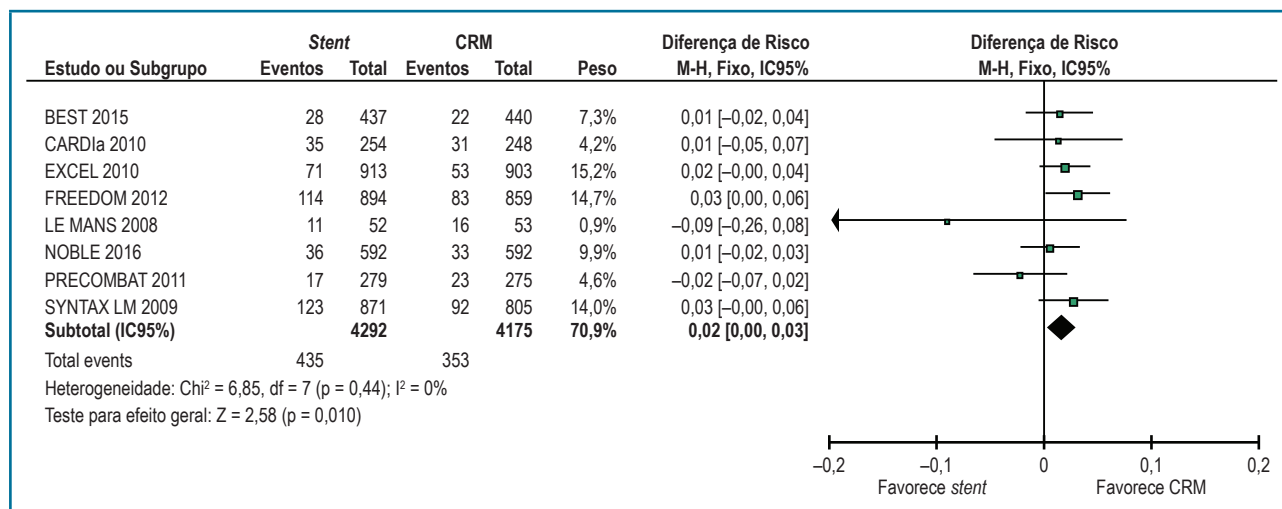


Figura 3 – Mortalidade tardia: Stent versus cirurgia de revascularização miocárdica.

O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; Le Mans: Left main stenting; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Boldriot et al.⁵ Gráfico obtido através do programa Review Manager (RevMan). Version 5.3.

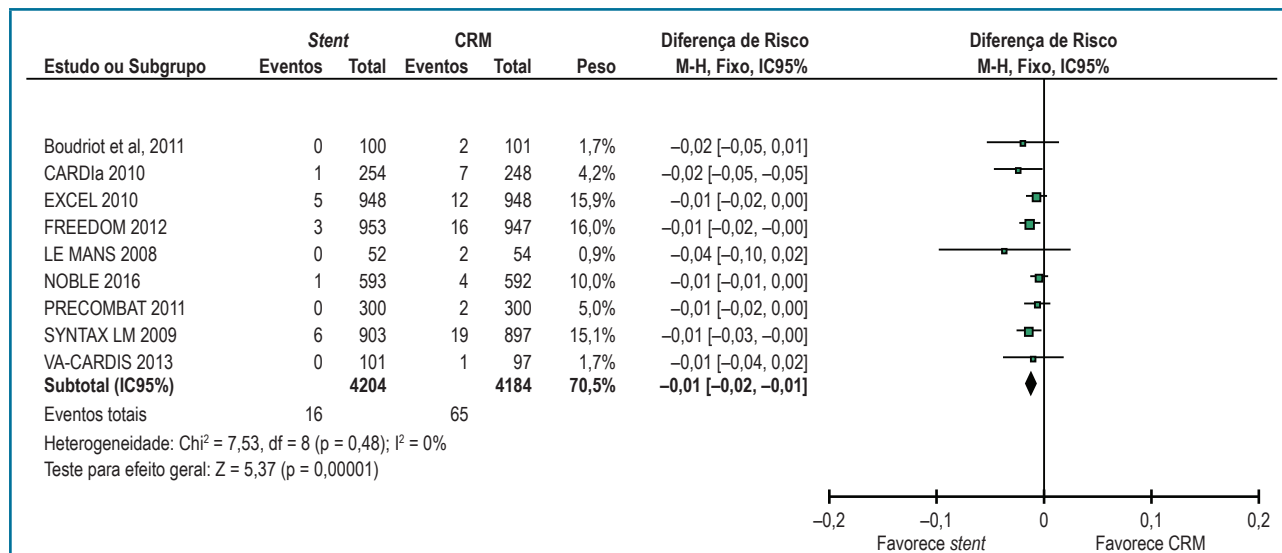


Figura 4 – Acidente vascular encefálico: stent versus cirurgia de revascularização miocárdica.

O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; Le Mans: Left main stenting; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Boldriot et al.⁵ Gráfico obtido através do programa Review Manager (RevMan). Version 5.3.

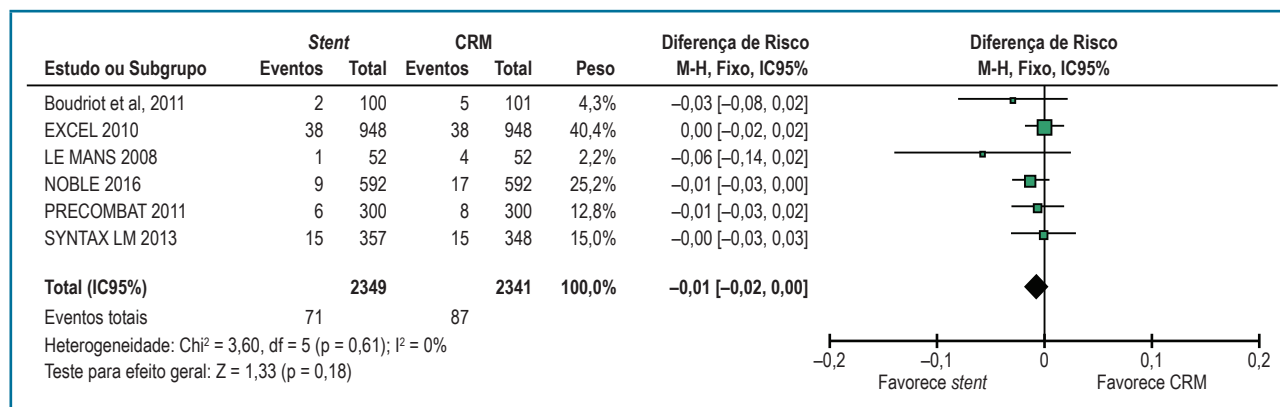


Figura 5 – Estudos de tronco de coronária esquerda. Mortalidade em um ano: stent versus cirurgia de revascularização miocárdica. O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. Le Mans: Left main stenting trial; SYNTAX LM: subgrupo de tronco do SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery); PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Boldriot et al.⁵ Gráfico obtido através do programa Review Manager (RevMan). Version 5.3.

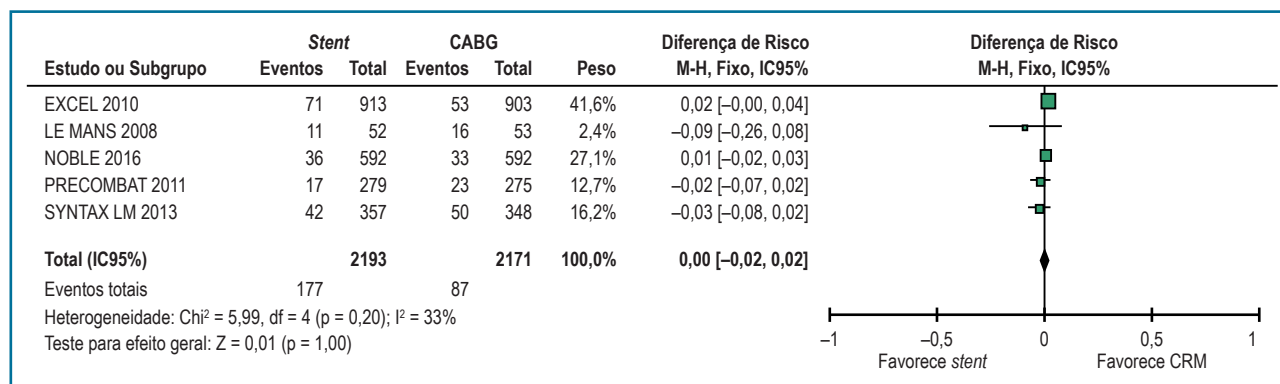


Figura 6 – Estudos de tronco de coronária esquerda. Mortalidade tardia: stent versus cirurgia de revascularização miocárdica. O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. Le Mans: Left main stenting trial; SYNTAX LM: subgrupo de tronco do SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery); PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Boldriot et al.⁵ Gráfico obtido através do programa Review Manager (RevMan).

Na avaliação dos resultados é importante destacar a superioridade da ICP na mortalidade em 30 dias. Isso está em consonância com revisão sistemática prévia¹⁷ e com o registro de Nova York.¹⁹ Obviamente a diferença não se aplica aos pacientes com lesões de alta complexidade angiográfica como pode ser percebido na análise de curvas de sobrevida da agregação de resultados do SYNTAX LM e do PRECOMBAT.²⁰ A maior incidência de AVE no grupo cirúrgico já havia sido sugerida em revisões sistemáticas prévias.^{14,17} À luz dos dados aqui apresentados ela é indiscutível. Ressalte-se que podemos notar uma redução da incidência de AVE em estudos

mais recentes, refletindo o maior cuidado atual dos cirurgiões na manipulação da aorta. A similaridade de resultados na mortalidade até um ano está de acordo com revisão sistemática prévia, que incluiu estudos da era pré stent farmacológico.¹⁷ A diferença favorável à cirurgia na mortalidade tardia está de acordo com outra meta-análise¹⁶ e também com estudo colaborativo recentemente publicado.²¹ Deve ser ressaltado que a diferença encontrada deveu-se ao grande número de diabéticos nos estudos da era SF, desaparecendo na agregação de resultados quando esses foram excluídos. Esses dados confirmam o do estudo colaborativo de

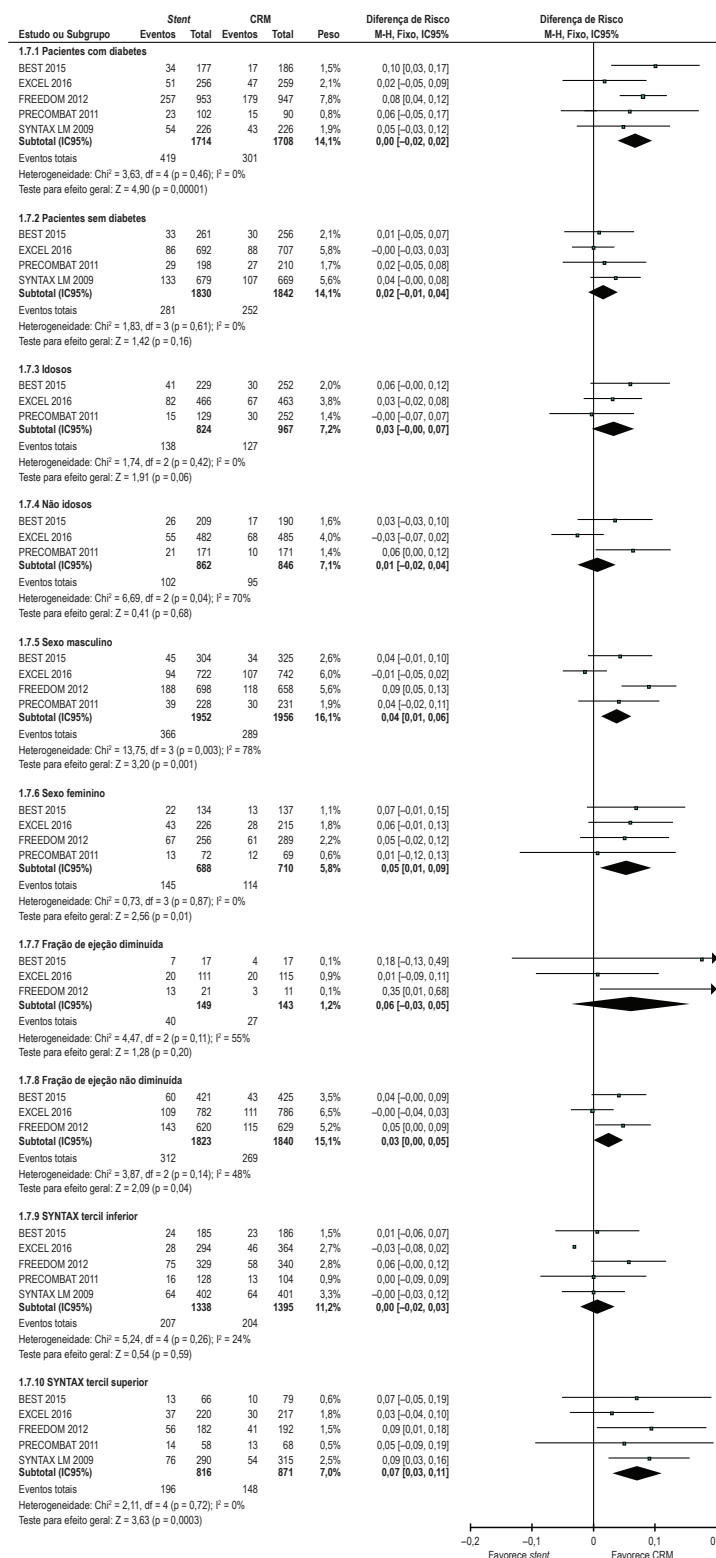


Figura 7 – Resultados MACCE em subgrupos de cinco estudos.

O tamanho de cada caixa é proporcional ao número de pacientes do subgrupo. A barra é igual ao intervalo de confiança. Os diamantes representam a síntese dos resultados. No SYNTAX, FREEDOM E EXCEL os eventos combinados foram morte, IAM e AVE. Nos demais morte, IAM e nova revascularização. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; Gráfico obtido através do programa Review Manager (RevMan). Version 5.3.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos aleatorizados que compararam ICP a CRM na era stent farmacológico

Estudo	Origem	Ano de publicação	Número de pacientes	Extensão da doença	Diabéticos%	Angina instável%	Fração de ejeção média%	Tipo de stent	Seguimento Máximo
LEMANS ¹	Polónia	2008	105	Tronco de CE	25	32	53 ± 11	SNFe SF	10
SYNTAX ²	Internacional	2009	1800	Tronco de CE e doença de 3 vasos.	35	28	ND ‡	SF	5
CARDia ⁴	Reino Unido	2010	510	Doença de 2 e 3 vasos	100	22	59 ± 14	SNF e SF	5
Boudriot et al. ⁵	Alemanha	2011	201	Tronco de CE	30	ND	ND	SF	1
PRECOMBAT ⁶	Coréia	2011	600	Tronco de CE	42	45	60 ± 9	SF	5
FREEDOM ⁸	Internacional	2012	1900	Doença de 2 e 3 vasos	100	30	65 ± 12	SF	5
Va-Cards ⁷	EEUU	2013	198	Doença de 2 e 3 vasos	100	ND	ND†	SF	2
BEST ⁹	Coréia	2015	880	Doença de 2 e 3 vasos	45	42	59 ± 9	SF	5
EXCEL ¹¹	Internacional	2016	1905	Tronco de CE	25	37	57 ± 10	SF	3
NOBLE ¹⁰	Europa	2016	982	Tronco de CE	18	18	60 ± 10	SF	5

SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; Le Mans: Left main stenting; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Boldriot: trabalho de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. SF: stent farmacológico. SNF: stent não farmacológico. CE: coronária esquerda. EEUU: Estados Unidos. †: 37% with ejection fraction < 55%. ‡: 3% with ejection fraction < 30%.

Hlatki et al.,¹⁵ que demonstrou mortalidade global em cinco anos menor com a cirurgia mas ausência de diferença em pacientes não diabéticos. Ressalte-se que o estudo de Hlatki et al.,¹⁵ incluiu ensaios da era balão e nele predominavam os bi arteriais enquanto na presente revisão predomina a doença tri arterial e a obstrução de tronco de coronária esquerda.

Em relação aos resultados em obstrução de tronco de coronária é importante lembrar que esse grupo de pacientes constituiu durante muito tempo um território proibido para a angioplastia. O LEMANS foi primeiro estudo aleatorizado a tentar comparar stent a cirurgia em obstrução de tronco, com resultados semelhantes ou mesmo superiores com a ICP. Mas era um pequeno estudo (105 pacientes) tendo sido criticado por ter não ter usado mamaria em aproximadamente 25% dos casos. Depois vieram os

resultados do subgrupo de tronco do SYNTAX¹² e os do estudo de Boldriot et al.,⁵ e do PRECOMBAT que levaram a melhora das indicações de ICP em obstrução de tronco. Mesmo assim nas diretrizes norte-americanas ela evoluiu apenas para indicação IIA nos com baixo escore de SYNTAX e IIB nos com escore de SYNTAX intermediário.¹⁸ Ressalte-se ainda que tais indicações são restritas a pacientes de elevado risco cirúrgico. No presente estudo, em que agrupamos resultados de seis estudos, com 4700 pacientes, os resultados da ICP com stent farmacológico foram iguais, ou mesmo superiores aos da CRM. À luz deles e dos recentes resultados do NOBLE e do EXCEL, acreditamos que as diretrizes norte-americanas e brasileiras^{22,23} poderão brevemente serem modificadas, melhorando a classificação da ICP com stent farmacológico, principalmente em obstrução de tronco.

Em relação aos resultados em diabéticos é importante lembrar que as evidências contrárias à ICP em diabéticos tem origem na era balão, a partir dos achados ocasionais do estudo BARI. Seus investigadores avaliaram um subgrupo de 343 diabéticos e encontraram uma mortalidade tardia de 34,5% para a ICP com balão e 19,4% para a cirurgia ($p = 0,03$). Na era stent convencionais estudos como o SOS e o ARTS confirmaram uma tendência a maior mortalidade da intervenção percutânea em diabéticos, ainda que não tenham atingido significância estatística. A partir daí presença de diabetes passou a ser critério para indicação preferencial da cirurgia como método de revascularização miocárdica. Havia a hipótese de que stents farmacológicos viriam eliminar as diferenças de mortalidade encontradas nesses estudos. Os resultados aqui apresentados demonstram que a diferença em mortalidade entre ICP e cirurgia em diabéticos persiste na era Stent farmacológico. Nota-se no entanto, uma redução da diferença de risco em relação a estudos mais antigos (3,5% de diferença de risco em contraposição a 7,3% no estudo de Hlatki e 15,1% no BARI). A hipótese de que não seja o distúrbio metabólico em si, mas a complexidade das lesões o fator que leva à maior mortalidade da angioplastia em diabéticos merece ser levantada. Essa dúvida talvez possa ser esclarecida por uma meta-análise de dados individuais dos pacientes envolvendo grande número de estudos. Nesse sentido, estudo colaborativo recente que agrupou os resultados de três estudos (SYNTAX, BEST e PRECOMBAT) corrobora essa hipótese.²⁴

Os resultados de MACCE em subgrupos (Figura 7) no presente estudo demonstram que o escore de SYNTAX no tercil superior influenciou fortemente de maneira negativa os resultados da ICP, da mesma maneira que presença de diabetes. A condição de idoso e o sexo feminino influenciaram de forma menor nos resultados; fração de ejeção < 50% não influenciou negativamente nos resultados da ICP, mas fração de ejeção menor que 35% teve um impacto maior, ainda que sem significância estatística. Esses resultados estão de acordo com os do estudo colaborativo de Cavalcante et al.²⁰ Nele, ao agregar os resultados do SYNTAX LEFT MAIN e do PRECOMBAT para eventos adversos compostos (morte, AVE, IAM e nova revascularização) escore de SYNTAX elevado teve papel importante assim como diabetes. Sexo feminino, condição de idoso, fração de ejeção < 50% e insuficiência renal não afetaram negativamente os resultados comparativos da ICP. Esse mesmo estudo mostrou que os subgrupos que mais significativamente afetaram os resultados de mortalidade da ICP em

obstrução de tronco foram a associação com doença de dois ou três vasos e o escore de SYNTAX > 32. Diabetes teve um papel menos importante, possivelmente relacionado ao fato de terem sido avaliados exclusivamente pacientes com obstrução de tronco.

Limitações do estudo

Esse estudo apresenta importantes limitações. É uma meta-análise de dados publicados e não de dados individuais de pacientes. Sendo assim não foi possível analisar resultados de mortalidade em subgrupos, com exceção de diabéticos e fomos obrigados a transformar percentuais em números absolutos, o que pode merecer críticas. Além disso, os resultados aplicam-se apenas a pacientes em que a revascularização possa ser feita por ambos os métodos, sem elevado risco cirúrgico, sem história de revascularização cirúrgica prévia e com os procedimentos realizados em instituições de excelência.

Conclusão

Na agregação de resultados de estudos aleatorizados envolvendo multiarteriais ou obstrução de tronco de coronária esquerda, ICP usando SF mostrou uma menor incidência de AVE, uma menor mortalidade em 30 dias e uma maior mortalidade tardia quando comparada a CRM. Não houve diferença de mortalidade precoce, intermediária ou tardia no subgrupo de obstrução de tronco, mas houve diferença na incidência de AVE favorável à ICP. A presença de diabetes e o alto escore de SYNTAX foram os fatores que mais fortemente impactaram negativamente nos resultados da ICP em termos de desfechos adversos compostos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Andrade PJN. Obtenção de dados: Andrade PJN, Falcão JLAA, Andrade AT, Falcão BAA. Análise e interpretação dos dados: Andrade PJN, Rocha HAL, Falcão JLAA, Andrade AT. Análise estatística: Rocha HAL. Redação do manuscrito: Andrade PJN, Rocha HAL, Falcão JLAA, Falcão BAA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Andrade PJN, Falcão BAA. Supervisão / como investigador principal: Andrade PJN.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przrya E, Szkiobka, Debwski M, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting. Comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):538-45. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.054.
- 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. doi: 10.1056/NEJMoa0804626. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein P, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
- 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(5):432-40. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.014.
- Boudriot E, Thiele TW, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with Sirolimus eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected in unprotected left main stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):538-45. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.038. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1792.
- Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1100452.
- Kamalesh M, Shap TG, Tamg XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):808-16. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.044.
- Farkouh ME, Dornanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84. doi: 10.1056/NEJMoa1211585.
- Park SJ, Ahn KM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015; 372(13):1204-12. doi: 10.1056/NEJMoa1415447.
- Makikallio T, Holm NR, Liundsay M, Sprnce MS, Erglis A, Menown IB, et al; NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE) a prospective, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-2752. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9.
- Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-stenting or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35. doi: 10.1056/NEJMoa1610227.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689.
- Daemen J, Boersma E, Flather M, Bonth J, Stables R, Rodrigues A, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation*. 2008;118(11):1146-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.752147.
- Bravata DM, Gienger AL, McDonad KM, Vandana S, Perez MV, Varguese R, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous intervention and coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):703-6. PMID: 17938385.
- 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(9670):1190-7. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60552-3.
- Smit Y, Valyen J, Kopenaar H, Edfting F, Kappetein P, Mariani MA. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting: a Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(3):831-8. e1-13. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.112.
- Andrade PJ, Medeiros, MM, Andrade AT, Lima AA. Coronary Angioplasty versus CABG: review of randomized trials. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):e60-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011001200021
- Andrade PJ, Silva RP, Lima AA, Andrade AT, Rodrigues Sobrinho CR. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass-graft surgery: meta-analysis of prospective clinical trials. *Rev Bras Cardiol*. 2013;25(3):210-7.
- Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1213-22. doi: 10.1056/NEJMoa1412168.
- Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farooq V, Tateishi H. Outcomes after percutaneous coronary intervention and bypass surgery in patients with unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):999-1009. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.024.
- Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y. Coronary artery bypass surgery versus drug-eluting stent implantation for left main or multivessel coronary artery disease. A meta-analysis of individual patient data. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(24):2481-2489. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.008.

22. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. Special Articles: 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Anesth Analg.* 2012;114(1):11-45. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182407c25.
23. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AG, Devito FS, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes sobre intervenção percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II Edição). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6 supl 1):1-58.
24. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, Whan Lee C, Ahn JM, Onuma Y, et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1969-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx138.

