

INVESTIGAÇÃO ORIGINAL

Cirurgia de Revascularização do Miocárdio Melhora os Resultados em Pacientes com Diabetes e Disfunção Ventricular Esquerda

Jeevan Nagendran, MD, PhD,^{a,b} Sabin J. Bozso, MD,^a Colleen M. Norris, PhD,^{a,b} Finlay A. McAlister, MD, MSc,^c Jehangir J. Appoo, MDCM,^d Michael C. Moon, MD,^{a,b} Darren H. Freed, MD, PhD,^{a,b,e} Jayan Nagendran, MD, PhD^{a,b,e}

RESUMO

FUNDAMENTOS O papel da intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes com diabetes mellitus (DM) e doença arterial coronariana (DAC) foi conhecido por grandes estudos; no entanto, estes estudos excluíram amplamente pacientes com disfunção ventricular esquerda (DVE).

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi determinar se o tratamento com ICP ou CRM gera melhor resultados em pacientes com DM, DAC e DVE.

MÉTODOS Neste estudo de *score* de propensão, os resultados foram comparados entre pacientes com DAC, DM e DVE, tratados com ICP ou CRM entre 2004 e 2016. O objetivo primário foi o de eventos adversos maiores, cardíacos e cerebrovasculares, definidos como a composição de morte, acidente vascular, infarto do miocárdio e revascularização repetida. Os objetivos secundários foram os componentes individuais do objetivo primário.

RESULTADOS A ICP comparada com a CRM foi associada a maior risco de eventos cardíacos e cardiovasculares adversos maiores em coortes com fração de ejeção (FE) de 35% a 49% ($p < 0,001$) e $< 35%$ ($p < 0,001$). O tratamento com ICP foi associado a um aumento do risco de morte nas coortes de FE de 35% a 49% e $< 35%$. A taxa de acidente vascular não foi diferente entre ICP e CRM em qualquer das coortes. A ICP foi associada com uma maior taxa de IM na coorte com FE $< 35%$, e a revascularização repetida ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com ICP nas coortes de FE 35% a 49% e $< 35%$.

CONCLUSÕES No acompanhamento em longo prazo, pacientes com DAC, DM e DVE tratados com CRM exibiram uma incidência significativamente menor de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos e melhor sobrevida a longo prazo sobre a ICP, sem maior risco de acidente vascular. (J Am Coll Cardiol 2018;71:819–27)

© 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

Pacientes com diabetes mellitus (DM) têm um risco duas a quatro vezes superior de desenvolver doença arterial coronariana (DAC). A DAC multiarterial é a principal causa de mortalidade nesta população de

pacientes (1). Além disso, pacientes com DM e disfunção ventricular esquerda (DVE) moderada (fração de ejeção [FE] de 35% a 49%) ou grave (FE $< 35%$) representam um desafio clínico crescente.



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Da ^aDivision of Cardiac Surgery, Department of Surgery, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ^bMazankowski Alberta Heart Institute, Edmonton, Alberta, Canada; ^cDivision of General Internal Medicine and Patient Health Outcomes Research and Clinical Effectiveness Unit, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ^dDivision of Cardiac Surgery, Libin Cardiovascular Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; e do ^eAlberta Transplant Institute, Edmonton, Alberta, Canada. A University Hospital Foundation e a Alberta Strategy for Patient Oriented Research são financiadas conjuntamente pela Alberta Innovates e pelo Canadian Institute of Health Research. Os autores declararam não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para declarar.

Manuscrito recebido em 12 de setembro de 2017; manuscrito revisado recebido em 14 de novembro de 2017, aceito em 11 de dezembro de 2017.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio

DAC = doença arterial coronariana

DM = diabetes mellitus

DVE = disfunção ventricular esquerda

ECCAM = eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores

FE = fração de ejeção

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HR = hazard ratio

IC = intervalo de confiança

ICP = intervenção coronária percutânea

IM = infarto do miocárdio

Muitos estudos randomizados e observacionais mostraram que tanto a intervenção coronária percutânea (ICP) quanto o *bypass* arterial coronário (CRM) em pacientes com DAC estão associados com melhoria da sobrevida em comparação com o tratamento médico (2,3). Vários estudos randomizados que compararam a sobrevida após ICP e CRM em pacientes com DM foram realizados, mas a proporção de pacientes com DVE não foi reportada ou estes pacientes estavam pouco representados nestes estudos (4-6). O mais notável destes ensaios é o ensaio FREEDOM (*Future Revascularization in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*). O estudo FREEDOM demonstrou que em pacientes com DAC e DM, a CRM resultou numa redução da taxa de morte e infarto do miocárdio (IM) comparado com ICP. No entanto, nestes estudos, os pacientes com DVE estavam pouco representados. De fato, apenas 3% dos pacientes inscritos no estudo FREEDOM tinham DVE; em consequência, não houve evidência de uma interação estatisticamente significativa entre a DVE e o benefício terapêutico da CRM na análise de subgrupo. Vários estudos que examinaram o papel da CRM em pacientes com DAC e DVE foram realizados (7-9). Os resultados do estudo STICHES (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure-Extension Study*) forneceram informações valiosas sobre a sobrevida em longo prazo de pacientes com DVE tratados com terapia médica ou CRM (7). Não houve evidência de uma interação estatisticamente significativa entre o DM e o benefício de tratamento da CRM no STICHES, mas essa comparação teve pouca força, uma vez que <40% dos participantes do STICHES tinham DM. Como resultado, a análise de subgrupo nos pacientes com DM e DVE não atingiu significado estatístico para a mortalidade por todas as causas (*hazard ratio* [HR]: 0,84; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,67 a 1,04).

Além disso, uma vez que os participantes do estudo randomizado foram altamente selecionados e tendiam a ter melhores prognósticos do que os pacientes tratados fora do contexto do estudo, a extensão para a qual os resultados do estudo se traduziram na prática clínica foi incerta. O propósito desse estudo foi rever os resultados a longo prazo da ICP e CRM em pacientes fora do estudo com DAC, DM e DVE, realizando um estudo de *score* de propensão usando uma base de dados que inclui todas as cateterizações cardíacas em uma província canadense completa. Também analisamos a taxa de morte, acidente vascular, IM e revascularização adicional após ICP e CRM.

MÉTODOS

FONTE DE DADOS. Foram usadas a base de dados APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease), em conjunto com o vínculo à base de dados de resumos de altas e outras bases de dados ambulatoriais administrativas para de-

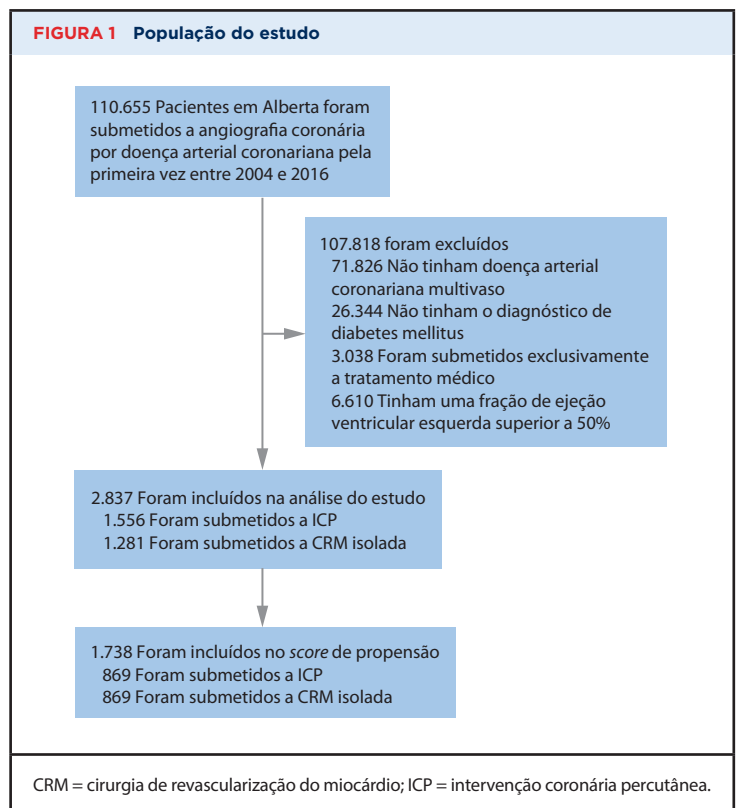
tecar eventos após alta e em outros hospitais, para se obter todos os dados. A base de dados APPROACH é uma iniciativa de colheita de dados prospectivos que adquire informação clínica detalhada de todos os pacientes submetidos a angiografia coronária em Alberta, uma província canadense com população de aproximadamente 4,3 milhões de habitantes. Os pacientes são inscritos no registro no momento da angiografia de todos os três hospitais que fornecem cateterização cardíaca na província de Alberta desde 1995. Estes pacientes são acompanhados prospectivamente para resultados, incluindo revascularização subsequente e morte. Os detalhes dessa base de dados foram descritos previamente (10).

ESTUDO DE COORTE. Neste estudo, o DM foi identificado a partir de requisições de cateterização cardíaca através de colheita de dados e definido como tendo um nível de hemoglobina glicada >6,5% através da base de dados APPROACH. A FE do ventrículo esquerdo (FEVE) foi medida no momento da cateterização e/ou ecocardiografia. Se ambas as modalidades foram realizadas, a FEVE foi definida pelo angiograma coronário. Foram incluídos nesse estudo pacientes com DAC multiarterial, DM e DVE que foram submetidos a CRM isolada sem procedimento ou ICP concomitantes, em Alberta, entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de março de 2016 (**Figura 1**). Os pacientes que foram submetidos a cirurgia cardíaca concomitante, receptores de transplante e aqueles submetidos a cirurgia de emergência foram excluídos dessa coorte. Os *stents* com eluição de drogas tornaram-se disponíveis em Alberta de forma limitada em 2003 e passaram a estar mais amplamente disponíveis em 2004. Uma vez que a disponibilidade se tornou generalizada, os *stents* com eluição de drogas tornaram-se a escolha de preferência em detrimento dos *stents* com metal não revestido para casos de alto risco, como os descritos neste estudo. Os resultados foram medidos durante um período de 12 anos, com duração mediana de acompanhamento de 5,5 anos.

RESULTADOS. Os objetivos primários desse estudo foi o desfecho combinado de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (MACCE), definidos como o conjunto de morte, acidente vascular, IM e repetição da revascularização. Os resultados secundários avaliados incluíram taxas de morte, acidente vascular, IM e nova revascularização. Todos os resultados foram obtidos durante a admissão para o procedimento-índice e após a alta, e identificados com base no diagnóstico de admissão para qualquer readmissão. O IM foi definido como na readmissão com um diagnóstico primário de IM sem elevação do segmento ST ou IM com elevação do segmento ST em qualquer momento após o procedimento-índice. O acidente vascular encefálico incluiu causas isquêmicas e hemorrágicas e foi definido como ocorrendo durante a hospitalização-índice ou sendo o diagnóstico primário de readmissão em qualquer momento após o procedimento-índice. A revascularização adicional foi identificada como qualquer revascularização não marcada após o procedimento-índice. A distinção entre eventos que ocorreram durante a hospitaliza-

ção-índice e aqueles que ocorreram após a alta não pôde ser obtida a partir dos dados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis categóricas basais foram comparadas entre os dois grupos usando testes de qui-quadrado para os dados categóricos de testes de *t* de Student para comparar características basais contínuas de pacientes tratados com ICP *versus* CRM. Como em todos os estudos não randomizados, as comparações diretas de grupos distintos podem ser enganadoras, porque os grupos em geral diferem sistematicamente. Para obter uma distribuição comparável de características demográficas, comorbidades e variáveis clínicas entre pacientes com menor FE que foram submetidos a ICP em comparação com pacientes com FE diminuída submetidos a CRM, usamos a técnica de correspondência de classificação de propensão de Rosenbaum e Rubin (11). A classificação de propensão foi calculada como a probabilidade de terem sido submetidos a CRM condicional nas características basais observadas (medidas no recrutamento). Essa técnica permite um grande número de variáveis de confundimento e tem sido usada para criar um nível de indivíduos que podem ser emparelhados com o resultado da propensão enquanto a exposição (CRM) não é confundida com as covariáveis basais medidas. O resultado de propensão foi calculado usando regressão logística (C-estatística = 0,812) (Figura 1 *online*). As seguintes variáveis foram incluídas no modelo: idade, sexo, doença pulmonar, doença cerebrovascular, doença renal, insuficiência cardíaca congestiva, hábitos tabágicos atuais ou prévios, diálise, hipertensão, hiperlipidemia, doença hepática ou gastrointestinal, doença maligna, doença vascular periférica, IM prévio, ICP prévia, CRM prévia, terapia lítica prévia, síndrome coronariana aguda prévia, IM com elevação do segmento ST prévio, IM sem elevação do segmento ST prévio e indicação para cateterização, incluindo IM, angina estável, angina instável ou outros. Técnicas de propensão ambiciosa foram aplicadas para corresponder os pacientes de modo 1:1 que foram tratados com CRM e pacientes cujo índice de tratamento foi a ICP através da correspondência dos participantes com a classificação de propensão mais semelhante, designadamente, dentro de 3 casas decimais da classificação de propensão para cada caso. A sobreposição de classificações de propensão entre os pacientes de ICP e CRM foi avaliada usando histogramas (Figuras 2 e 3 *online*), valores de qui-quadrado (Figuras 4 e 5 *online*) e valores de probabilidade (Figuras 6 e 7 *online*). As diferenças nos fatores basais entre grupos foram calculadas antes e depois do ajuste da propensão para avaliar o equilíbrio. Após a correspondência, foram usadas curvas de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para determinar se haviam diferenças estatisticamente significativas nos resultados primários e secundários entre pacientes de ICP e CRM no acompanhamento disponível no APPROACH. De forma semelhante, a análise de regressão de Cox foi usada para testar se haviam diferenças estatisticamente significativas nos resultados primários e secundários entre pacientes de ICP e CRM após o ajuste para todas as variáveis de comorbidade e clínicas.



RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. A amostra do estudo incluiu 2.837 pacientes consecutivos com DAC multiarterial (envolvendo duas ou três artérias coronárias ou DAC esquerda principal), DM e DVE (FE <50%) que foram submetidos a cateterização cardíaca na província de Alberta entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de março de 2016 (Figura 1). Destes pacientes, 1.556 foram submetidos a ICP e 1.281 foram submetidos a CRM. Os dados demográficos basais antes e depois do *score* de propensão estão sumarizados na Tabela 1. Diferenças estatísticas significativas entre grupos antes do *score* de propensão incluíram uma prevalência mais elevada do sexo masculino, bem como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca sintomática, história de tabagismo, hipertensão e dislipidemia entre pacientes submetidos a CRM. Os pacientes submetidos a ICP mostraram prevalência mais elevada de cirurgia de CRM prévia, terapia lítica prévia, síndrome coronariana aguda prévia e IM com elevação do segmento ST prévio. Com relação a indicação para a cateterização cardíaca-índice, mais pacientes da CRM tinham angina estável, enquanto mais pacientes da ICP tinham angina instável ou IM recente. Os grupos de ICP e CRM foram bastante diferentes, e assim, comparar estes grupos antes do *score* de propensão não seria uma comparação válida. A Tabela 1 resume as características basais após o *score* de propensão entre 1.738 pacientes e sinalizam que os grupos estavam equilibrados em relação aos fa-

TABELA 1 Características Basais Antes e Depois do Score de Propensão

	Antes da correspondência			Depois da correspondência		
	ICP (n = 1.556)	CRM (n = 1.281)	Valor p	ICP (n = 869)	CRM (n = 869)	Valor p
Idade, anos	64,6 ± 11,4	65,6 ± 9,5	0,007	65,1 ± 10,8	65,1 ± 9,5	0,94
Feminino	25	20	<0,001	23	21	0,45
Doença pulmonar	14	17	0,02	17	17	0,75
Doença cerebrovascular	6	6	0,86	7	7	0,77
Doença renal	8	6	0,18	7	7	0,57
Insuficiência cardíaca sintomática	19	27	<0,001	23	27	0,023
Fumante, atual	19	19	0,89	18	20	0,24
Fumante, qualquer época	18	27	<0,001	22	27	0,016
Diálise	3	2	0,23	3	3	0,57
Hipertensão	79	85	<0,001	83	85	0,40
Hiperlipidemia	71	84	<0,001	80	82	0,16
Doença hepática/gastrointestinal	1	1	0,10	1	2	0,53
Doença maligna	4	3	0,17	4	3	0,51
Doença vascular periférica	8	9	0,62	9	8	0,48
ICP prévia	4	4	0,51	4	4	1,00
CRM prévia	5	1	<0,001	3	2	0,25
Terapia lítica prévia	7	2	<0,001	4	3	0,69
SCA prévia	78	56	<0,001	67	60	0,01
IAMCEST prévio	43	14	<0,001	18	18	0,76
IAMSEST prévio	29	29	0,77	35	30	0,012
Indicação para cateterização			<0,001			0,67
Infarto do miocárdio	49	37		42	40	
Angina estável	16	33		25	30	
Angina instável	31	20		27	21	
Outro	4	10		6	9	

Os valores são a média ± DP ou %.

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IAMCEST = infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; IAMSEST = infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; SCA = síndrome coronariana aguda.

tores prognósticos. Destes 1.738 pacientes, 973 (56%) tinham FE de 35% a 49% e 765 (44%) tinham FE <34%. Variáveis de significado estatístico após o score de propensão incluem insuficiência cardíaca sintomática, favorecendo a ICP, e síndrome coronariana aguda prévia, favorecendo a CRM.

OBJETIVOS PRIMÁRIOS. Em pacientes com FE de 35% a 49%, a frequência de MACCE com ICP versus CRM foi de 51% versus 28% ($p < 0,001$) em cinco anos (**Ilustração Central**). Em pacientes com FE <35%, a frequência de MACCE para tratamento com ICP versus CRM foi de 61% versus 29% ($p < 0,001$) em cinco anos (**Ilustração Central**). A análise de risco proporcional Cox revelou que, ao longo de um período de acompanhamento médio de 50 meses, a ICP foi associada a risco significativamente superior para um MACCE em comparação com a CRM tanto nas coortes de FE 35% a 49% (HR: 1,97; 95% IC: 1,64 a 2,35; $p < 0,001$) como nas

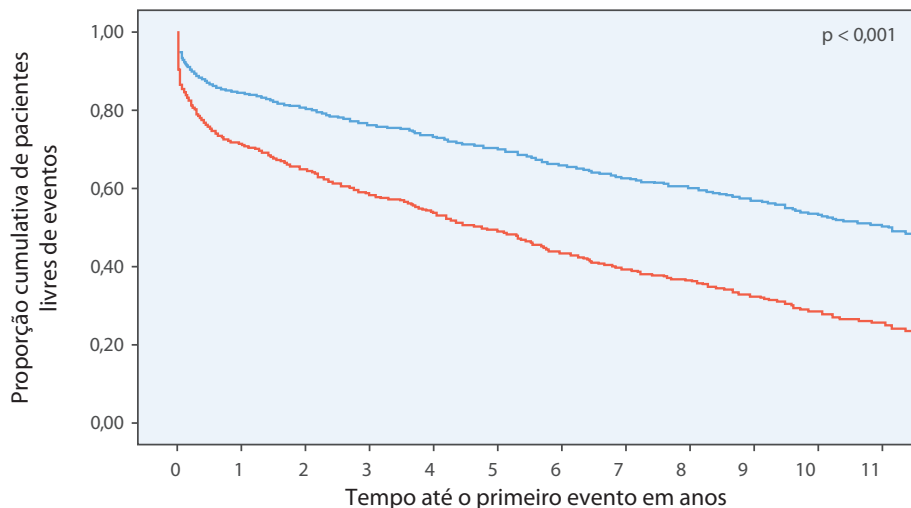
da FE <35% (HR: 2,28; 95% IC: 1,79 a 2,90; $p < 0,001$) (**Tabela 2**).

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS. Em pacientes com FE de 35% a 49%, a taxa de mortalidade com ICP versus CRM foi de 26% versus 16% ($p = 0,001$) em cinco anos (**Figura 2**). Em pacientes com FE <35%, a taxa de mortalidade para ICP versus CRM foi de 35% versus 19% ($p = 0,002$) em cinco anos (**Figura 3**). A análise de risco proporcional Cox sinalizou que durante um período de acompanhamento médio de 63 meses, a ICP foi associada a um risco significativamente superior de morte se comparada com a CRM tanto nas coortes de FE 35% a 49% (HR: 1,34; 95% IC: 1,07 a 1,68; $p = 0,01$) e FE <35% (HR: 1,62; 95% IC: 1,20 a 2,22; $p = 0,002$) (**Tabela 2**). O risco de acidente vascular encefálico, IM e revascularização adicional após ICP e CRM está sumarizado na **Tabela 2**. Uma análise de Kaplan-Meier destes resultados foi realizada e está ilustrada na **Figura 2** para a coorte da FE 35% a 49% e **Figura 3** para a coorte da FE <35%. Em pacientes com FE de 35% a 49%, a frequência de acidente vascular encefálico com ICP versus CRM foi de 4% versus 3% ($p = 0,663$) em cinco anos (**Figura 2**). Em pacientes com FE <35%, as frequências de acidente vascular encefálico para tratamento com ICP versus CRM foram de 4% versus 3% ($p = 0,630$) em cinco anos (**Figura 3**). A análise de risco proporcional Cox revelou que, ao longo de um período de acompanhamento médio de 62 meses, as taxas de acidente vascular encefálico não foram diferentes entre ICP e CRM quer na coorte da FE 35% a 49% (HR: 1,01; 95% IC: 0,57 a 1,78; $p = 0,98$) quer na de FE <35% (HR: 0,87; 95% IC: 0,39 a 1,91; $p = 0,72$) (**Tabela 2**). O risco para IM durante o acompanhamento médio de 53 meses não foi diferente entre ICP e CRM na coorte da FE 35% a 49% (HR: 1,23; 95% IC: 0,87 a 1,76; $p = 0,25$); no entanto, a ICP foi associada com um risco superior de IM na coorte da FE <35% (HR: 2,27; 95% IC: 1,38 a 3,75; $p = 0,001$). A taxa de revascularização em um acompanhamento médio de 54 meses após o procedimento-índice foi significativamente superior naqueles tratados com ICP em relação à CRM tanto na FE 35% a 49% (HR: 5,46; 95% IC: 3,80 a 7,78; $p < 0,001$) quanto na FE <35% (HR: 7,31; 95% IC: 4,08 a 13,1; $p < 0,001$).

ANÁLISE DE SENSIBILIDADE. Existiram várias diferenças significativas entre os grupos de ICP e CRM após correspondência de propensão, incluindo insuficiência cardíaca sintomática, síndrome coronariana aguda prévia, história de tabagismo prévio e diagnóstico de IM com elevação do segmento ST. Para determinar se essas diferenças iriam influenciar os resultados deste estudo, foram realizadas análises de sensibilidade. Ajustamos para as variáveis que permaneceram significativamente diferentes, e os nossos resultados permaneceram inalterados. Além disso, como o estudo ocorreu ao longo de um período de tempo significativo, os modelos também foram ajustados para o ano de procedimento a fim de determinar se houve alterações ao longo dos anos do período do estudo, e não foram notadas alterações em nenhum dos resulta-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL CRM Melhora os Resultados em Pacientes com Diabetes e DVE

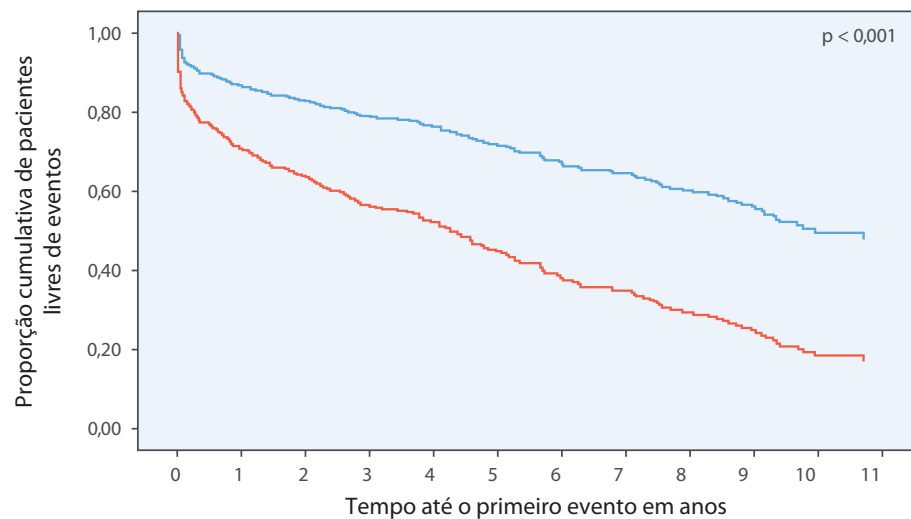
A MACCE



Número em risco

ICP	457	314	287	247	193	169	140	100	74	58	35	19
CRM	516	446	421	385	340	295	247	214	183	146	103	68

B MACCE



Número em risco

ICP	412	237	170	84	73	58	41	32	21	15	8	3
CRM	353	264	206	146	133	115	95	88	72	59	33	20

Primeiro tratamento após cath-índice — CRM — ICP

Nagendran, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(8):819-27.

Livres de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (MACCE) durante o período do estudo nas coortes de fração de ejeção (FE) 35% a 49% (A) e FE <35% (B). A intervenção coronária percutânea (ICP), em comparação com a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), foi associada a aumento do risco para o resultado final composto de MACCE na coorte da FE 35% a 49% ($p < 0,001$) e na da FE <35% ($p < 0,001$). cath = cateterização; DVE = disfunção ventricular esquerda.

TABELA 2 Risco de Resultados Primários e Secundários na Coorte do Score de Propensão

Resultado	Taxa de risco, ICP:CRM	IC 95%		Valor p
		Mais baixo	Mais alto	
FE 35% a 49%				
ECCAM	1,97	1,64	2,35	<0,001
Morte	1,34	1,07	1,68	0,01
Acidente vascular	1,01	0,57	1,78	0,98
Infarto do miocárdio	1,23	0,87	1,76	0,25
Revascularização de repetição	5,46	3,80	7,78	<0,001
FE <35%				
ECCAM	2,28	1,79	2,90	<0,001
Morte	1,62	1,20	2,22	0,002
Acidente vascular	0,87	0,39	1,91	0,72
Infarto do miocárdio	2,27	1,38	3,75	<0,001
Revascularização de repetição	7,31	4,08	13,10	<0,001

ECCAM = evento cardíaco e cerebrovascular adverso maior (conjunto de morte, acidente vascular, infarto do miocárdio e repetição da revascularização); FE = fração de ejeção; IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas como na **Tabela 1**.

dos. Os resultados do modelo ajustado podem ser encontrados na Tabela 1 *online*.

DISCUSSÃO

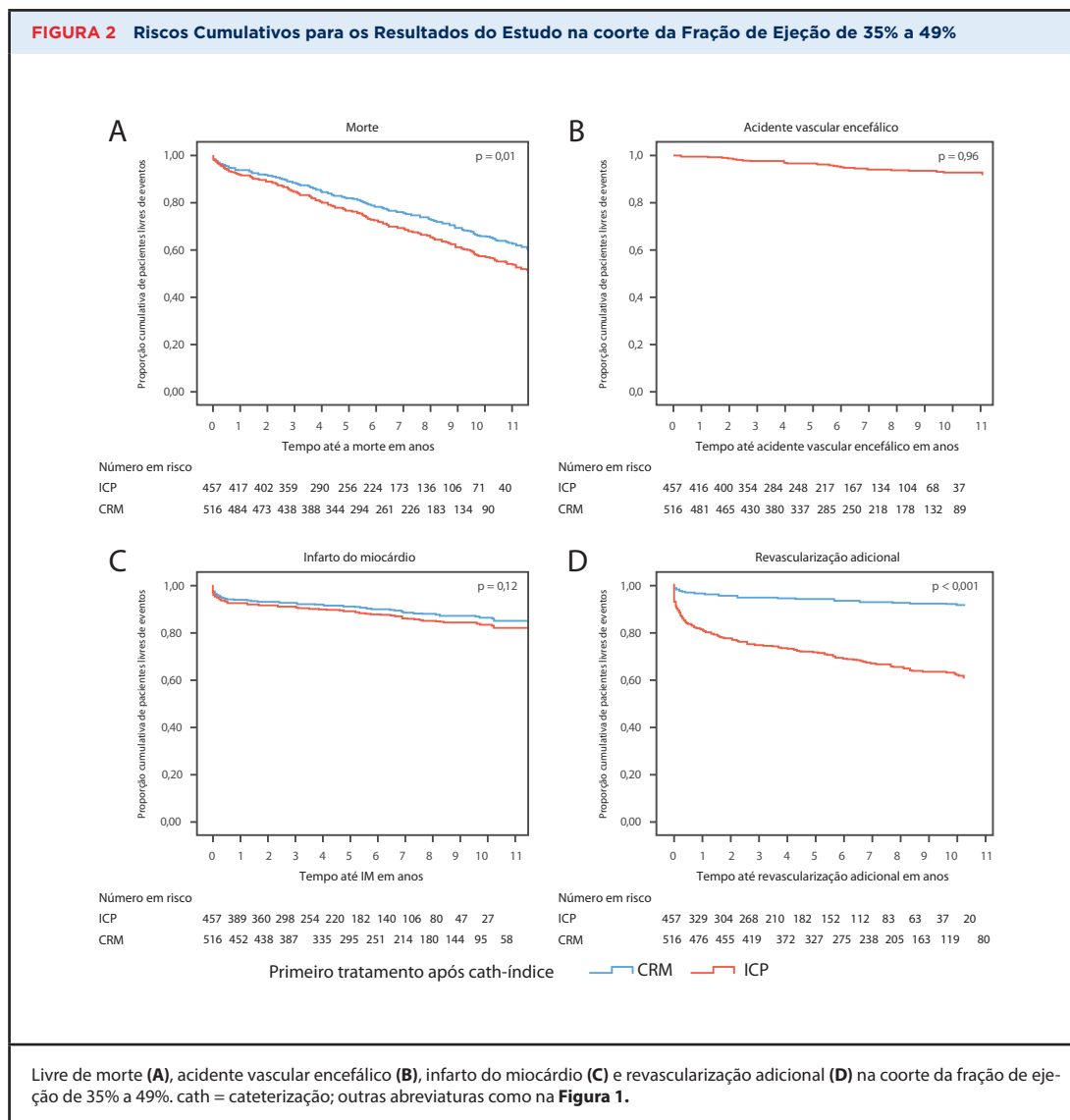
Embora estudos prévios tenham estabelecido o papel da ICP e da CRM em pacientes com FE normal, DAC e DM (12), o presente trabalho fornece dados sobre pacientes com DAC, DM e DVE. Em primeiro lugar, os resultados mostraram que tanto na DVE moderada como na grave, a ICP está associada com um risco aumentado para MACCE se comparada com a CRM (**Ilustração Central**). Em segundo lugar, os resultados mostraram que em pacientes com DAC, DM e DVE moderada a grave, a ICP está associada com uma sobrevida a longo prazo menor em comparação com a CRM. Em terceiro, a ICP está associada com um aumento do risco de IM na DVE grave e aumento do risco de repetição da revascularização na DVE moderada e grave. Finalmente, os resultados mostraram que não houve diferença significativa na incidência de acidente vascular encefálico entre ICP e CRM nas coortes de DVE moderada e grave.

Estes resultados são consistentes com os de vários estudos que examinaram a revascularização em pacientes com DAC e DM (3-6,13). Kapur *et al.* (3) mostraram uma tendência no sentido de melhores resultados em pacientes tratados com CRM em 510 pacientes com DM, mas a FEVE média foi de 60% e apenas 1% dos pacientes tinha DVE grave. O estudo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*) incluiu 452 pacientes com DM e DAC multivaso, demonstrando benefício significativo na sobrevida quando tratados com CRM (12). A FEVE média não foi relatada nesse estudo, enquanto apenas 3% dos pacientes tinham DVE grave (FE <30%). Kama-

lesh *et al.* (2) realizaram um pequeno estudo e com pouca força sugerindo uma vantagem para o tratamento com CRM em 2.017 veteranos com DM e DAC. No seu estudo de coorte, 7% tinham FEVE <35%, mas FEVE média não foi registrada. Mais recentemente, no estudo FREEDOM por Farkouh *et al.* (4), a CRM demonstrou atingir taxas de morte e IM significativamente reduzidas em comparação com ICP em 1.900 pacientes. Estes pacientes apresentavam FEVE média de 66%, com 3% apresentando FEVE <40%. Ahn *et al.* (14) compararam recentemente a sobrevida em longo prazo após CRM *versus* ICP completa e incompleta por meio da realização de uma análise retrospectiva de SYNTAX, PRECOMBAT e BEST. Eles não encontraram diferença significativa na sobrevida mediana em cinco anos entre pacientes submetidos a CRM ou ICP com revascularização completa, com a análise de subgrupo de DAC multiarterial e DM mostrando dados consistentes. A principal limitação continua sendo a sub-representação dos pacientes com DVE. Abordar a falta de DVE nestes estudos de revascularização foi o objetivo do presente estudo: examinar o efeito da DVE especificamente em pacientes com DM submetidos a revascularização.

No presente estudo, é importante notar que a taxa de mortalidade em cinco anos dos pacientes com FE <35% submetidos a CRM foi de 19%. Os dados bastante aceitáveis da sobrevida da CRM vão contra os resultados do ensaio *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH), no qual a mortalidade em cinco anos dos pacientes submetidos a CRM foi bastante superior, de 36% (7). Esse dado pode sugerir a possibilidade de uma seleção mais rigorosa de pacientes para CRM, mas no contexto de um *score* de propensão esse viés deve ser mitigado e comparado com a validade à mortalidade da ICP de 35% em cinco anos neste estudo. Outra diferença entre o STICH e o presente estudo é que a mortalidade mais elevada da CRM no estudo STICH pode ter-se devido à inclusão de pacientes com miocárdio discinético basal. Na nossa coorte, a presença de um segmento discinético de miocárdio não foi um critério de inclusão específico. Assim, pacientes submetidos a CRM podem ter tido DVE secundária a segmentos hipocinéticos ou acinéticos, representando miocárdio hibernante recuperável, o que pode ter contribuído com a melhora da sobrevida a longo prazo neste estudo. Além disso, comparações entre a população do nosso estudo e a do STICH são ainda mais limitadas, porque os pacientes com IM recente como precipitante de DVE foram excluídos no STICH, enquanto os pacientes com síndromes coronarianas agudas constituíram >60% da população do nosso estudo. A inclusão de pacientes com síndromes coronarianas agudas com DM e DVE fornece mais informações da coorte do “mundo real” que os clínicos encontram, o que foi amplamente sub-representado na literatura publicada atualmente.

No nosso estudo, excluímos pacientes tratados exclusivamente com terapia médica. O objetivo deste estudo foi fornecer uma análise contemporânea dos pacientes submetidos a ICP *versus* CRM com DVE e DM, uma população que tem sido amplamente sub-representada até então nos ensaios controlados randomizados atuais. No STICHES (7), o grupo da terapia médica

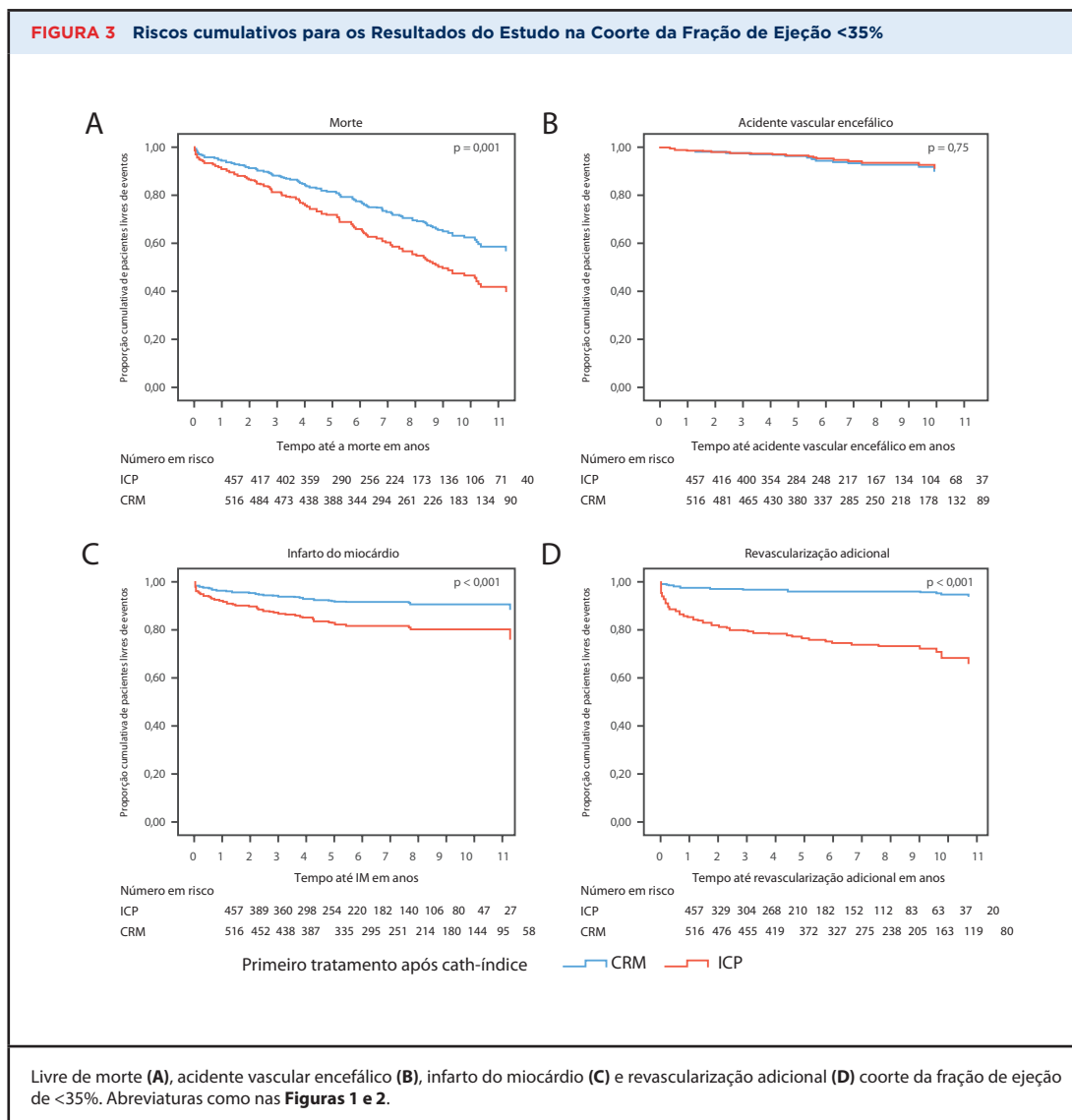


teve uma taxa de mortalidade significativamente mais elevada em dez anos em comparação com o grupo da CRM (66,1% versus 58,9%, $p < 0,02$). Os resultados da CRM na nossa coorte revelaram uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa em cinco anos se comparada com o STICH (19% versus 36%). Assim, é pouco provável acreditar que o grupo da terapia médica teria um resultado significativamente diferente no nosso estudo. No entanto, será necessária maior análise dedicada a grupos de terapia médica para elucidar ainda mais o efeito da terapia médica exclusiva nessa coorte de pacientes.

Estudos prévios sugeriram aumento do risco de acidente vascular encefálico em pacientes com DM tratados com CRM (4). O estudo FREEDOM relatou uma taxa de acidente vascular encefálico de 2,4% em pacientes tratados com ICP em comparação com 5,2% em pacientes tratados com CRM durante acompanhamento de

cinco anos. Os resultados deste estudo revelaram uma taxa semelhante de acidente vascular encefálico em pacientes de CRM (3% em acompanhamento de cinco anos) mas aumento relativo na taxa de acidente vascular encefálico nos pacientes de ICP (4% em acompanhamento de cinco anos) e nenhuma diferença significativa de incidência entre ICP e CRM. Esse resultado sugere que, em pacientes com DM e DVE, a coorte da ICP tem risco superior de acidente vascular encefálico em comparação com a pesquisa publicada que analisa as taxas de acidente vascular encefálico em pacientes com DM com FE normal, enquanto o risco de acidente vascular encefálico em pacientes de CRM permaneceu inalterado.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Embora os pacientes em ambas as coortes de intervenção tenham sido correspondidos por análise de propensão para tratar a varia-



ção das características basais, o *score* de propensão não consegue controlar todas as variáveis de confundimento. Isso é especialmente verdade para variáveis não reportadas na base de dados APPROACH, que podem ainda influenciar a tomada de decisão clínica, tal como a fragilidade do paciente ou objetivos da designação dos cuidados. Notou-se que *score* de propensão permite analisar um estudo observacional de forma que mimezize algumas das características de um ensaio controlado randomizado (15). Apesar da análise de propensão neste estudo, os grupos da ICP e da CRM tiveram diferenças de prevalência na insuficiência cardíaca sintomática (23% versus 27%, $p = 0,02$) e síndromes coronarianas agudas prévias (67% versus 60%, $p = 0,01$) que podem ter introduzido um pequeno viés sistemático, favorecendo um braço sobre o outro.

Em segundo lugar, os dados foram recolhidos durante um período de 12 anos. Durante esse tempo, ambos

os braços de tratamento estiveram sujeitos a mudanças nas tecnologias e na prática clínica, potencialmente influenciando os resultados do nosso estudo. A introdução e o aumento do uso de *stents* eluidores de drogas na ICP e avanços na anestesia, cuidados pós-operatórios e técnica cirúrgica na CRM podem ter afetado a sobrevida a longo prazo (16). Embora não tenhamos informação sobre o tipo de *stent* utilizado em pacientes submetidos a ICP, uma revisão sistemática prévia (13) sugeriu pouca diferença nos resultados em vez de revascularização de repetição entre *stents* com e sem medicamentos.

CONCLUSÕES

Embora as investigações publicadas atualmente suportem o uso de CRM em lugar da ICP para pacientes com DM com doença multiarterial, os estudos randomiza-

dos incluíram majoritariamente aqueles com função ventricular normal. Assim, nossos dados de que a CRM está associada a melhores resultados do que a ICP em pacientes com DAC, DM e DVE aborda uma falha na pesquisa. Esse estudo fornece os primeiros dados para sugerir que os pacientes que têm DAC, DM e DVE beneficiam-se da CRM, uma vez que esta oferece um benefício global de sobrevida a longo prazo, risco reduzido de IM e repetição da revascularização, e não há aumento da taxa de acidente vascular em comparação com ICP para este subgrupo de pacientes. Com exceção de pacientes com risco cirúrgico proibitivo ou fatores técnicos que limitam a revascularização cirúrgica, a CRM deve ser considerada como terapia de primeira linha para o tratamento de DAC multiarterial em pacientes com DM e DVE.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Jayan Nagendran, Division of Cardiac Surgery, Department of Surgery, University of Alberta and Mazankowski Alberta

Heart Institute, 4-108A Li Ka Shing Health Research Centre, 8602 112 Street, Edmonton, Alberta T6G 2E1, Canada. E-mail: jayan@ualberta.ca.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E COMPETÊNCIAS

PROCESSUAIS: Em pacientes com diabetes mellitus, DAC multiarterial e DVE, a cirurgia de CRM geralmente melhora os resultados clínicos mais do que a revascularização baseada em cateter.

VISÃO EXTERIOR TRANSLACIONAL: Uma vez que fatores como a fragilidade podem confundir essa análise de propensão, mais estudos são necessários para comparar os resultados da CRM e da ICP em subgrupos de pacientes definidos por comorbidades específicas.

REFERÊNCIAS

1. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Circulation* 2003;108:1655–61.
2. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:808–16.
3. 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.
4. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–84.
5. Serruys PW, Morice M, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–72.
6. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467–76.
7. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511–20.
8. Nagendran J, Norris CM, Graham MM, et al. Coronary revascularization for patients with severe left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2013;96:2038–44.
9. Appoo J, Norris C, Merali S, et al. Long-term outcome of isolated coronary artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004;110 11 Suppl 1:7.
10. Ghali WA, Knudtson ML, for the APPROACH Investigators. Overview of the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease. *Can J Cardiol* 2000;16:1225–30.
11. Norris CM, Ghali WA, Knudtson ML, Naylor CD, Saunders LD. Dealing with missing data in observational health care outcome analyses. *J Clin Epidemiol* 2000;53:377–83.
12. Mohr FW, Morice M, Kappetein AP, 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 randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–38.
13. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:317–28.
14. Ahn JM, Park DW, Lee CW, et al. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: Patient-level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:1415–24.
15. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399–424.
16. Kulik A, Voisine P, Mathieu P, et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1291.

PALAVRAS-CHAVE diabetes mellitus, cardiomiopatia isquêmica, revascularização

APÊNDICE Para uma tabela e figuras suplementares, por favor veja a versão *online* deste artigo.