

ESTUDOS MULTICÊNTRICOS PARA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA CORONÁRIA: O QUE SIGNIFICAM PARA O MÉDICO PRÁTICO?

PROTÁSIO LEMOS DA LUZ, FÚLVIO PILEGGI

Quando se testa uma hipótese científica, dois problemas de fato são analisados: a hipótese em si e a capacidade do pesquisador ou do grupo para realizar corretamente o teste. Esse segundo fator pode influenciar significativamente o resultado final, mascarando a apreciação da hipótese. Nos estudos que vamos focalizar ocorreram problemas dessa ordem, como será comentado oportunamente. Três grandes estudos multicêntricos, randomizados, foram realizados até agora para avaliar o efeito da cirurgia de revascularização no tratamento da insuficiência coronária: o dos hospitais dos Veteranos (the Veterans Administration Study) nos EUA, o estudo europeu (the European Coronary Surgery Study) e o CASS (Coronary Artery Surgical Study) que é o último estudo americano, o mais útil e também o mais controvertido. Neste trabalho, analisaremos sucintamente os achados mais importantes de cada estudo com a finalidade de tirar conclusões pertinentes à indicação da cirurgia de revascularização no momento atual.

No estudo dos Hospitais dos Veteranos¹⁻³, entre 1972 e 1974, foram admitidos doentes com angina e estável há mais de seis meses, com tratamento clínico por pelo menos três meses, e sem contra-indicação para pontes de safena, obviamente; com evidências eletrocardiográficas de infarto cicatrizado ou anormalidades de segmento ST ou da onda T em repouso ou, na ausência desses critérios, com teste ergométrico positivo. Os critérios de exclusão incluíram infarto do miocárdio há menos de 6 meses, pressão arterial diastólica > 100 mm Hg, cardiomegalia acentuada, aneurisma do ventrículo esquerdo ou valvopatia; doenças associadas, participação em qualquer outro estudo; operação prévia para angina do peito; angina instável ou síndrome intermediária e insuficiência cardíaca. Os critérios angiográficos incluíram: estenose de 50% ou mais, em uma ou mais artérias coronárias principais, bom leito distal, ausência de aneurisma do ventrículo esquerdo e contratilidade miocárdica preservada. Note-se que esses critérios diferem do consenso atual em se indicar cirurgia para lesões isoladas somente quando a obstrução atinge pelo menos 70%; por outro lado, operam-se inúmeros pacientes com disfunção ventricular moderada ou severa.

O resultado global mostrou que não houve diferença significativa, entre o tratamento clínico e cirúrgico, ao longo de 11 anos de observação¹, em 686 pacientes sem lesão de tronco da coronária esquerda. A sobrevida para todos os pacientes, aos 7 anos, foi 70% para o tratamento clínico e 77% para o cirúrgico (P, 0,043), aos 11 anos, as cifras foram 57 e 58%, respectivamente. Para doentes com lesão de tronco, a vantagem de cirurgia tornou-se logo evidente³. Considerando o número de artérias lesadas, também não se notaram diferenças significativas entre os tratamentos clínico e cirúrgico. Porém, pacientes classificados como de alto risco com base em critérios angiográficos (3 vasos lesados e disfunção ventricular) clínicos (depressão de ST em repouso, IAM prévio, hipertensão arterial), ou combinação de ambos, obtiveram nítida vantagem com o tratamento cirúrgico. Curiosamente, após 11 anos, doentes com 2 vasos lesados apresentaram desvantagem significativa quando operados.

As críticas mais contundentes feitas ao estudo dos veteranos são de ordem técnica. Assim, o número de doentes operados em alguns hospitais foi pequeno, em média 0,5 a 2 por mês. Isso certamente contribuiu para a mortalidade hospitalar de 5%, considerada alta, sobretudo porque foram operados pacientes com contratilidade miocárdica preservada. O índice de oclusão de pontes foi 31%, também, excessivo. Além disso, a passagem do grupo clínico para o cirúrgico foi elevada: 20% ao final de 5 anos: mas, para efeito estatístico, esses pacientes foram mantidos no grupo clínico. Como se observa na tabela I, essa passagem foi semelhante nos três estudos.

TABELA I - Comparação da mortalidade hospitalar e passagem clínico-cirúrgica.

	Veteranos	Europeu	CASS
Mortalidade hospitalar -%	5,6	4,8	1,4
Passagem do grupo clínico para cirúrgico - 5 anos	20,0	24,0	23,5

Modificado de Rabimtoola, S.H. (ref. 14)

Se do ponto de vista estatístico é correta a manutenção dos pacientes em seus grupos originais, quan-

do se considera a prática médica individual tem-se que admitir que tais casos representam falhas do tratamento clínico. Houve, ainda, 11% de reoperações de 4% por ano de mortalidade tardia: para o período de tempo em que os doentes foram analisados, são cifras altas e representam possivelmente revascularizações incompletas. Por fim, a má qualidade dos filmes angiográficos foi severamente criticada pelo Dr. Gensini⁴, o qual considerou que vários deles não podiam ser interpretados corretamente e, por isso, um número não insignificante de pacientes não deveria ter sido selecionado para a cirurgia.

Essas são falhas técnicas às quais nos referimos anteriormente, e que representam má aplicação de recursos no teste 'da hipótese em estudo. Nesse caso específico, é evidente que essas falhas prejudicaram o tratamento cirúrgico. Por essas razões, o peso que esse estudo tem no comportamento médico atual quanto à indicação de cirurgia de coronária é discreto. Mas, na ocasião de sua divulgação inicial, causou grande impacto.

Depois surgiu o estudo europeu, do qual participaram 12 serviços. De 1973 a 1976, foram selecionados para tratamento clínico ou cirúrgico, ao acaso, 768 pacientes, todos do sexo masculino e com idade inferior a 65 anos, com angina estável, de intensidade leve ou moderada e boa função ventricular. Portanto, escolheu-se um subgrupo de indivíduos com características peculiares bem definidas. Considerou-se lesão de 50% como obstrução crítica: porém, foram aceitos para o estudo somente pacientes com duas ou três artérias lesadas. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo deveria ser 50% ou mais.

A mortalidade operatória foi 3,6% no total e de 1,5% no último terço do estudo, mostrando o efeito do aprendizado cirúrgico. A perviabilidade das pontes foi 90%, aos 9 meses, em 84 pacientes, e 77% entre 9 e 18 meses, em 223 pacientes, o que é compatível com as experiências mais recentes, e maior que a encontrada no estudo dos veteranos.

Os resultados foram substancialmente diferentes do estudo dos veteranos. Assim, como um todo, os doentes submetidos a tratamento cirúrgico tiveram sobrevida maior do que os submetidos a tratamento médicos^{5,6}, após 6 anos de seguimento. Nos casos de lesões de tronco da coronária esquerda, cujo número era reduzido, a diferença de sobrevida foi muito elevada em favor da cirurgia. Quando se analisaram os doentes com lesão de duas artérias, a diferença não foi significativa. Esse grupo de duas artérias, porém, foi subdividido entre aqueles que não apresentavam lesão proximal na artéria descendente anterior (DA) e os doentes que a apresentavam. Na presença de lesão proximal, o tratamento cirúrgico mostrou-se superior ao tratamento médico. A importância dessa subdivisão refere-se à maior extensão da massa miocárdica sujeita a isquemia, quando a obstrução se localiza nas porções iniciais da DA, e configura uma situação considerada de alto risco⁷. Por outro lado, nos pacientes com três vasos

lesados, o tratamento cirúrgico foi nitidamente superior. Portanto, a diferença na sobrevida global deveu-se aos doentes com lesões de tronco, aos pacientes com lesões de duas artérias incluindo lesão proximal da DA e aos casos com comprometimento das três coronárias principais.

No estudo europeu identificaram-se fatores clínicos e fisiológicos que sugeriam maior sobrevida com o tratamento cirúrgico, tais como: ECG anormal em repouso e depressão de ST ³ 1,5 mm, ambos indicativos de importante grau de isquemia, assim como doença arterial periférica e idade avançada. O estudo europeu mostrou outros benefícios funcionais associados ao tratamento cirúrgico, como redução dos ataques anginosos e do uso de betabloqueadores, e o melhor desempenho físico durante o esforço, entre os operados em comparação com o grupo clínico. O uso de nitratos e betabloqueadores foi mais freqüente no grupo clínico do que no cirúrgico. O consumo de cigarros e o emprego de digital e diuréticos foram iguais nos dois grupos. A passagem do grupo clínico para o cirúrgico foi 24%, ao final de 6 anos de observação.

De 1975 a 1979, recrutaram-se doentes para o CASS, nos Estados Unidos, com um propósito muito específico. É muito importante que se esclareça esse ponto. Nessa ocasião já estava bem claro que o tratamento cirúrgico era o melhor para pacientes que sofriam de angina severa e resistente. Também não havia dúvidas que as lesões de tronco deveriam ser tratadas cirurgicamente. A questão proposta pelos investigadores do CASS era se a revascularização miocárdica com pontes de safena deveria ou não ser estendida a doentes com angina estável, discreta ou moderada.

Quinze serviços participaram do estudo, no qual 24959 pacientes submetidos à cinecoronariografia foram considerados, e dos quais 780 (12,8% dos elegíveis) foram aceitos para sorteio e tratamento. É importante atentar para os pacientes eliminados do estudo, sobretudo os portadores de angina graus III e IV, que justamente constituem a maioria dos pacientes submetidos à revascularização miocárdica de rotina em nossos serviços atualmente. Além disso, foram excluídos os pacientes com lesão de tronco, angina instável e progressiva. Saliente-se que não há objeção quanto ao planejamento do estudo, tendo em vista o objetivo dos investigadores. É legítimo escolher se a população a ser estudada. Porém, da mesma forma, os resultados só se aplicam a essa população ou outra perfeitamente comparável, como discutiremos adiante.

O critério angiográfico para indicação cirúrgica foi a presença de lesões obstrutivas > 70%. Note-se aqui a evolução do conceito de lesão crítica. Nos estudos anteriores, foram admitidos pacientes com lesões de apenas 50%; na época do CASS já havia o consenso de que lesões < 70% raramente são, por si, responsáveis por isquemia miocárdica. A distribuição dos pacientes de acordo com o número de artérias lesadas, isto é, 1, 2 ou 3, corresponde aproximadamente ao que se observa atualmente. A fração de ejeção era > 50% em 2/3 dos

doentes; porém, havia um grupo de pacientes ao redor de 20% da amostra - com fração de ejeção mais baixa, o que confere uma característica distinta ao CASS em comparação aos outros estudos, nos quais a fração de ejeção era uniformemente acima de 50%.

Após cinco anos de observação, não se notaram diferenças estatisticamente significativas quanto à mortalidade entre os grupos clínico e cirúrgicos⁸. Porém, a qualidade de vida, avaliada pelo consumo de drogas antianginosas e teste de esforço, foi melhor entre os pacientes operados⁹.

A mortalidade hospitalar do CASS foi 1,4%, que é substancialmente menor do que no estudo dos veteranos e do europeu (tab. I) e compatível com a experiência dos melhores serviços do mundo. A passagem do grupo clínico para o cirúrgico, ao final de 5 anos, foi 23,8% para todos os pacientes, praticamente igual ao dos estudos anteriores (tab. I). Após as observações iniciais, compreendendo cinco anos de evolução, os investigadores do CASS publicaram dados de sobrevida do subgrupo de pacientes com fração de ejeção baixa (0,34 a 50%), seguidos por 7 anos¹⁰. Nessa ocasião, 84% dos pacientes operados estavam vivos, enquanto 70% dos tratados clinicamente sobreviveram ($p < 0,01$). No subgrupo de pacientes com 65 anos ou mais, em estudo não-randomizado, com doentes do registro do CASS, notou-se sobrevida de 79% entre os submetidos a tratamento cirúrgico e 64% no grupo clínico ($p < 0,0001$). Após 6 anos de observação, essa diferença esteve praticamente confinada a pacientes com "alto risco". Um estudo não-randomizado, em 2894 pacientes com angina classes III e IV do registro do CASS, no qual 1958 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico foram comparados a 936 pacientes mantidos em tratamento clínico, mostrou nítida vantagem da cirurgia¹².

A controvérsia suscitada pelos CASS¹³⁻¹⁵ não foi pequena e não se deveu a aspectos técnicos da realização do estudo ou análise de dados. Deveu-se, sim, à extensão imprópria de seus resultados, com sugestões de que os achados seriam aplicáveis a toda a população de doentes com insuficiência coronária, quando na verdade devem ser restritos apenas a pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos. Os investigadores responsáveis pelo estudo não fizeram extrapolações indevidas; elas foram feitas por analistas de fora do projeto. Outra causa de má interpretação dos dados foi a extrapolação no tempo. Assim, diferenças de sobrevida não observadas aos cinco anos de evolução tornaram-se evidentes dois anos depois^{10,11}; porém, conceitos prematuros já haviam sido expressos.

APLICAÇÃO PRÁTICA DESSES ESTUDOS

A evolução dos tratamentos clínico e cirúrgico para a insuficiência coronária tem sido constante e significativa. Na área médica, a introdução de betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e novas drogas para o controle da hipertensão contribuíram para tornar o

tratamento clínico mais eficiente. Isto se refletiu; provavelmente na sobrevida do grupo clínico do CASS, no qual a mortalidade ficou abaixo de 2% por ano. Por outro lado, o controle de fatores de risco como tabagismo, hipercolesterolemia e sedentarismo terá influenciado benéficamente a evolução de todos os pacientes, quer operados ou não.

A cirurgia também teve progressos: a introdução da cardioplegia ampliou a capacidade de preservação do miocárdio durante a operação, permitindo sua realização em pacientes com depressão miocárdica severa. O emprego das anastomoses de mamária mostrou vantagens indiscutíveis na sobrevida a longo prazo¹⁶ e atualmente é empregada amplamente: o uso de antiagregantes plaquetários aumentou a perviabilidade das anastomoses¹⁷. Pode-se, afirmar, portanto, que ambas as formas de tratamento estão mais aperfeiçoadas.

Como conseqüência desses avanços, a avaliação contemporânea da cirurgia só poderia ser feita, a rigor, com a incorporação desses avanços técnicos, o que implicaria novos estudos. Finalmente, no que respeita à indicação da cirurgia, o conceito mais importante que deve nortear a atitude médica é que os resultados acima discutidos só se aplicam a pacientes com características idênticas às dos que foram estudados. Estendê-los a toda população de doentes coronários seria incorrer em grave erro.

REFERÊNCIAS

1. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Eleven year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N. Engl. J. Med.* 311: 1333, 1984.
2. Detri, K.M.; Takaro, T.; Rultgren, H. et al - Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration Randomized Trial of Coronary Artery Bypass Surgery - *Circulation*, 72 (Supl. V): 84, 1985
3. Takaro, T.; Peduzzi, P.; Detri, K. M. et al - Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease: Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation*, 66: 14, 1982.
4. Gensini, G. - Personal communication. In: Favalaro, R. - *Direct Myocardial Revascularization: A Ten Years Journey*. *Am. J. Cardiol.* 43: 109, 1979.
5. European Coronary Surgery Study Group: Prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. Second intern report by the European Surgery Study Group. *Lancet*, 2: 491, 1980.
6. European Coronary Surgery Study Group: Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet*, 2: 1173, 1982.
7. Rahimtoola, S. H- Left main equivalence is still an unproved hypothesis but proximal left anterior descending coronary artery disease is a high-risk lesion. *Am. J. Cardiol.* 53: 1719, 1984.
8. CASS Principal Investigators and their associates: Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*, 68: 939, 1983.
9. CASS Principal Investigators and their associates: Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation*, 68: 951, 1983.
10. Passamani, E.; Davies, K. B.; Gillepsie, M.J. et al - A randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival of patients with a Mow ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 312: 1665, 1985.

11. Gersh, B. J.; Kronmal, R. A.; Schaff, H.V. et al - Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients 65 years of age or older: a non-randomized study from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N. Engl. J. Med.* 313: 205, 1985.
12. Kaiser, G. C.; Davies, K. B.; Fisher, D. L. et al - Survival following CABG in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 89: 513, 1985.
13. Braunwald, E. - Effects of coronary-artery bypass grafting on survival. Implications of the randomized coronary-artery surgery study. *N. Engl. J. Med.* 309: 1181, 1983.
14. Rahimtoola, S.H. - A perspective on the large multicenters randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina- *Circulation*, 72 (Supl. V): 123, 1985.
15. Gunnar, R.M.; Loeb, H. S. - An alternative interpretation of the results of the Coronary Artery Surgery Study *Circulation*, 71:193,1985.
16. Loop, F. D.; Lytle, B. W.; Cosgrove, D. M. et al - Influence of the internal-mammary-artery graft on no year survival and other cardiac events. *N. Engl. J. Med.* 314: 1, 1986.
17. Chesebro, J. H.; Fuster, V.; Elvebacke L. R. et al - Platelet inhibitor drug trial in coronary artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on late postoperative vein-graft patency. *N. Engl. J. Med.* 310: 209, 1984.