

COMENTÁRIO EDITORIAL

Resultados de longo prazo do estudo FREEDOM: a evidência definitiva em favor da cirurgia de revascularização miocárdica?

Humberto Graner Moreira, MD*

A prevalência de diabetes mellitus tem aumentado progressivamente nas populações de países desenvolvidos e em desenvolvimento, e é uma das principais preocupações de políticas de saúde pública pela elevada morbidade e mortalidade¹. Juntos, os países de língua portuguesa possuem mais de 14,5 milhões de diabéticos¹. A principal causa de mortalidade nesses pacientes são as doenças cardiovasculares, incluindo a doença arterial coronária (DAC). Esta é complicação frequente e muitas vezes mais complexa do que naqueles não-diabéticos. Variados graus de inflamação e disfunção endotelial induzidos pelos estados hiperglicêmicos faz com que esses pacientes se apresentem com uma carga aterosclerótica maior e mais difusa. Por isso, muitos irão apresentar DAC multiarterial, e a revascularização miocárdica será sempre considerada como uma possibilidade terapêutica.

A jornada na busca de uma evidência definitiva sobre a melhor estratégia, se intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), tem sido longa. Muitos dos ensaios clínicos desenhados para fornecer essas respostas utilizaram técnicas e critérios de inclusão diferentes, dificultando a comparação entre os mesmos. Ainda na era pré-stent, o estudo BARI (*Bypass Angioplasty and Revascularization Investigation*) randomizou 1.829 pacientes com DAC envolvendo duas ou mais artérias coronárias para serem tratados por CRM ou ICP com balão. Num pequeno subgrupo de 343 pacientes com diabetes, aqueles submetidos à cirurgia apresentaram melhor sobrevida aos 5 e 10 anos quando comparados àqueles submetidos à angioplastia (80,6% vs. 65,5%, $p=0,003$ aos 5 anos; 57,8% vs. 45,5%, $p=0,025$ aos

10 anos)². Pouco tempo depois, o BARI-2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) comparou estratégia inicial de revascularização com CRM ou ICP (com stents convencionais ou farmacológicos de primeira geração) versus tratamento clínico em 2.368 diabéticos com DAC. O objetivo principal não era a comparação específica entre os métodos de revascularização, mas, embora o resultado global do estudo tenha sido neutro, uma menor incidência do desfecho composto de morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) foi observada nos pacientes submetidos à CRM em comparação com tratamento medicamentoso isolado³. Já o estudo CARDia (*Coronary Artery Revascularization in Diabetes*) avaliou 510 pacientes com diabetes e DAC multiarterial ou lesão complexa de vaso único, e não mostrou diferença no desfecho composto (morte, infarto do miocárdio e AVC) entre os grupos submetidos à CRM e à ICP (10,5% vs. 13,5%, $p=0,39$)⁴. Por outro lado, um subgrupo do estudo SYNTAX (*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery*) de 452 pacientes diabéticos com DAC multiarterial, ou com lesão de tronco, apontou maior incidência de eventos cardiovasculares adversos naqueles que realizaram angioplastia com stent farmacológico de primeira geração (46,5%) em comparação àqueles submetidos à CRM (29,0%, $P < 0,001$)⁵.

Mas foi o estudo FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patient with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*) que se propôs a dar uma resposta aparentemente definitiva sobre o assunto ao randomizar 1.900 pacientes com diabetes e DAC multiarterial para revascularização cirúrgica ou

percutânea. A idade média foi 63 anos, com predomínio do sexo masculino (71%), na maioria portadores de DAC estável (79%) e função ventricular normal (2,5% com FEVE <40%). Após uma mediana de seguimento de 3,8 anos, a incidência do desfecho primário de morte, infarto do miocárdio e AVC no grupo submetido a CRM foi significativamente menor do que no grupo submetido a ICP com stents farmacológicos (18,7% vs. 26,6%, respectivamente, $p=0,005$)⁶. O benefício em termos de redução de morte (10,9% vs. 16,3%, respectivamente, $p=0,049$) e infarto do miocárdio (6,0% vs. 13,9%, respectivamente, $p<0,001$) a favor da cirurgia parecia contrabalançar o maior risco de AVC nesses pacientes (5,2% vs. 2,4%, respectivamente, $p=0,034$). Apesar das limitações desse estudo, ele foi o principal balizador das atuais diretrizes que apontam a CRM como sendo preferível à ICP em pacientes com diabetes e DAC multiarterial, caso o paciente seja elegível para ambos, independente do escore SYNTAX^{7,8}.

Mas, como é sempre possível conhecer um pouco mais sobre a evolução de determinado grupo de pacientes ao longo do tempo, os investigadores principais do estudo FREEDOM propuseram seguir aqueles pacientes por um tempo ainda maior. O objetivo era a mortalidade a longo prazo relacionada à estratégia de revascularização originalmente alocada. Para o FREEDOM Follow-On, cujos resultados estão publicados nesse jornal, foram seguidos 943 pacientes (49,6% da amostra inicial) de apenas 25 centros, dos 140 originalmente participantes⁹. As características basais foram similares àqueles não incluídos. A mediana de acompanhamento foi de 7,5 anos, e o desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas, já que muitos centros não conseguiram outros dados para além do *status* vital dos pacientes. Quando foram analisados todos os 1.900 pacientes originalmente incluídos no FREEDOM, a mortalidade foi significativamente menor em pacientes submetidos a CRM em comparação à ICP (18,3% vs. 24,3%, respectivamente, $P=0,01$). Quando a análise se restringiu apenas aos 943 pacientes do estudo estendido, a diferença na mortalidade, embora presente, não foi significativa (18,7% vs. 23,7%, respectivamente, $P=0,076$). Análises de subgrupos sugerem ainda que pacientes mais jovens ($\leq 63,3$ anos) se beneficiaram ainda mais da CRM, com mortalidade de 9,4% em 8 anos de seguimento, quando comparados àqueles mais velhos ($P_{\text{interação}} < 0,001$). Os autores concluem que os pacientes com diabetes e DAC multivascular, a revascularização miocárdica por CRM reduziu a mortalidade por todas as causas a longo prazo, em comparação com a ICP com stents farmacológicos.

Seria este o fim da jornada, a conclusão definitiva sobre a melhor estratégia de revascularização em diabéticos com DAC multiarterial? Certamente, não.

O mesmo longo tempo que premia com informações singulares de seguimentos duradouros, também castiga com relação à obsolescência de tecnologias e métodos terapêuticos. Afinal, muitos dados do estudo FREEDOM Follow On caducaram. A população original foi recrutada entre 2005 e 2010 e, desde então, diversos avanços tecnológicos e farmacológicos foram incorporados e tem impactado no prognóstico desses pacientes. Os stents revestidos com sirolimus ou paclitaxel (mais de 90% das angioplastias no FREEDOM) já não são mais utilizados na prática clínica, e stents farmacológicos de nova geração, mais seguros e eficazes, são amplamente disponíveis. A própria decisão para a intervenção percutânea é mais criteriosa e assertiva, com base em medidas de FFR (reserva de fluxo fracionada) e iFR (razão de onda livre instantânea). Também assistimos ao desenvolvimento de novas classes de hipoglicemiantes, como os agonistas do receptor GLP-1 e os inibidores da SGLT-2, que tem demonstrado redução consistente de eventos cardiovasculares em diabéticos¹⁰. Como a combinação destes avanços resultariam em desfechos diferentes para esses pacientes são novos caminhos a percorrer.

Mais do que um ensaio clínico randomizado de longa duração, os resultados desta coorte do estudo original devem ser interpretados como *insights* sobre a melhor estratégia de revascularização miocárdica nesses pacientes. Afinal, perde-se poder estatístico quando se considera que menos da metade dos pacientes foram seguidos. Além disso, do desfecho primário original composto morte por todas as causas, infarto do miocárdio e AVC, apenas o primeiro foi possível ser aferido a longo prazo. E quanto às maiores taxas de infarto do miocárdio nos pacientes submetidos à ICP no estudo FREEDOM original? Ou o excesso AVC no grupo submetido à CRM? Essas são algumas das informações que continuaram sem resposta no longo prazo.

Como os dados desse seguimento estendido do FREEDOM pode ajudar na prática clínica nos países de língua portuguesa? Para além das limitações acima citadas, há que se considerar ainda dois aspectos. Primeiro, reportada ainda na publicação original, a mortalidade após 30 dias da CRM foi 1,7%, um índice notável e muito abaixo da média observada em diferentes países. Logo, a superioridade da cirurgia sobre a intervenção percutânea pode ficar comprometida, caso esta seja realizada em instituições com mortalidade cirúrgica mais elevadas. Segundo, a taxa de morte de morte entre os pacientes submetidos à CRM em 8 anos foi significativamente mais baixa na América do Norte do que em outros países (13,8% vs. 21,5%, respectivamente, $P_{\text{interação}} = 0,02$). Mesmo sendo uma análise de subgrupos, este dado restringe a aplicabilidade universal dos achados desse estudo e deve ser levada em consideração.

Por fim, estes resultados não contradizem os achados originais do estudo FREEDOM, e ainda apontam na mesma direção das recomendações internacionais de que diabéticos do tipo 2 com doença coronariana complexa e fração de ejeção preservada tem maior benefício com a revascularização por CRM em relação à ICP. E a despeito das fragilidades metodológicas, estas reforçam a importância de uma abordagem multidisciplinar que leve em consideração todas as variáveis envolvidas, em uma discussão aberta entre o Heart Team, o paciente e sua família. Além disso, mais do que definir qual estratégia de revascularização escolher, é necessário o controle agressivo do diabetes e dos fatores de risco cardiovasculares associados. A jornada continua.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
2. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-6.
3. Group BDS, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
4. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432-40.
5. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1006-13.
6. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-2384.
7. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, Smith PK. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2212-41.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165
9. Farkouh ME, Domanski M, Dangas G, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM Follow-On study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:629-38.
10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2018;393(10166):31-39.