

ARTIGO ORIGINAL

Sobrevida de longo prazo após revascularização multiarterial em pacientes com diabetes



Estudo de Seguimento FREEDOM

Michael E. Farkouh, MD, MSC,^a Michael Domanski, MD,^b George D. Dangas, MD, PHD,^c Lucas C. Godoy, MD,^{ad} Michael J. Mack, MD,^e Flora S. Siami, MPH,^f Taye H. Hamza, PHD,^f Binita Shah, MD, MS,^g Giulio G. Stefanini, MD,^h Mandeep S. Sidhu, MD,ⁱ Jean-François Tanguay, MD,^j Krishnan Ramanathan, MBChB,^k Samin K. Sharma, MD,^c John French, MBChB, PHD,^l Whady Hueb, MD, PHD,^d David J. Cohen, MD, MSC,^m Valentin Fuster, MD, PHD,^{cn} para os Investigadores do Estudo de Seguimento FREEDOM

RESUMO

CONTEXTO O ensaio clínico FREEDOM (Avaliação futura de revascularização em pacientes com diabetes melito: manejo ideal da doença multiarterial) demonstrou que em pacientes com diabetes melito (DM) e doença coronariana multiarterial (DCM), a revascularização miocárdica com enxerto (RME) é superior à intervenção coronária percutânea com stents farmacológicos (ICP-SF) para reduzir a taxa dos principais eventos cerebrovasculares e cardiovasculares adversos após um seguimento mediano de 3,8 anos. Não se sabe, contudo, se a RME confere uma vantagem de sobrevida após um longo período de seguimento.

OBJETIVOS O objetivo do presente estudo foi avaliar a sobrevida de longo prazo de pacientes com DM e DCM submetidos à revascularização coronariana no ensaio clínico FREEDOM.

MÉTODOS O ensaio clínico FREEDOM randomizou 1.900 pacientes com DM e DCM para serem submetidos a ICP com stents farmacológicos com sirolimus ou paclitaxel ou, então, RME em um contexto de terapia médica ideal. Após a conclusão do ensaio clínico, os centros e os pacientes registrados foram convidados a participar do estudo de seguimento FREEDOM. A sobrevida foi avaliada pela análise de Kaplan-Meier, e os modelos de risco proporcional de Cox foram usados para as análises multivariadas e de subgrupo.

RESULTADOS Um total de 25 centros (de 140 centros originais) concordou em participar do estudo de seguimento FREEDOM e contribuiu com um total de 943 pacientes (49,6% da coorte original) com um seguimento mediano de 7,5 anos (intervalo de 0 a 13,2 anos). Dos 1.900 pacientes, houve 314 mortes durante todo o período de seguimento (204 mortes no ensaio clínico original, e 110 mortes no seguimento FREEDOM). A taxa de mortalidade por todas as causas foi significativamente maior no grupo ICP-SF em comparação ao grupo RME (24,3% [159 mortes] vs. 18,3% [112 mortes]; razão de risco: 1,36; intervalo de confiança de 95%: 1,02 a 1,74; p = 0,01). Dos 943 pacientes com seguimento prolongado, a taxa de mortalidade por todas as causas foi de 23,7% (99 mortes) no grupo ICP-SF e 18,7% (72 mortes) no grupo RME (razão de risco: 1,32; intervalo de confiança de 95%: 0,97 a 1,78; p = 0,076).

CONCLUSÕES Em pacientes com DM e DCM, a RME leva a menor mortalidade por todas as causas em comparação à ICP-SF em seguimento de longo prazo. (Comparison of Two Treatments for Multivessel Coronary Artery Disease in Individuals With Diabetes [FREEDOM]; NCT00086450) (J Am Coll Cardiol 2019;73:629-38) © 2019 Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org

^aPeter Munk Cardiac Centre and the Heart and Stroke Richard Lewar Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^bUniversity of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, EUA; ^cZena and Michael Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EUA; ^dInstituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ^eBaylor Scott & White Health, Dallas, Texas, EUA; ^fNew England Research Institutes, Watertown, Massachusetts, EUA; ^gVA New York Harbor Healthcare System, New York University School of Medicine, New York, New York, EUA; ^hHumanitas Research Hospital, Milan, Itália; ⁱAlbany Medical Center, Albany, New York, EUA; ^jDivision of Medicine, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canadá; ^kUniversity of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá; ^lCardiology Department, Liverpool Hospital, Sydney, New South Wales, Austrália; ^mSaint-Luke's Mid America Heart Institute, University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, EUA; ^{cn}Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

DM = diabetes melito
DCM = doença coronariana multiarterial
ICP = intervenção coronária percutânea
IDT = intenção de tratar
RME = revascularização miocárdica com enxerto
SF = stent farmacológico

O ensaio clínico FREEDOM (avaliação futura de revascularização em pacientes com diabetes melito: gestão ideal da doença multiarterial) (1) demonstrou que, em pacientes com diabetes melito (DM) e doença coronariana multiarterial (DCM), a revascularização miocárdica com enxerto (RME) está associada a uma redução nos principais eventos cerebrovasculares e cardiovasculares adversos em um seguimento mediano de 3,8 anos, quando comparado à intervenção coronária percutânea (ICP) com stents farmacológicos (SF). Evidências anteriores dos ensaios clínicos BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation — Investigação sobre revascularização, angioplastia e derivação) e BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes — Investigação sobre revascularização, angioplastia, derivação 2 diabetes) (2, 3) primeiro destacaram os benefícios da RME nessa população. No BARI, a RME foi relacionada a menor mortalidade em pacientes diabéticos, quando comparados com o ICP sem implante de stent, e, no BARI 2D, as taxas dos principais eventos cardiovasculares foram menores no grupo RME, quando comparadas à terapia médica.

O seguimento para além de 5 anos após ensaios clínicos sobre revascularização coronariana é incomum, devido à falta de fundos e obstáculos logísticos. Embora os pesquisadores nos ensaios clínicos BARI (4) e COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation — Desfechos clínicos utilizando revascularização e avaliação medicamentosa agressiva) (5) tenham relatado resultados de longo prazo, os ensaios BARI precederam o uso de SF na prática clínica, e o COURAGE incluiu pacientes sem DM e não comparou os desfechos da ICP com aqueles da RME. Não se sabe se a RME resulta em melhor sobrevida de longo prazo em comparação ao padrão ICP-SF na população diabética. O objetivo do estudo de seguimento FREEDOM foi examinar em longo prazo a mortalidade por todas as causas em pacientes com DM e DCM registrados no ensaio clínico FREEDOM.

MÉTODOS

PACIENTES. O desenho e os resultados principais do ensaio clínico FREEDOM foram relatados anteriormente (1, 6). Entre abril de 2005 e abril de 2010, o FREEDOM registrou 1.900 pacientes com DM e DCM confirmada angiograficamente, definido como um diâmetro de estenose superior a 70% em 2 ou mais vasos epicárdicos grandes, envolvendo, pelo menos, 2 territórios separados de artéria coronária e sem doença arterial coronariana com acometimento do tronco da artéria coronária esquerda. Os pacientes foram considerados aptos para ICP-SF e RME, com base no julgamento da equipe de cardiologia local.

No FREEDOM, a maioria dos pacientes (83%) apresentou doença triarterial, e destes, a maioria incluía envolvimento da artéria coronária descendente anterior esquerda (99%), com média de escore SYNTAX de 26,2 ± 8,6. No total, 140 centros em todo o mundo participaram do ensaio clínico FREEDOM (7).

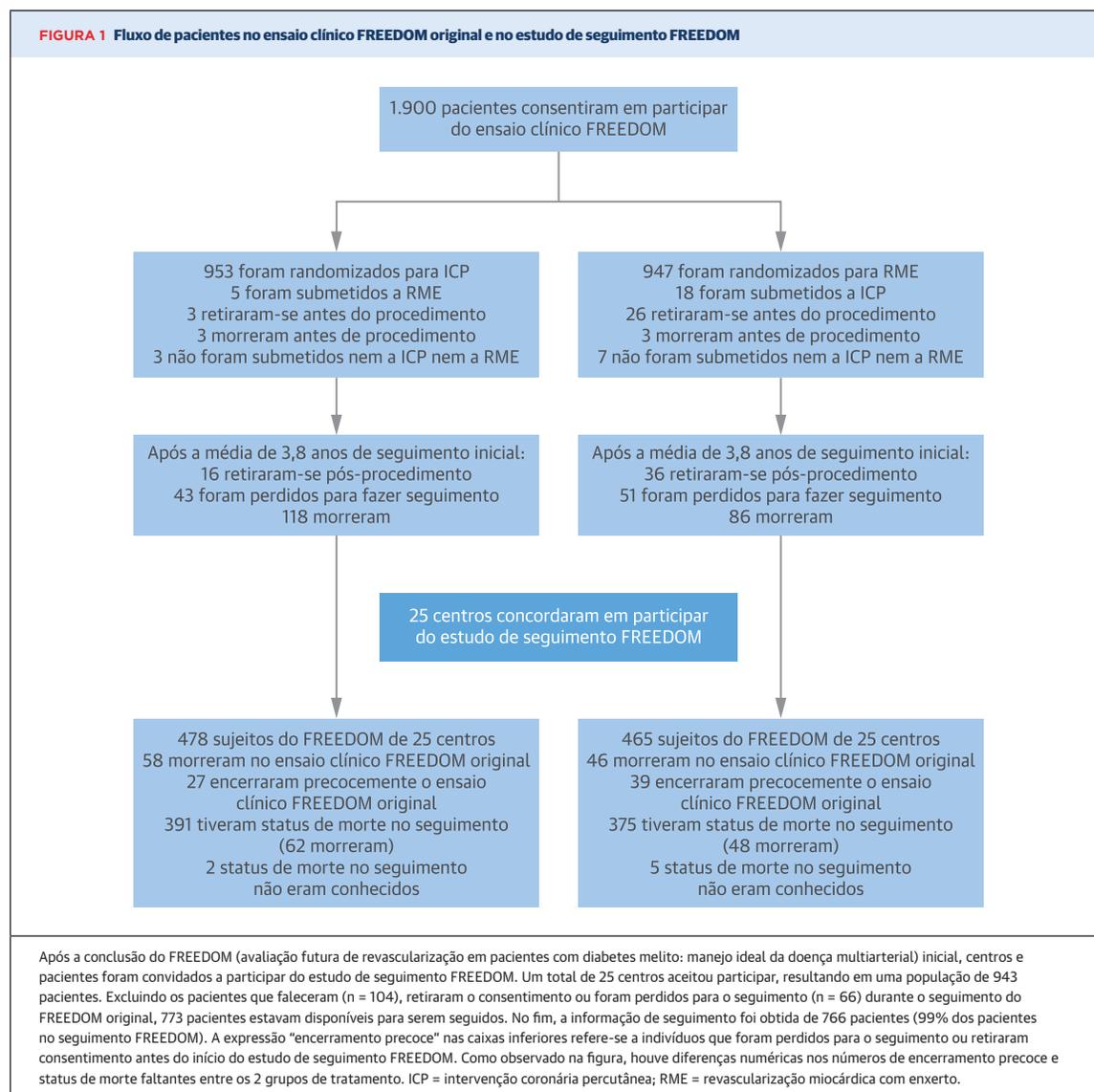
TRATAMENTO E SEGUIMENTO DO ENSAIO CLÍNICO FREEDOM ORIGINAL.

Depois de fornecer o consentimento informado por escrito, os participantes do ensaio clínico FREEDOM foram randomizados para serem submetidos a ICP-SF ou RME. A randomização foi realizada em uma proporção 1:1 com o uso de blocos de permutação com balanceamento dinâmico dentro de cada centro de estudo. No braço da ICP-SF, os stents farmacológicos com sirolimus e com paclitaxel foram utilizados em 51% e 43%, respectivamente, dos pacientes que foram submetidos a ICP, sendo que apenas uma minoria dos pacientes receberam SF de segunda geração. Terapia antiplaquetária dupla foi recomendada por pelo menos 1 ano após ICP-SF, que foi realizada em 78,1% dos pacientes. No grupo RME, 94,4% dos pacientes tiveram a colocação de um enxerto de artéria torácica interna.

Pacientes de ambos os grupos de intervenção foram solicitados a receber terapia médica ideal com base em diretrizes, com uma meta de colesterol de lipoproteína de baixa densidade inferior a 70 mg/dL, pressão arterial inferior a 130/80 mmHg e hemoglobina glicada inferior a 7% (8).

Carlos III, Madrid, Espanha. O ensaio clínico original FREEDOM foi patrocinado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), com subsídios da Cordis Corporation, uma empresa Johnson & Johnson naquele momento, da Boston Scientific (fornecendo os stents), da Eli Lilly (fornecendo abiximab e subsídio irrestrito de pesquisa), da Sanofi e da Bristol-Myers Squibb (clopidogrel). O estudo de seguimento FREEDOM foi patrocinado pela Joseph and Vicky Safra Foundation. Nenhuma empresa ou agência forneceu subsídios adicionais para o seguimento prolongado, e nenhuma participou da revisão, análise e decisão de submeter o manuscrito para publicação. Dr. Farkouh recebeu subsídios de pesquisa da Amgen e Novo Nordisk. O cônjuge do Dr. Dangas atuou no conselho consultivo da Boston Scientific e da Abbott Vascular; e prestou consultoria para a Abbott Vascular. Dr. Shah atuou no conselho consultivo da Philips Volcano; e atuou como consultora para a Terumo. Dr. Stefanini recebeu subsídio de pesquisa (para sua instituição) da Boston Scientific; e recebeu honorários de palestra/consultoria de B.Braun, Biossensores e da Boston Scientific. Dr. Sharma atuou como palestrante da Abbott Vascular, Boston Scientific, Cardiovascular Systems, Inc. e TriReme. Dr. Cohen recebeu subsídio de pesquisa para sua instituição e pagamento de consultoria (modesto) da Medtronic; subsídio de pesquisa da Abbott Vascular; e subsídio de pesquisa para sua instituição da Boston Scientific. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas. Deepak L. Bhatt, MD, MPH, atuou como editor convidado neste artigo.

Manuscrito recebido em 13 de outubro de 2018; manuscrito revisado recebido em 1º de novembro de 2018, aceito em 1º de novembro de 2018.



SEGUIMENTO DE LONGO PRAZO. Após a conclusão do ensaio clínico FREEDOM original em março de 2012, os pacientes e os centros foram convidados a participar do estudo de seguimento FREEDOM. Um total de 25 centros concordou em participar do estudo de seguimento (Tabela On-line 1), e os pacientes desses centros consentiram em ser contatados anualmente por telefone ou e-mail e/ou para determinar seu estado vital, pela revisão do prontuário ou registros de morte nacional, com base no nome completo, data de nascimento, número de prontuário e número do seguro social. Quando a data da morte do paciente não estava disponível, os pacientes foram censurados na data do último contato. Desfechos clínicos foram julgados até o fim do seguimento original por um comitê de eventos independente e cego. No estudo de seguimento FREEDOM, nenhum julgamento

de morte foi realizado. O convite inicial para participar no estudo de seguimento FREEDOM foi estendido a todos os centros do ensaio clínico FREEDOM original. Os centros de maior volume concordaram em participar e contratar o centro coordenador.

SUPERVISÃO DO ESTUDO. O estudo de seguimento FREEDOM foi desenvolvido pelos membros do comitê executivo do ensaio clínico FREEDOM, que também foram responsáveis pela condução, análise e decisão de enviar o artigo para publicação. A coleta de dados para este estudo de seguimento prolongado foi realizada pelos pesquisadores e coordenadores do estudo em cada centro participante, e a análise dos dados foi realizada pelo estatístico do estudo (T.H.). O protocolo do FREEDOM original e do seguimento FREEDOM foi

TABELA 1 Características basais dos pacientes de acordo com o tratamento randomizado e coorte de seguimento					
	Seguimento prolongado		Nenhum seguimento prolongado		Valor de p
	ICP (n = 478)	RME (n = 465)	ICP (n = 475)	RME (n = 482)	
Idade na randomização, anos	63,4 ± 8,4	63,0 ± 9,1	62,9 ± 9,3	63,1 ± 9,4	0,52
Masculino	337 (70,5)	314 (67,5)	361 (76,0)	344 (71,4)	0,03
Hemoglobina glicada, %	7,9 ± 1,9	7,8 ± 1,7	7,6 ± 1,6	7,6 ± 1,6	0,03
Tabagismo corrente	61 (12,8)	75 (16,1)	80 (16,8)	82 (17,0)	0,13
Hipertensão	395 (82,6)	399 (85,8)	411 (86,5)	407 (84,4)	0,44
AVC prévio	10 (2,1)	7 (1,5)	27 (5,7)	21 (4,4)	<0,001
Infarto do miocárdio prévio	141 (29,5)	141 (30,3)	109 (22,9)	96 (19,9)	<0,001
Síndrome coronariana aguda recente	143 (29,9)	127 (27,3)	161 (33,9)	152 (31,5)	0,05
Colesterol total, mg/dL	166,4 ± 72,1	166,6 ± 45,8	171,7 ± 109,6	166,8 ± 44,7	0,75
Colesterol LDL, mg/dL	91,4 ± 32,7	93,4 ± 37,6	93,4 ± 37,9	92,9 ± 36,8	0,98
Colesterol HDL, mg/dL	38,5 ± 10,9	38,9 ± 10,8	39,5 ± 10,9	40,0 ± 12,0	0,03
Mediana de triglicerídeos, mg/dL	184,4 ± 307,8	177,2 ± 136,7	203,3 ± 496,6	178,5 ± 127,4	0,95
IMC, kg/m ²	29,5 ± 5,5	29,7 ± 5,2	29,7 ± 5,2	29,9 ± 5,4	0,31
Depuração de creatinina, mL/min	89,0 ± 50,0	86,5 ± 34,1	90,9 ± 37,8	90,2 ± 45,4	0,10
Microalbuminúria, mg/dL	94,6 ± 227,4	117,0 ± 295,7	89,1 ± 364,6	76,3 ± 188,1	0,27
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo					
Porcentagem do PIB	65,8 ± 12,2	66,2 ± 10,4	65,6 ± 12,0	67,1 ± 10,6	0,52
<40%	11/335 (3,3)	4/322 (1,2)	10/306 (3,3)	7/328 (2,1)	0,65
EuroSCORE					0,17
Média	2,5 ± 2,0	2,7 ± 2,2	2,8 ± 2,7	2,8 ± 2,8	
Mediana (intervalo interquartil)	1,8 (1,2-3,0)	1,9 (1,2-3,2)	2,0 (1,3-3,2)	2,1 (1,3-3,3)	
Escore SYNTAX					0,04
Média	25,5 ± 8,5	26,2 ± 9,4	26,9 ± 8,2	26,1 ± 8,1	
Mediana (intervalo interquartil)	25,0 (20,0-31,0)	25,5 (19,0-32,0)	27,0 (21,0-31,5)	26,0 (20,0-31,0)	
Categoria					0,08
Baixa	180/474 (38,0)	173/459 (37,7)	149/475 (31,4)	167/479 (34,9)	
Intermediária	210/474 (44,3)	186/459 (40,5)	228/475 (48,0)	220/479 (45,9)	
Alta	84/474 (17,7)	100/459 (21,8)	98/475 (20,6)	92/479 (19,2)	
Doença triarterial	386/474 (81,4)	379/459 (82,6)	394/474 (83,1)	414/480 (86,3)	0,12
Oclusão total crônica	147/2.729 (5,4)	162/2.759 (5,9)	176/2.835 (6,2)	167/2.903 (5,8)	0,35
Uso de insulina	150/477 (31,4)	141/465 (30,3)	172/475 (36,2)	152/482 (31,5)	0,17
Uso de medicamentos orais redutores de glicose	386/477 (80,9)	382/465 (82,2)	350/475 (73,7)	347/482 (72,0)	<0,001
Nº total de lesões por stent em todas as fases	3,4 ± 1,3	–	3,7 ± 1,5	–	0,01
Cirurgia sem circulação extracorpórea	–	82/440 (18,6)	–	83/453 (18,3)	0,87
Nº de artérias com enxerto	–	2,9 ± 0,8	–	2,9 ± 0,8	0,74
Enxerto de artéria torácica interna esquerda	–	415/440 (94,3)	–	428/453 (94,5)	>0,99
Enxerto de artéria torácica interna-bilateral	–	54/440 (12,3)	–	56/453 (12,4)	>0,99
Enxerto de artéria torácica interna esquerda e radial	–	28/440 (6,4)	–	56/453 (12,4)	0,003

Valores são média ± DP, n (%) ou n/N (%), salvo indicação em contrário. Os valores de p para comparações entre pacientes com e sem seguimento prolongado. Não houve diferenças significativas entre os braços de tratamento (RME vs. ICP) dentro de cada coorte de seguimento.
HDL = lipoproteína de alta densidade; ICP = intervenção coronária percutânea; IMC = índice de massa corporal; LDL = lipoproteína de baixa densidade; RME = revascularização miocárdica com enxerto.

aprovado pelo comitê de ética em pesquisa institucional local em cada centro participante.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS. O desfecho primário do estudo de seguimento FREEDOM foi inicialmente planejado para ser o mesmo do ensaio clínico FREEDOM, ou seja, um composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal. Muitos centros só foram capazes de coletar dados sobre mortalidade (estado vital), o que levou a uma mudança no desfecho primário do presente relatório para mortalidade por todas as causas apenas. Essa análise primária de mortalidade por todas as causas foi realizada de acordo com a intenção de tratar (IDT), incluindo todos

os indivíduos registrados no ensaio clínico FREEDOM (coorte completa). A análise foi repetida no subconjunto dos sujeitos do FREEDOM que estavam registrados nos centros participantes do seguimento (coorte de seguimento). Uma análise secundária sem IDT também foi realizada, na qual os pacientes foram classificados de acordo com o procedimento de revascularização inicial efetivamente recebido. Ela foi utilizada como uma análise de sensibilidade para nossos resultados, permitindo a avaliação da robustez dos resultados do estudo de seguimento.

As características basais são resumidas como média ± DP para variáveis contínuas e proporções para as vari-

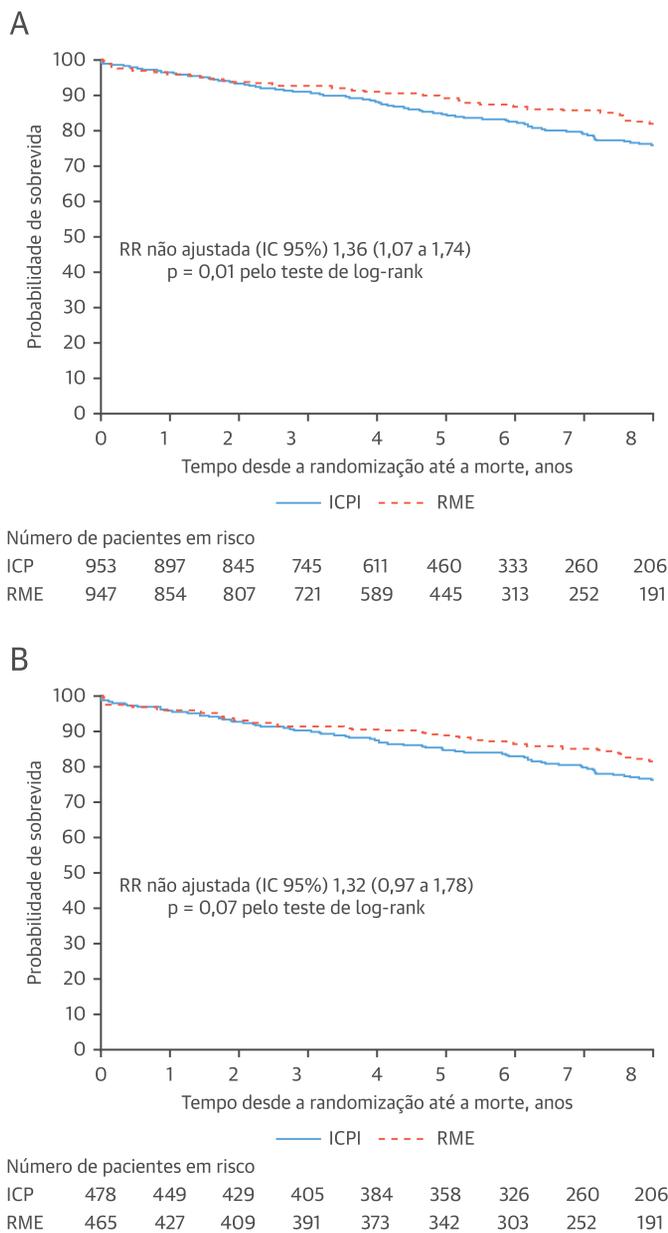
áveis categóricas, por grupo de tratamento no grupo de seguimento prolongado e não prolongado. As variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste t de Student ou do teste rank sum de Wilcoxon para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. A mortalidade por todas as causas foi descrita utilizando as estimativas de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste log-rank. Análises do tipo multivariada temporal para mortalidade por todas as causas ajustada para covariáveis, de subgrupo e de interação foram realizadas utilizando regressão de riscos proporcionais de Cox. A não proporcionalidade foi testada com a interação do tratamento e o tempo de sobrevivida, e explorada com curvas $\log(-\log[\text{sobrevida}])$ (9). Um modelo de perigo não proporcional, permitindo um efeito diferente de tratamento antes e após os primeiros 2 anos de seguimento também foi aplicado e comparado ao modelo com um efeito de tratamento constante. Variáveis basais significativas entre comparação de coorte de seguimento prolongado ou não prolongado, ou no teste de interação, foram incluídas na análise multivariada. Um nível alfa bilateral $<0,05$ foi considerado para indicar significância para a temporalidade das análises de mortalidade por todas as causas e testes de interação de subgrupo, e um valor de $p < 0,01$ foi considerado estatisticamente significativo para as comparações de coortes de seguimento prolongado ou não prolongado. SAS versão 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, EUA) e R versão 3.5.1 (R Foundation, Viena, Áustria, EUA) foram utilizados para realizar as análises estatísticas.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS. Um total de 25 centros concordou em participar do estudo de seguimento FREEDOM, resultando no seguimento de longo prazo de 943 pacientes (49,6% da coorte original completa dos 1.900 pacientes do ensaio clínico FREEDOM). O fluxo detalhado de pacientes do ensaio original e do estudo de seguimento é apresentado na Figura 1.

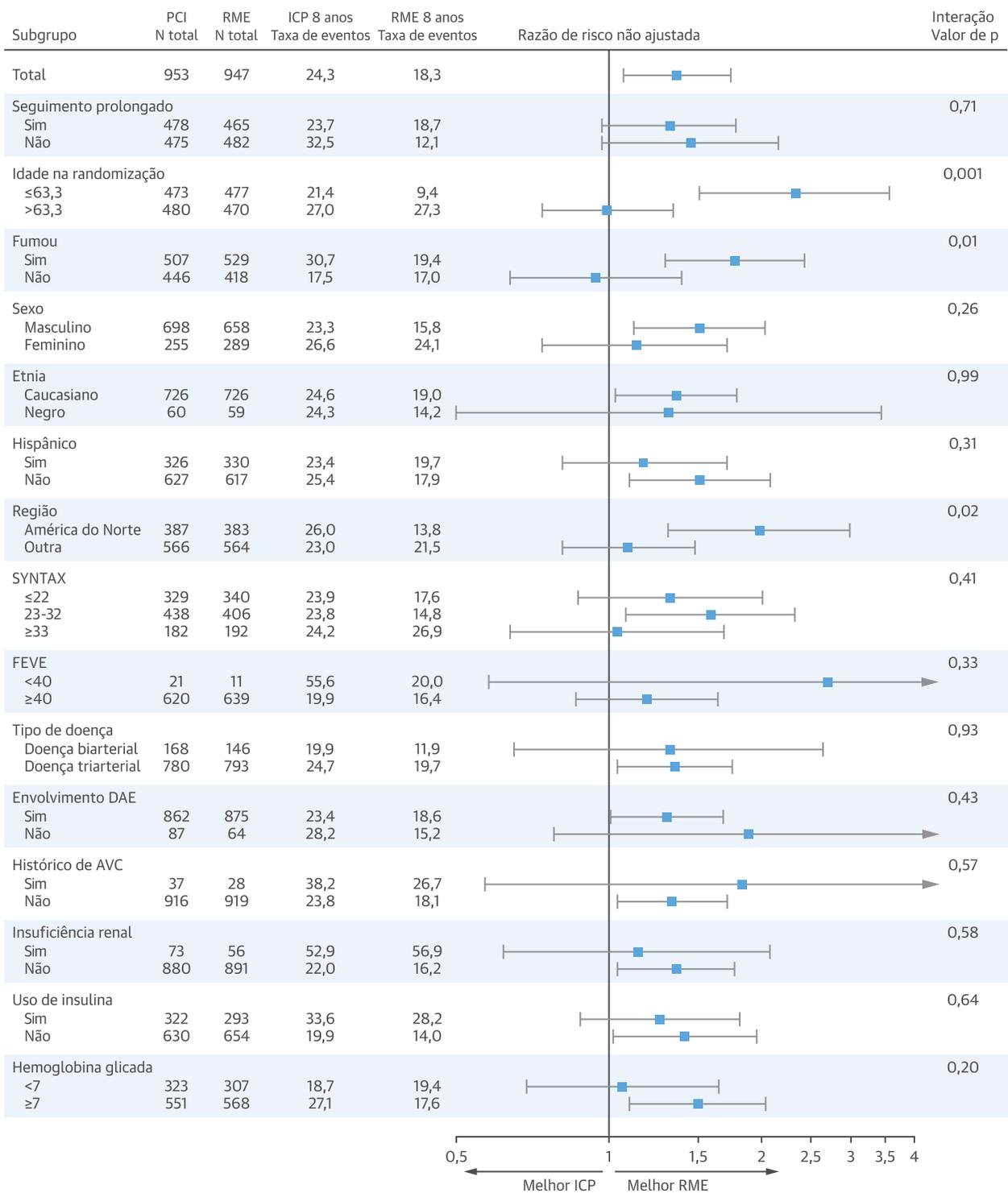
As características basais estão resumidas na Tabela 1, de acordo com o grupo de tratamento randomizado nas dentro das coortes de seguimento prolongado ou não prolongado. Quando comparados com pacientes sem seguimento prolongado, aqueles com seguimento prolongado foram menos propensos a ter um histórico de AVC ($p < 0,001$) e a receber um enxerto radial ($p = 0,003$) e tinham maior probabilidade de ter um infarto do miocárdio prévio ($p < 0,001$) e de estarem recebendo medicamentos orais de redução de glicose no momento da randomização ($p < 0,001$). No entanto, nenhuma das características basais foi diferente estatisticamente de maneira significativa entre ICP-SF e RME nas coortes com seguimento prolongado ou não prolongado.

FIGURA 2 Estimativas de Kaplan-Meier da sobrevivida nos 2 grupos de tratamento



(A) As curvas de sobrevivida para toda a coorte com todos os pacientes registrados no ensaio clínico FREEDOM, de acordo com o grupo de tratamento (n = 1.900). (B) As curvas de sobrevivida para pacientes da coorte de seguimento prolongado, de acordo com o grupo de tratamento (n = 943). IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

SEGUIMENTO DA COORTE PROLONGADA. A duração mediana de seguimento para a coorte completa de todos os pacientes durante o ensaio clínico FREEDOM original foi de 3,8 anos (intervalo de 0,0 a 6,9 anos; intervalo interquartil: 2,5 a 4,9 anos (média $3,6 \pm 1,6$ anos). A duração mediana de seguimento no ensaio clínico FREEDOM original para sujeitos que

FIGURA 3 Análise de subgrupo de mortalidade por todas as causas para a coorte completa

O efeito do tratamento comparou ICP com stents farmacológicos vs. RME, ambos com terapia médica ideal. RR para FEVE <40%: 2,70 (IC 95%: 0,58 a 12,50); ausência de envolvimento DAE 1,88 (IC 95%: 0,78 a 4,49); e histórico positivo de AVC: 1,83 (IC 95%: 0,57 a 5,86). DAE = artéria descendente anterior esquerda; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; outras abreviaturas conforme as Figuras 1 e 2.

foram mais tarde incluídos na coorte de seguimento prolongado foi de 3,6 anos (intervalo de 0,0 a 6,9 anos; intervalo interquartil: 2,5 a 5,0 anos (média $3,6 \pm 1,6$ anos). Somando-se o período de seguimento durante o ensaio clínico FREEDOM original e o seguimento durante o estudo de seguimento FREEDOM, os pacientes da coorte de seguimento foram seguidos por 7,5 anos (variação de 0,0 a 13,2 anos; intervalo interquartil: 5,0 a 9,0 anos (média de $6,7 \pm 3,1$ anos). Este é um aumento de 3,9 anos no seguimento mediano ou um aumento de $3,1 \pm 2,3$ anos no seguimento em média.

ANÁLISE DE SOBREVIDA. Coorte completa. Um total de 314 pacientes foi a óbito durante o período de seguimento: 204 mortes ocorreram durante o ensaio clínico FREEDOM original, e 110 no estudo de seguimento FREEDOM. A Figura 2A mostra as curvas de sobrevida para até 8 anos do seguimento para a coorte completa de todos os pacientes registrados no ensaio clínico FREEDOM. A taxa de evento de seguimento aos 8 anos foi de 24,3% (159 mortes) no grupo ICP-SF, em oposição a 18,3% (112 mortes) do grupo RME não ajustado (razão de risco não ajustada [RR]: 1,36; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,02 a 1,74; $p = 0,01$). A interação em tempo de tratamento não foi estatisticamente significativa ($p = 0,27$). A curva log(-log[função de sobrevida]) apresenta a sobreposição das curvas nos primeiros 2 anos, e elas tornam-se, então, paralelas (Figuras On-line 1A a 1C). Considerando que uma RR de um tratamento não constante na morte por todas as causas sugeriu um atraso no efeito do tratamento, não houve diferença de tratamento durante os primeiros 2 anos (RR: 1,04; IC 95%: 0,73 a 1,50; $p = 0,82$), mas a ICP tinha um maior risco de morte após o segundo ano (RR: 1,69; IC 95%: 1,22 a 2,36; $p = 0,002$). A comparação entre o modelo colocado com e sem uma RR constante resultou em um valor de p de 0,051. Os resultados das análises não IDT foram semelhantes.

Coorte de seguimento prolongado. Com a consideração de apenas pacientes de centros que participaram no estudo de seguimento FREEDOM (943 pacientes), houve 99 mortes (23,7% de taxa de eventos) no grupo ICP-SF e 72 mortes (18,7% de taxa de eventos) no grupo RME (RR não ajustada: 1,32; IC 95%: 0,97 a 1,78; $p = 0,076$) mais de 8 anos de seguimento (Figura 2B). Os resultados das análises não IDT foram semelhantes. Cabe notar que 17 centros (representando 415 pacientes) também registraram dados sobre infarto do miocárdio (proporção de eventos: 4,7% no grupo ICP [10 eventos] vs. 4,0% [8 eventos] no grupo RME) e AVC (proporção de eventos: 2,3% no grupo ICP [5 eventos] vs. 1,5% [3 eventos] no grupo RME) durante o período de seguimento prolongado.

COORTE DE SEGUIMENTO PROLONGADO VS. NÃO PROLONGADO NO ENSAIO CLÍNICO ORIGINAL.

Para descobrir se o seguimento de 5 anos durante o ensaio clínico FREEDOM original foi diferente entre os pacientes que foram incluídos posteriormente na coorte de seguimento prolongado vs. pacientes sem seguimento prolongado, as curvas de sobrevida para estas 2 coortes são apresentadas nas Figuras On-line 2A e 2B. Os efeitos do tratamento comparando ICP-SF vs. RME foram comparáveis entre os 2 grupos.

ANÁLISES MULTIVARIÁVEIS E DE SUBGRUPOS.

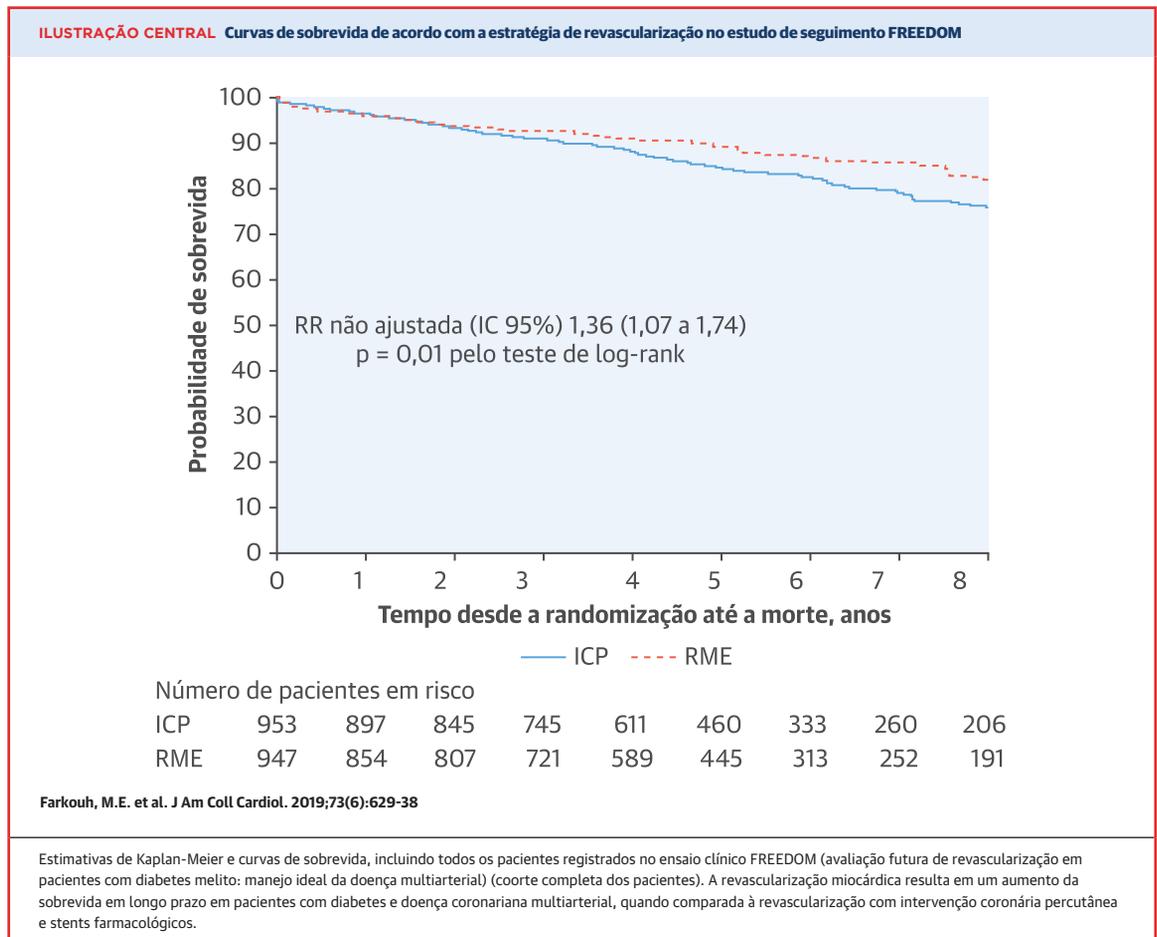
Coorte completa. Após controlar as principais características basais, a análise de regressão de Cox da coorte completa de todos os paciente do ensaio clínico FREEDOM demonstrou que a RR para morte por qualquer causa durante todo o período de seguimento da pós-revascularização no grupo ICP-SF vs. grupo RME foi de 1,38 (IC de 95%: 1,08 a 1,76; $p = 0,01$). A Figura 3 apresenta o efeito do tratamento nos diferentes subgrupos de interesse em toda a coorte de todos os pacientes do ensaio clínico FREEDOM. O aumento da sobrevida da RME vs. ICP-SF foi consistente na maioria dos subgrupos. Pacientes mais jovens do que a idade mediana no início do estudo (63,3 anos) tendeu a derivar aumento preferencial a partir da RME, bem como aqueles com histórico de tabagismo e pacientes de centros na América do Norte (valores de p para a interação, respectivamente: 0,001, 0,01 e 0,02).

COORTE DE SEGUIMENTO PROLONGADO. Tendências semelhantes foram observadas ao realizar análises multivariadas (RR: 1,32; IC 95%: 0,97 a 1,79; $p = 0,076$), e durante a realização de análises de subgrupos apenas com pacientes de centros com seguimento *on-line* (Figura 3).

DISCUSSÃO

Neste estudo de seguimento de longo prazo comparando revascularização coronariana com ICP-SF ou RME em pacientes com DM e DCM registrados no ensaio clínico FREEDOM, a RME foi associada a uma redução significativa na mortalidade por todas as causas em 8 anos (Ilustração Central). Esses resultados são consistentes com os desfechos de 10 anos do subgrupo de DM do ensaio clínico BARI (2, 4), mesmo depois de considerar os avanços na técnica de ICP (os pacientes do BARI foram submetidos à angioplastia apenas sem colocação de stent) e melhorias na terapia médica. É fundamental que uma melhor terapia médica orientada por diretrizes seja adotada como o pilar no manejo de pacientes com DM e DCM (8).

O FREEDOM foi o primeiro ensaio clínico randomizado de poder adequado a comparar ICP-SF com RME



em pacientes com DM e DCM. Desde a publicação do ensaio clínico FREEDOM original em 2012, diretrizes de prática clínica das principais sociedades internacionais cardiovasculares têm recomendado RME mais do que ICP como o método de escolha de revascularização em pacientes com DM e DCM (10-13). Outros ensaios clínicos de pacientes com DM tiveram um seguimento menor, mas também relataram resultados superiores da RME quando comparado a ICP com stents de metal sem revestimento (14, 15), SF de primeira geração (16-19) e com SF de segunda geração (20). Uma análise combinada (21) dos 5.034 pacientes com DM randomizados nos ensaios clínicos FREEDOM, BARI-2D e COURAGE também relatou menor mortalidade associada à revascularização miocárdica em comparação com a ICP (RR: 0,76; IC 95%: 0,60 a 0,96; p = 0,024) após uma mediana de 4,5 anos de seguimento. Além disso, Head et al. (22) recentemente publicaram uma análise dos pacientes de 11 ensaios clínicos, comparando a RME e a ICP, em que 34,2% dos procedimentos de ICP foram realizados com SF da geração mais recente. No subgrupo de pacientes com DM e DCM (n = 3.266), a ICP foi associada a um risco

maior de mortalidade por todas as causas em 5 anos (RR: 1,48; IC 95%: 1,19 a 1,84; p = 0,0004).

Apesar de haver novos avanços na ICP desde o ensaio clínico FREEDOM, dados dos últimos 5 anos continuam a sustentar a RME em comparação à ICP em pacientes com DAC estável e DM. Uma análise baseada em registro de todos os procedimentos de revascularização realizados em pacientes com DM e DCM na província de British Columbia, Canadá, relatou que a RME foi associada a uma menor taxa de mortalidade em comparação à ICP (7,8% vs. 12,2%; p < 0,01) após um seguimento mediano de 3,3 anos (23). Além disso, o ensaio clínico BEST randomizou 880 pacientes com DCM (aproximadamente 40% com DM) e demonstrou uma taxa significativamente maior do principal desfecho composto de morte, infarto do miocárdio, revascularização do vaso-alvo após ICP com SF com everolimus quando comparada à RME (20). Além disso, as taxas de infarto do miocárdio espontâneo e revascularização devido a novas lesões foram significativamente maiores na ICP vs. braços de RME – sugere-se que a proteção de ambas possa ser o mecanismo de aumento com RME em pacientes com aterosclerose difusa como DM (24).

No ensaio clínico FREEDOM original, as curvas de mortalidade para ICP-SF vs. RME começaram a se separar durante o segundo ano de seguimento. Com seguimento de longo prazo, as curvas continuaram a se separar, tornando essa diferença mais pronunciada. Cabe notar que a mesma tendência de mortalidade foi observada nas curvas de sobrevida compostas por pacientes apenas com seguimento prolongado, e a falta de significância estatística nesta coorte pode ser devida à falta de poder. O seguimento FREEDOM apresentou tendências importantes de maior benefício da RME em pacientes que eram mais jovens, tinham uma história de tabagismo e que foram registrados em centros norte-americanos; todas merecem uma avaliação mais aprofundada. Na metanálise realizada por Head et al. (22), não foi encontrada interação entre idade e método de revascularização após 5 anos de seguimento. Para pacientes mais jovens, o maior benefício da RME no seguimento FREEDOM sustenta a hipótese de que o número de anos de vida adquirido somente pode ser avaliado pelo seguimento prolongado para além de 5 anos, e introduz a idade como um potencial determinante principal no processo de tomada de decisão quanto ao modo ideal de revascularização em pacientes com DM e DCM. O histórico de tabagismo foi avaliado na coorte com DM no ensaio clínico BARI e, após 7 anos de seguimento, ao contrário dos nossos achados, não houve aumento diferencial da sobrevida em fumantes vs. não fumantes, de acordo com o modo de revascularização (25). Por último, o estudo de seguimento FREEDOM corrobora a tendência observada no ensaio clínico FREEDOM original de que diferenças regionais também podem ser um determinante de desfechos clínicos após revascularização coronariana.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Primeiro, a coorte de pacientes com seguimento prolongado incluiu apenas metade (49,6%) da população do ensaio clínico FREEDOM original. No entanto, é importante considerar que a randomização do ensaio clínico FREEDOM foi estratificada por centro, e uma bastante elevada de seguimento global (99%) foi obtida em centros participantes do estudo de seguimento FREEDOM. Além disso, havia apenas poucas diferenças basais entre as coortes com e sem seguimento prolongado, o que não parece ter uma grande influência na sobrevida de longo prazo, embora confundidores teoricamente não medidos também possam intervir nos resultados. Em segundo lugar, embora esforços tenham sido feitos para entrar em contato com todos os pacientes nos centros participantes, por telefone ou por e-mail, houve uma pequena proporção de pacientes que foi perdida no seguimento ou retirou o consentimento antes e durante o estudo de seguimento FREEDOM,

e este foi numericamente maior no grupo RME, como ilustrado na Figura 1. Além disso, para uma minoria de pacientes de ambos os grupos de tratamento, o estado vital foi obtido por meio de registros administrativos locais. No entanto, ele é composto por apenas uma pequena porcentagem da população (<10%) e, mesmo considerando que essas fontes de dados possam ser menos robustas, é improvável que altere os resultados do estudo global. Em terceiro lugar, na última década, as plataformas de stent continuaram a evoluir à medida que a geração mais nova de stents foi adotada na prática. Esses novos stents estavam, em grande parte, indisponíveis durante o período de registro do ensaio clínico FREEDOM. Os resultados do FREEDOM devem ser interpretados com base na totalidade das evidências que demonstram que mudanças nas plataformas de ICP não alteraram significativamente o tamanho do efeito da vantagem de sobrevida de longo prazo da RME sobre a ICP (22). As opções de tratamento médico para DM também evoluíram na última década, pois novos hipoglicemiantes também estão associados a reduções nas principais taxas de eventos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares (26, 27). A combinação desses novos medicamentos para reduzir a glicose com uma estratégia de revascularização contemporânea ainda tem de ser estudada. Por fim, dados relativos à terapia médica concomitante, procedimentos de revascularização adicional ou outros desfechos clinicamente relevantes, como infarto do miocárdio e AVC, estavam disponíveis apenas em centros selecionados durante o período de seguimento e, portanto, não foram incluídos na presente análise. Nós não conseguimos avaliar a contribuição da revascularização incompleta para sobrevida no FREEDOM, pois ela não foi avaliada no momento da avaliação angiográfica principal no laboratório. No entanto, este estudo fornece maior dados de seguimento sobre mortalidade por todas as causas após a randomização dos pacientes com DM e DCM, sem doença com acometimento do tronco da artéria coronária esquerda, para ICP-SF ou RME.

CONCLUSÕES

No presente estudo de seguimento FREEDOM, realizamos uma análise de sobrevida de longo prazo dos pacientes registrados no ensaio clínico FREEDOM. Em pacientes com DM e DCM e sem doença com acometimento do tronco da artéria coronária esquerda, a RME continua a ser superior à ICP-SF na redução da mortalidade por todas as causas em um seguimento de 8 anos. Esses dados sustentam as recomendações atuais de que a RME seja considerada a estratégia de preferência para revascularização nesses pacientes.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Michael E. Farkouh, Peter Munk Cardiac Centre, 585 University Avenue–4N474, Toronto, Ontario M5G 2N2, Canadá. E-mail: Michael.Farkouh@uhn.ca. Twitter: @drmikéfarkouh. OU Dr. Valentin Fuster, Mount Sinai School of Medicine, Cardiovascular Institute, One Gustave Levy Place, Box 1030, New York, New York, EUA 10029-6500. E-mail: valentin.fuster@mssm.edu. OU Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Espanha. E-mail: valentin.fuster@mssm.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO. A revascularização cirúrgica de pacientes com diabetes e DCM está associada a menor mortalidade em relação à ICP.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Avanços na terapia médica, na tecnologia da ICP e nas técnicas de RME na década desde que se iniciou o ensaio clínico FREEDOM devem ser levados em conta ao considerar a revascularização de pacientes com diabetes e doença arterial coronariana.

REFERÊNCIAS

- M.E. Farkouh, M. Domanski, L.A. Sleeper, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 367 (2012), pp. 2375-2384.
- The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*, 96 (1997), pp. 1761-1769.
- R.L. Frye, P. August, M.M. Sleeper, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 360 (2009), pp. 2503-2515.
- The BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 49 (2007), pp. 1600-1606.
- S.P. Sedlis, P.M. Hartigan, K.K. Teo, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 1937-1946.
- M.E. Farkouh, G. Dangas, M.B. Leon, et al. Design of the Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J*, 155 (2008), pp. 215-223.
- S. Bansilal, M.E. Farkouh, W. Hueb, et al. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry. *Am Heart J*, 164 (2012), pp. 591-599.
- M.E. Farkouh, W.E. Boden, V. Bittner, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. 1607-1615.
- P.D. Allison. *Survival Analysis Using SAS. A Practical Guide.* SAS Institute Inc, Cary, NC (1995).
- M.R. Patel, J.H. Calhoon, G.J. Dehmer, et al. Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 2212-2241.
- F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 40 (2019), pp. 87-165.
- K.K. Teo, E. Cohen, C. Buller, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology/Canadian Society of Cardiac Surgery position statement on revascularization—multivessel coronary artery disease. *Can J Cardiol*, 30 (2014), pp. 1482-1491.
- S.D. Fihn, J.C. Blankenship, K.P. Alexander, et al. 2014 focused update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 1929-1949.
- A. Abizaid, M.A. Costa, M. Centemero, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary artery disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation*, 104 (2001), pp. 533-538.
- E.G. Lima, W. Hueb, R.M. Garcia, et al. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J*, 166 (2013), pp. 250-257.
- A.P. Banning, S. Westaby, M.C. Morice, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 1067-1075.
- A. Kapur, R.J. Hall, I.S. Malik, 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*, 55 (2010), pp. 432-440.
- M. Kamalesh, T.G. Sharp, X.C. Tang, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. 808-816.
- A.P. Kappetein, S.J. Head, M.C. Morice, et al., for the SYNTAX Investigators. 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*, 43 (2013), pp. 1006-1013.
- S.J. Park, J.M. Ahn, Y.H. Kim, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 1204-1212.
- G.B. Mancini, M.E. Farkouh, M.M. Brooks, et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 68 (2016), pp. 985-995.
- S.J. Head, M. Milojevic, J. Daemen, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*, 391 (2018), pp. 939-948.
- K. Ramanathan, J.G. Abel, J.E. Park, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2995-3006.
- M.J. Domanski, M.E. Farkouh. Type 1 diabetes, coronary disease complexity, and optimal revascularization strategy. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 1452-1454.
- The BARI Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol*, 35 (2000), pp. 1122-1129.
- S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 311-322.
- B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2117-2128.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronariana, revascularização coronariana, diabetes

APÊNDICE Para acesso a uma tabela e figuras suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.