

PROJETO MASS — 20 ANOS RESULTADOS DE UM PROJETO TEMÁTICO

O Projeto MASS (*Medicine, Angioplasty and Surgery Study*) nasceu em 1986 como resultados de experiências iniciais de um estudo de seguimento clínico em longo prazo de pacientes portadores de afecções coronarianas graves e que recusaram o tratamento cirúrgico. Nesse estudo observou-se que pacientes portadores de comprometimento coronariano multiarterial angina estável e com função ventricular preservada apresentavam excelente prognóstico clínico e baixos percentuais de eventos coronarianos e também de morte¹.

Concluído o estudo, criamos um grupo de trabalho para planejar e projetar uma estratégia de estudos, focando a evolução clínica em longo prazo de pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC) que se submetessem às diferentes formas terapêuticas e, compará-las entre si. A organização estrutural reuniu para sua implementação pesquisadores multiprofissionais, incluindo: médicos, enfermeiros, estatísticos, psicólogos, nutricionistas, biólogos, digitadores de banco de dados, entre outros. A base operacional do projeto está localizada nas dependências dos ambulatórios da unidade clínica de coronariopatia crônica onde os pacientes foram recrutados.

O segmento clínico dos pacientes é realizado em salas de atendimento do ambulatório, pelos médicos e também pela equipe multiprofissional, e os dados obtidos dos pacientes alimentam o nosso banco de dados. Até o presente momento estão registrados aproximadamente 23.000 pacientes que tiveram o diagnóstico presuntivo de DAC e que foram encaminhados para estudo cinecoronariográfico. Nessa amostra estão incluídos; além de pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais, com discreto grau de obstruções, com obstrução importante em uma ou mais artérias, com valvopatias ou aneurismas ventriculares associados e também pacientes submetidos previamente a intervenções de revascularização miocárdica. Depois de examinadas todas as condições para inclusão nos estudos, as informações dos pacientes são fornecidas para um banco de dados, ficando então disponíveis para várias formas de tratamentos e também para futuras análises.

Por causa da diversidade de apresentação clínica e angiográfica de uma mesma doença, e também pela associação com outras enfermidades, o banco de dados do projeto MASS gerou uma série de subestudos que permitiu analisar os resultados das diferentes formas clínicas e terapêuticas, das alterações hematológicas em diferentes condições, de processos inflamatórios sub-celulares, do material genético e da biologia molecular. Com estes dados, o projeto MASS permitiu ampliar discussões para futuras pesquisas possibilitando, assim, considerá-lo como um projeto temático.

Esse banco de dados gerou, então, uma amostra representativa de pacientes com comprometimento isolado da artéria coronária descendente anterior com angina estável e ausência de infarto prévio. Além disso, a função ventricular estava preservada e as demais artérias eram normais. Após três anos de seguimento

observou-se que o resultado dos tratamentos clínico, cirúrgico ou percutâneo, indicados de maneira randomizada, revelaram mortalidade semelhante para os três grupos. Todavia, quando se analisou a incidência de eventos e/ou a necessidade de intervenções, observou-se que os pacientes submetidos previamente ao tratamento percutâneo necessitaram de significativo número de novas intervenções, quando comparado com pacientes do grupo cirúrgico ou clínico². Essa mesma amostra, acompanhada por cinco anos, revelou resultados semelhantes quando avaliados os mesmos quesitos do estudo anterior. Porém, a incidência de sintomas anginosos e isquemia miocárdica esforço-induzido foi significativamente maior nos pacientes tratados clinicamente³.

Com esses resultados buscou-se avaliar, com os mesmos objetivos, os resultados dos três tipos de tratamentos, indicados de maneira randomizada, nos pacientes portadores de comprometimento multiarterial angina estável e função ventricular preservada. Os resultados observados após um ano de seguimento revelaram que a incidência de morte foi semelhante nas três formas terapêuticas aplicadas. Quando se analisou a necessidade de novas intervenções, observou-se também que os pacientes submetidos ao tratamento percutâneo tiveram significativa necessidade de novas intervenções⁴. A mesma análise realizada nesses pacientes após cinco anos de seguimento revelou resultados semelhantes⁵.

Ainda que os resultados terapêuticos tenham revelado similaridade em relação à mortalidade, observou-se no final do estudo que os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico revelavam melhor qualidade de vida em todos os domínios quando comparado com pacientes que receberam outras formas terapêuticas. Esses resultados foram obtidos com a aplicação de um questionário, o *Short-Form Health Survey (SF36)* com avaliação do componente mental e físico⁶.

A análise dos custos comparativos relativos aos tratamentos aplicados nessa amostra revelou que os custos efetivos do tratamento percutâneo foram semelhantes aos custos do tratamento cirúrgico. Isto se deveu ao grande número de novas intervenções nesses pacientes. O tratamento clínico foi o de menor custo. Todavia, observou-se que, nesses pacientes, uma curva progressiva de aumento nos custos ao longo do seguimento⁷.

Também nessa amostra estudada, buscou-se correlacionar o polimorfismo da glicoproteína P1A2 plaquetária com a incidência de eventos. Observou-se que apenas os pacientes fumantes e que apresentavam o polimorfismo evoluíram com aumento de eventos cardiovasculares quando comparados aos fumantes sem a presença do polimorfismo. Por outro lado, nos pacientes não-fumantes tal associação não foi encontrada. Pode-se revelar, então, uma interação genético/meio ambiente na população do MASS II⁸. Todavia, não se observou diferença na incidência de eventos cardiovasculares independentemente do tipo de tratamento empregado, quando se analisou o polítipo plaquetário P2Y12⁹.

Pacientes diabéticos também foram contemplados com uma análise em separado. Observou-se no final do estudo que o tratamento percutâneo ou cirúrgico diminuiu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares comparados com pacientes que receberam tratamento clínico¹⁰.

Além disso, nesses pacientes diabéticos, observou-se que, após testes ergométricos seqüenciais, instalava-se o que se denomina pré-condicionamento isquêmico, ou seja: maior tolerância ao exercício após novo teste ergométrico repetido. O uso de hipoglicemiantes orais aboliu de maneira significativa o pré-condicionamento isquêmico o que seguramente contribuiu para o pior prognóstico do paciente diabético portador de doença coronária¹¹.

Todos os pacientes estudados tiveram a randomização como princípio de análise estatística. Esse modelo estatístico é usado na grande maioria dos ensaios terapêuticos comparativos com seguimento em longo prazo. Dessa forma, a decisão médica para determinada opção terapêutica fica prejudicada por esse modelo.

Em nosso estudo, a conduta terapêutica foi aplicada através da randomização, bem como na análise final dos dados. Além disso, elaboramos uma opção informal de tratamento, baseada na experiência de três observadores da equipe na qual se propunha um possível tratamento independente da randomização. Essa opção informal ficou guardada sob sigilo, sendo liberada após o término do estudo. Após o conhecimento dos resultados da terapêutica randomizada, observamos que quando a opção informal foi semelhante à opção randomizada, os resultados foram melhores que naqueles em que houve discordância entre a informal e a randomizada.

Esses resultados permitem concluir que a decisão médica para determinada opção terapêutica é superior que modelos matemáticos de randomização¹².

Outro desafio da terapêutica cirúrgica da enfermidade coronariana diz respeito à cirurgia sem circulação extracorpórea. Vantagens e desvantagens são enumeradas em favor de uma ou outra opção técnica. A grande maioria dos trabalhos tem revelado similaridade das duas técnicas relativas à segurança, perviabilidade dos enxertos ou incidência de eventos. Todavia, a maioria dos estudos tem mostrado resultados imediatos ou de curto prazo.

Nossos resultados imediatos têm apresentado as mesmas semelhanças, acrescentando que os pacientes operados sem circulação extracorpórea têm tempo reduzido de permanência na sala de operação, na sala de UTI, e também de internação hospitalar. Além disso, ainda em andamento, com proposta para cinco anos, nosso estudo poderá confirmar ou não a similaridade das duas técnicas, buscando avaliar a incidência de eventos, morte ou necessidade de novas intervenções. Estudos dessa amostra, ainda em andamento, para avaliar os custos comparativos entre as duas técnicas, têm exibido resultados surpreendentes. Remuneração aplicada com recursos governamentais e metodologia específica baseada em recursos do sistema nacional de saúde podem estar interferindo nos resultados. Resultados em andamento de qualidade de vida, comparando as duas técnicas cirúrgicas, têm revelado similaridade entre essas técnicas.

Projetado também para servir como campo de pesquisas acadêmicas, o Projeto MASS recebe sistematicamente alunos de pós-graduação para suas pesquisas. Assim, nosso projeto gerou 12 teses de doutorado publicadas nas melhores revistas internacionais. Atualmente, outras seis teses estão em andamento nas dependências do projeto MASS.

WHADY A. HUEB*
NEUZA H. LOPES

*Correspondência

Unidade de Coronariopatias Crônicas
Av. Dr. Enéas C. de Aguiar, 44 - São Paulo
CEP 05403-000
mass@incor.usp.br

Referências

1. Hueb WA, Bellotti G, Ramires JAF, Luz PL, Pileggi FJC. Two – to eight year survival rates in patients who refused coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 1989; 63:155-159.
2. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS). A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1600-1605.
3. Hueb WA, Soares PR, Almeida de Oliveira S, Arie S, Cardoso RH, Wajsbrot DB, César LA, Jatene AD, Ramires JAF. Five year follow-up of The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS). A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999; 100:19 Suppl: II 107-113.
4. Hueb WA, MD, Paulo R. Soares, MD, Bernard J. Gersh, MB, CHB, DPHIL, Luiz A. M. César, MD, Protásio L. Luz, MD, FACC, Luiz B. Puig, MD, Eulógio M. Martinez, MD, FACC, Sergio A. Oliveira, MD, José A. F. Ramires, MD, FACC J The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease one-year results. *Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743-1751.
5. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 115(9):1082-1089.
6. Takiuti ME, Hueb W, Hiscock SB, Nogueira CR, Girardi P, Fernandes F, Favarato D, Lopes N, Borges JC, de Gois AF, Ramires JA. Quality of life after surgical myocardial revascularization, angioplasty or medical treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(5): 537-544.
7. Desiderio Favarato, MD; Hueb WA, MD; Bernard J. Gersh, MB, ChB, Dphil; Paulo R. Soares, MD; Luiz AM. Ccsar, MD; Protásio L. da Luz, MD; Sergio A Oliveira, MO; Jose AF. Ramires, MD. Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: The first year follow-up of MASS II study. *Circulation*. 2003; 108[suppl II]: II-211I-23.
8. Neuza H.M. Lopes, Alexandre C. Pereira, HUEB WA, Paulo R. Soares, Jose R. Lanz, Bernard J. Gersh, Sergio de Oliveira, Luiz A.M. Cesar, Jose F. Ramires, and Jose Eduardo Krieger. Effect of glycoprotein IIIa PIA2 polymorphism on outcome of patients with stable coronary artery disease and effect of smoking. *Am J Cardiol* 2004; 93:1469-1472.
9. Isolmar T. Schettert, Alexandre C. Pereira, Neuza H. Lopes, Hueb WA, José E. Krieger. Association between platelet P2Y12 haplotype and risk of cardiovascular events in chronic coronary disease. *Thrombosis research*. 2006; 118:679-683.
10. Paulo R. Soares, HUEB WA, Pedro A. Lemos, Neuza Lopes, Eulógio E. Martinez, Luiz A. M. César, Sergio A. Oliveira, and José A. F. Ramirez. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subject but not in non diabetic subjects with multivessel disease: An analysis from The Medicine Angioplasty or Surgery Study (MASS II). *Circulation*. 2006; 114[suppl]: I-420-I-424.
11. Hueb W, Uchida AH, Gersh BJ, Betti RT, Lopes N, Moffa PJ, Ferreira BM, Ramires JA, Wajchenberg BL. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 2007; 18(1):55-59.
12. Alexandre C. Pereira, Neuza Lopes, Paulo R. Soares, José E. Krieger Sergio A. Oliveira, Luiz A.M. César, José A.F. Ramires. Hueb WA. Clinical Judgment and treatment options in stable multivessel coronary artery disease. Results from the One-Year Follow-Up of the MASS-II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II) *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:948-953.