

**GADE SATUALA VASCO MIGUEL**

**Análise da influência da intervenção coronária percutânea  
prévia na mortalidade e eventos cardiovasculares e  
cerebrovasculares até cinco anos de seguimento após cirurgia  
de revascularização do miocárdio**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular  
Orientador: Prof. Dr. Noedir Antonio Groppo Stolf

**São Paulo  
2018**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Miguel, Gade Satuala Vasco  
Análise da influência da intervenção coronária  
percutânea prévia na mortalidade e eventos  
cardiovasculares e cerebrovasculares até cinco anos  
de seguimento após cirurgia de revascularização do  
miocárdio / Gade Satuala Vasco Miguel. -- São  
Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.  
Orientador: Noedir Antonio Groppo Stolf.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana  
2.Revascularização miocárdica 3.Intervenção coronária  
percutânea 4.Morte 5.Infarto do miocárdio 6.Acidente  
vascular cerebral

USP/FM /DBD-072/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

**Dedicatória**

---

À minha família **Márcia Miguel** (esposa), **Nicolly** e **Levi** (filhos), pelo sacrifício a que se submeteram nesse período e, principalmente, por constituírem a minha grande motivação nessa empreitada;

Aos meus pais **Fernando Miguel** e **Guilhermina Jamba Vasco** (*in memoriam*) que desde os primórdios da minha formação foram "verdadeiro motor e mola impulsionadora" e com grande sacrifício tornara-me o que sou hoje;

Aos meus irmãos **Quitini**, **Intimar**, **Heguimi**, **Armando** (*in memoriam*), **Celumiel**, **Leovigildo**, **Asmisiada** que sempre foram verdadeiros companheiros de luta nessa jornada.

Às minhas irmãs **Teresa**, **Laureta**, **Julieta**, **Juzete**, **Amélia**, **Alcina**, **Emilia Sofia**, **Madalena** e **Josefath** pela motivação e incentivos variados prestados ao longo da minha formação.

## **Agradecimentos**

---

À Deus....

Ao Professor Doutor **Noedir Antonio Groppo Stolf** que desde o início deste projeto não mediu forças e esteve sempre na dianteira, motivando e incentivando para que todo esforço lograsse o resultado desejado.

À equipe do Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, a saber: Dr. **Alexandre Gonçalves de Sousa**, Dra. **Maria Zenaide Soares Fichino**, Enf. **Gilmara Silveira da Silva**, Doutora **Flávia Cortez Colosimo Bastos** e Doutora **Raquel Ferrari Piotto** pela pronta cooperação na disponibilização do banco de dados e de informações que fossem requeridas.

À **Creusa Maria Roveri Dal Bó** pelo tratamento e análise dos dados estatísticos.

Ao Doutor **José Pedro da Silva** e sua equipe por intermédio do qual tive a oportunidade de tornar possível a especialização em cirurgia cardiovascular abrindo assim as portas para o Doutorado nessa área.

Ao Professor **Luiz Felipe Pinho Moreira** pela sensibilidade e acompanhamento ao longo do programa e pelos conhecimentos transmitidos.

Ao Professor Doutor **Fábio Biscegli Jatene**, ao Professor Doutor **José Antonio Franchini Ramires**, ao Professor Doutor **José Carlos Nicolau** Professor Doutor **José Ribas Milanez de Campos**, a Professora Doutora **Ludhmila Abrahão Hajjar**, ao Professor Doutor **Luiz Antonio Machado César** ao Professor Doutor **Luiz Augusto Ferreira Lisboa** ao Professor Doutor **Marcelo Biscegli Jatene** ao Professor Doutor **Pablo Maria Alberto Pomerantzeff**, à Professora Doutora **Paulina Sannomiya**, ao Professor Doutor **Paulo Francisco Guerreiro Cardoso**, ao Professor Doutor **Paulo Manuel Pêgo Fernandes**, ao Professor Doutor **Renato Samy Assad**, ao Professor Doutor **Ricardo Mingarini Terra**, Professor Doutor **Roberto Costa** e ao Professor Doutor **Rogério Pazetti** pelos ensinamentos e conhecimentos científicos transmitidos ao longo do programa.

Às funcionárias da secretaria de Coordenação de Pós-Graduação, a saber: **Juliana Lattari Sobrinho**, **Neusa Rodrigues Dini**, **Mônica Souto da Silva**, e **Valdecira Barbosa Ferreira** pelo auxílio prestado prontamente sempre que necessário.

**Normatização adotada**

---



Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## **Sumário**

---

---

	<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	
	<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	
	<b>RESUMO.....</b>	
	<b>ABSTRACT.....</b>	
<b>1.0</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
1.1	Considerações Gerais.....	02
<b>2.0</b>	<b>OBJETIVOS E HIPÓTESE .....</b>	<b>06</b>
2.1	Hipótese.....	06
<b>3.0</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>07</b>
<b>4.0</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
4.1	Seleção dos Pacientes.....	13
4.2	Procedimento cirúrgico.....	13
4.3	Estratégia de seguimento.....	14
4.4	Considerações Éticas.....	15
4.5	Definição dos Desfechos e variáveis.....	16
4.6	Análise Estatística.....	17
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
5.1	Características pré-operatórias.....	20
<b>6.0</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>7.0</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>35</b>
<b>8.0</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>

**Listas**

---

<b>Figura 1</b>	A curva atuarial de sobrevivência de <i>Kaplan-Meier</i> em cinco anos não mostra diferença significativa nos grupos.....	29
-----------------	---	----

<b>Tabela 1</b>	Características pré-operatórias gerais (coorte original).....	21
<b>Tabela 2</b>	Características pré-operatórias gerais (coorte pareada).....	22
<b>Tabela 3</b>	Características angiográficas (coorte original).....	23
<b>Tabela 4</b>	Características angiográficas (coorte pareada).....	23
<b>Tabela 5</b>	Desfechos clínicos em 30 dias e um ano (coorte original).....	24
<b>Tabela 6</b>	Desfechos clínicos em 30 dias e um ano (coorte pareada)....	25
<b>Tabela 7</b>	Desfechos clínicos em cinco anos (coorte original).....	25
<b>Tabela 8</b>	Desfechos clínicos em cinco anos (coorte pareada).....	26

**Resumo**

---

Miguel GSV. *Análise da influência da intervenção coronária percutânea prévia na mortalidade e eventos cardiovasculares e cerebrovasculares até cinco anos de seguimento após cirurgia de revascularização do miocárdio* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

**INTRODUÇÃO:** Os inúmeros avanços tecnológicos no tratamento percutâneo da doença coronariana aterosclerótica propiciaram que um crescente número de pacientes tratados previamente por angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) seja referenciado à Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM). Resultados de estudos a curto, médio e longo prazo confirmaram ou contestaram os efeitos negativos da angioplastia prévia com “stent” na mortalidade e morbidade da CRM. **OBJETIVO:** Avaliar a influência da intervenção coronária prévia com “stent”, na mortalidade e ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrais maiores em pacientes com insuficiência coronária, submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, até cinco anos de seguimento. **MÉTODO:** Foi feito um levantamento retrospectivo a partir do banco de dados REVASC (*Registro de reVAscularização mioCárdica*) do Hospital Beneficência de São Paulo, dos pacientes consecutivos submetidos à CRM entre junho de 2009 a julho de 2010 e com seguimento em três fases: aos 30 dias, um ano e cinco anos. As características dos pacientes e os fatores de risco foram analisados, de acordo com as definições dadas às variáveis pelo EuroSCORE (*“The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation”*). Para controlar eventual viés de seleção foi realizada análise agrupada com “*propensity score matching*”. Todos os testes foram realizados considerando hipóteses bilaterais e assumindo um nível de significância  $\alpha = 5\%$ . **RESULTADOS:** Os pacientes foram divididos em dois grupos: CRM primária e com ACTP prévia. 261 (8,7%) de pacientes tiveram ACTP prévia. Na coorte original, no grupo com ACTP os pacientes são mais velhos ( $p=0,032$ ) e têm mais doença arterial periférica ( $p<0.001$ ) e mais dislipidêmicos ( $p<0,001$ ) porém com o risco operatório EUROSCORE menor ( $p=0,031$ ) e mais



cirurgias não eletivas ( $p=0,008$ ). Após cinco anos, a mortalidade por causas cardiovasculares foi de 134 (5,6%) no grupo com ACTP prévia *versus* 13 (5,5%) no grupo de CRM primária; ( $p=0,946$ ); a taxa de reinternação por causas cardiovasculares foi de 359 (15,0%) no grupo com ACTP prévia *vs* 47 (19,8%) no grupo de CRM primária; ( $p=0,048$ ) e a taxa eventos combinados óbito/reinternação por causas cardiovasculares foi de 399 (16,7%) no grupo com ACTP prévia *vs* 51 (21,5%) no grupo de CRM primária; ( $p=0,057$ ). Em seguida, foi realizada comparação na coorte pareada e em cinco anos a mortalidade por causas cardiovasculares foi de 17 (7,8%) no grupo com ACTP prévia *vs* 13 (5,5%) no grupo de CRM primária; ( $p=0,321$ ); a taxa reinternação por causas cardiovasculares foi de 31 (14,2%) no grupo com ACTP prévia *vs* 47 (19,8%) no grupo de CRM primária; ( $p=0,113$ ) e a taxa eventos combinados óbito/reinternação por causas cardiovasculares foi de 40 (18,4%) no grupo com ACTP prévia *vs* 51 (21,5%) grupo de CRM primária; ( $p=0,398$ ).

**CONCLUSÃO:** Em cinco anos de seguimento não houve diferença na mortalidade nos dois grupos, mas houve maior taxa readmissão por causas cardiovasculares no grupo com ACTP prévia. Essa diferença não foi confirmada na coorte pareada.

**Descritores:** doença da artéria coronariana; revascularização miocárdica; intervenção coronária percutânea; morte; infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral

**Abstract**

---

Miguel GSV. *Analysis of influence of previous percutanea coronary intervention on mortality and cardiovascular and cerebral events in 5 years after coronary artery bypass graft surgery* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

**BACKGROUND:** several technological advances in percutaneous treatment of atherosclerotic coronary disease have led to an increasing number of patients treated with previous percutaneous intervention (PCI) referred to coronary artery bypass graft (CABG). Results of short-term initial studies showed negative effects of PCI on CABG outcomes .. Nevertheless, further studies with immediate and long term follow-up confirmed or contested the negative influence on mortality and morbidity of CABG.

**OBJECTIVE:** To evaluate the influence of previous coronary intervention with stent in the mortality and occurrence of major cardiovascular and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease undergoing myocardial revascularization surgery, up to 5 years of follow-up. **METHODS:** A retrospective review was performed in the REVASC (Registro de rEVAScularização mioCárdica) database of patients undergoing coronary artery bypass grafting at the Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, operated between June 2009 and July 2010, and followed in three periods: at 30 days, 1 year and 5 years. Patient characteristics and risk factors were analyzed according to the definitions given to the variables by EuroSCORE (The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). In order to control eventual selection bias, a simultaneous analysis with propensity score matching was performed. All tests were performed considering bilateral hypothesis and assuming a significance level  $\alpha = 5\%$ .

**RESULTS:** Patients were divided into two groups: primary CABG , 2746 patients and previous PCI. 261 (8.7%) of patients had previous PCI. In the original cohort, in the PCI group, patients were older ( $p = 0.032$ ) and had more peripheral arterial disease ( $p < 0.001$ ) and more dyslipidemic ( $p < 0.001$ ) but with lower EUROSCORE operative risk ( $p = 0.031$ ) and more non-elective surgeries ( $p = 0.008$ ). After five years, the mortality

due to cardiovascular causes was 134 (5.6%) in the previous PCI group versus 13 (5.5%) in the primary CABG group; ( $p = 0.946$ ); the rate of rehospitalization for cardiovascular causes was 359 (15.0%) in the group with previous PCI vs 47 (19.8%) in the primary CABG group; ( $p = 0.048$ ) and the combined death / rehospitalization event due to cardiovascular causes was 399 (16.7%) in the group with previous PCI vs 51 (21.5%) in the primary CABG group; ( $p = 0.057$ ). Then, we performed a paired cohort and in 5 years the mortality from cardiovascular causes was 17 (7.8%) in the group with previous PCI vs 13 (5.5%) in the primary CABG group; ( $p = 0.321$ ); the rehospitalization rate for cardiovascular causes was 31 (14.2%) in the group with previous PCI vs 47 (19.8%) in the primary CABG group; ( $p = 0.113$ ) and the combined death / rehospitalization event due to cardiovascular causes was 40 (18.4%) in the previous PCI group vs 51 (21.5%) primary CABG group; ( $p = 0.398$ ). **CONCLUSION:** There is no statistically demonstrable difference in mortality over five years in both groups, but there was more readmission for cardiovascular causes and combined outcomes in the previous PCI group. In the matched cohort we cannot find any differences.

**Descriptors:** percutaneous coronary intervention; myocardial revascularization; coronary artery disease; death; death; myocardial infarction; stroke

# **1. Introdução**

---

## 1.1 Considerações Gerais

A Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM), cujas primeiras tentativas cirúrgicas tiveram início nas décadas anteriores, foi estabelecida nas décadas de 60 e 70, como indicação padrão ouro no tratamento do paciente com doença aterosclerótica coronariana<sup>1-4</sup>. Os resultados benéficos para os pacientes na melhora da perspectiva e qualidade de vida estão em um número muito grande de estudos inclusive aqueles comparando com a Angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP)<sup>5-9</sup>.

A ACTP, inicialmente com balão, posteriormente, com "stent", emergiu nas décadas de 70 e 80 como tratamento alternativo menos invasivo em pacientes selecionados e teve uma extraordinária expansão passando a ser cada vez mais indicada nos pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva<sup>10-12</sup>. Seu uso, inicialmente indicado em paciente com obstrução uniarterial e isolada, atualmente ampliou-se para pacientes com lesão multiarterial Ede tronco da coronária esquerda com lesões complexas candidatos à CRM de acordo com Diretrizes americanas e europeias []. Esse crescimento da indicação da ACTP foi amparada em dois grandes ensaios clínicos randomizados, o *Stent Restenosis Study* (STRESS) e o *BElgian NEtherlands STENT study* (BENESTENT)I, BENESTENT II *Pilot* e BENESTENT II publicados em 1994 que demonstraram os resultados benéficos da angioplastia com "stent", quer nos enxertos coronários cirúrgicos como nas artérias nativas<sup>13,14</sup>. O resultado é o crescente número de pacientes referenciados para CRM que tiveram como tratamento prévio a ACTP, devido à

elevada taxa de reestenose do "stent" de 20% a 40% e recorrência de sintomas após o procedimento<sup>15-18</sup>. Alguns mecanismos são apontados como responsáveis por esses desfechos, nomeadamente: a) a reação inflamatória causada pela presença do "stent" dentro do vaso, que desencadeia o processo aterotrombótico com reestenose e microembolizações que comprometem a microcirculação evento agravado com a necessidade de interrupção de anticoagulantes antes da cirurgia e manutenção da hipercoagulabilidade pós-operatória; b) alterações estruturais que levam a disfunção endotelial com o comprometimento da resposta vasomotora arterial; c) o compromisso da circulação colateral e a necessidade da confecção de anastomoses em localizações distais devido à sobreposição de "stent's" na maioria dos casos e permanecem mesmo nos status pós cirúrgico, acabando por influenciar negativamente os resultados desse a curto, médio e longo prazo<sup>15,19,20</sup>. Recentemente, Borges *et al*,[] fazendo uma análise *post-hoc* do *Medicine, Angioplasty or Surgery Study II (MASSII)*, demonstraram uma tendência maior de progressão das placas nas artérias tratadas por ACTP em relação àqueles tratados médica ou cirurgicamente e Serruys *et al* [] analisando pacientes que tiveram como o tratamento primário a CRM ou a angioplastia com "stent", a na base de dados *Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)*, verificaram um risco menor de ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares nos doentes tratados cirurgicamente comparativamente àqueles tratados por ACTP em um ano de seguimento<sup>121,22</sup>.

Desde 2005, vários estudos foram feitos e mostraram efeitos negativos da ACTP prévia com "stent" na cirurgia de revascularização do miocárdio.

Neste interim surgiram também alguns estudos não confirmam essa correlação da ACTP com os desfechos desfavoráveis na CRM <sup>27-31</sup>.

Por haver pouca informação na literatura sobre os efeitos da ACTP prévia com "stent" nos resultados cirúrgicos após CRM em período de cinco anos de seguimento, delineamos o presente estudo no sentido de contribuir para o esclarecimento deste assunto.



## **2. Objetivo e hipótese**

O objetivo deste estudo é avaliar a influência da intervenção coronária prévia com "stent", na mortalidade e ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrais maiores em pacientes com doença coronária, submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com até cinco anos de seguimento.

## **2.1 Hipótese**

A intervenção percutânea prévia com "stent" é um fator de risco independente para a mortalidade e para a ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrais até cinco anos após a cirurgia de revascularização miocárdica.

### **3. Revisão da Literatura**

---

Em meados do século XX, tivemos dois o marcos importantes no tratamento da doença aterosclerótica obstrutiva coronária, nomeadamente, a revascularização cirúrgica direta com o uso de enxertos vasculares na década de 60 e a revascularização por intervenção coronariana percutânea na década de seguinte<sup>1-4,10-12</sup>.

Uma longa trajetória foi percorrida até o estabelecimento do papel destes procedimentos na prática terapêutica do doente com doença arterial coronariana. A necessidade em compreender os mecanismos da doença coronariana tem ecos nos escritos hipocráticos e galênicos e na idade média onde o termo *morbus cardiacus* está relacionado com a dor torácica<sup>32</sup>. No entanto, somente após William Harvey em 1642 ter feito a primeira descrição anatômica da circulação coronariana independente, na publicação *De Motu Cordis et sanguinis* ..??, começaram a ser dados passos importantes no entendimento dos mecanismos da doença aterosclerótica coronariana nas perspectivas clínica, anatomopatofisiológica, diagnóstica, terapêutica e de pesquisa<sup>33</sup>.

- A descrição clínica da Angina *Pectoris* por William Heberden em 1768, sua relação com o infarto miocárdico devido a trombose coronariana secundária às alterações ateroscleróticas dentro da coronária por Ludvig Hektoen em 1879<sup>33-35,37</sup>; foram informações pioneiras
- A introdução em 1903 do electrocardiograma como meio de diagnóstico e posteriormente a cineangiocoronriografia seletiva desenvolvida por Sones em 1958 vindo a constituir um meio

fundamental no diagnóstico e tratamento da doença e a análise da progressão da aterosclerose coronariana<sup>37, 38</sup>.

- Primeiras tentativas cirúrgicas (1) Simpatectomia por Jonesco em 1916, (2) tireoidectomia proposta por Pearson em 1939 e (3) revascularização miocárdica indirecta, maior destaque para a cirurgia de Beck I desenvolvida por Claude S. Beck em 1932, (4) revascularização miocárdica directa, com destaque para as cirurgias Vineberg em 1946, modificada posteriormente por Dallam & col., e de Beck II em 1957 aperfeiçoada por Sabiston no início da década de 60<sup>37, 39,1-3</sup>.

A revascularização cirúrgica directa do miocárdio foi então adotada como método de escolha no tratamento da doença artéria coronariana devido aos resultados benéficos desta á curto, médio e longo prazo na melhoria da perspectiva e da qualidade de vida dos doentes tratados por essa técnica. Os contínuos avanços tecnológicos e desenvolvimento de técnicas cirúrgicas com como uso cada vez menor da circulação extracorpórea, a cirurgia minimamente invasiva e a cirurgia robótica e o conceito recente de cirurgia híbrida, são contribuições visando a melhora dos resultados, através minimização da morbimortalidade e do trauma cirúrgico, entre outros<sup>40-4,5,15,18</sup>.

Os progressos observaram-se também no campo da intervenção vascular percutânea introduzida na pratica clínica Cournand, Richards e Baldwin, na década de 1940. Proposta inicialmente como método auxiliar de diagnóstico (medir variáveis hemodinâmicas cardíacas e vasculares; recolher

amostras de sangue para análise; e injetar contraste intravascular) seu uso estendeu-se rapidamente para abordagens terapêuticas (injeção fluidos ou drogas, dilatação vasos ou encerramento de defeitos, etc). Sua aplicação no tratamento vascular transluminal periférica iniciou-se na década de 60 por Charles Theodore Dotter e anos mais tarde, expandiu-se para o tratamento percutâneo coronariano por Andreas R. Gruntzig que em 1977 realizou a primeira angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) ao dilatar com êxito uma artéria obstruída usando o seu balão<sup>41, 10-12</sup>.

Grandes avanços tecnológicos foram registrados nesse campo: (1) o desenvolvimento por John Simpson do cateter maleável e moldável, capaz de atingir locais mais distantes e angulações da árvore coronariana, entrar em bifurcações; (2) o desenvolvimento e utilização do "stent" convencional por Ulrich Sigwart et al em 1984 e (3) o desenvolvimento do stent farmacológico por Jeffrey W. Moses na década de 90<sup>41-43</sup>.

Esses avanços técnicos e tecnológicos têm contribuído na crescente indicação da ACTP no tratamento do doente com doença aterosclerótica coronária multiarterial e com com lesões cada vez mais complexas que de acordo com as Diretrizes, seriam candidatos à CRM. A década de 90 passou a ser conhecida como a era do "stent" devido a uma mudança do quadro em que cerca de 95% dos casos candidatos à cirurgia passaram a ser indicados para ACTP<sup>44-47</sup>.

Estudos angiográficos inicialmente delineados para análise do comportamento das placas ateroscleróticas, formação, progressão e/ou regressão, passaram a ter aplicação na avaliação do comportamento das

artérias submetidas ao tratamento quer cirúrgico ou por ACTP, na taxa de reestenose do "stent" e sua associação com efeitos adversos cardiovasculares e cerebrais,<sup>48,49-19</sup>.

Outros estudos procuraram esclarecer os substratos anatomofisiopatológicos relacionados com a elevada taxa de reestenose do "stent": (1) elevação de marcadores de necrose miocárdica após o implante do "stent" e sua associação com os efeitos cardíacos adversos (2) a Proteína C Reativa (PCR) elevada antes do procedimento e sua relação com resultados negativos após o procedimento; (3) a extensão de micro necroses miocárdicas irreversíveis causadas oclusão de pequenos ramos arteriais no território adjacente ao vaso tratado com "stent"; (4) reação inflamatória aguda desencadeada pelo processo de implantação do "stent" conduzindo à hiperplasia da íntima; (5) a reação inflamatória crónica induzida pela presença do "stent"(6) a alteração da resposta vasomotora endotélio-dependente<sup>50-54</sup>.

Devido a crescente indicação da ACTP como tratamento inicial da doença aterosclerótica coronária, o perfil do doente referido para a CRM mudou consideravelmente, por causa do elevado índice de reestenose do "stent". Consequentemente, a evolução pós-operatória nesse grupo de paciente de acordo com a literatura está associado a desfechos negativos em comparação com aqueles que tiveram a CRM como indicação primária do tratamento.

Vários estudos foram realizados para analisar os efeitos da ACTP prévia nos na CRM com o objetivo de se encontrar consenso a cerca do momento certo da indicação para a ACTP ou para a CRM como tratamento primário em pacientes selecionados<sup>55, 56</sup>.

## **4. Métodos**

---



#### 4.1 Seleção dos Pacientes

Foram incluídos no estudo 3007 pacientes cujos dados foram obtidos por levantamento retrospectivo do banco de dados REVASC (*Registro de reVAscularização mioCárdica*) de pacientes portadores de doença aterosclerótica coronária e submetidos consecutivamente à cirurgia de revascularização miocárdica, no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, Brasil, entre junho de 2009 a julho de 2010 dos quais 261 pacientes foram previamente revascularizados pela angioplastia coronária percutânea

#### 4.2 Procedimento cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados com o paciente sob anestesia geral e em decúbito dorsal. Após medidas de assepsia e antisepsia faz-se a esternotomia mediana. Segue-se a dissecação da Artéria torácica interna direita e\ou esquerda e, conforme a necessidade, a retirada da veia safena direita e\ou esquerda, administração da heparina 1,5 a 3 mg/kg e faz-se a pericardiotomia em T invertido e colocam-se os pontos de reparo. Nas cirurgias sem circulação extracorpórea (sem CEC), após a identificação da coronária doente, coloca-se o estabilizador de coronárias, faz-se uma arteriotomia longitudinal e confeccionam-se as anastomoses de forma término - lateral com a artéria torácica interna; anastomoses distais término - laterais entre as coronárias e os enxertos venosos e anastomoses proximais término - laterais entre os enxertos venosos e a Aorta ascendente . Nas cirurgias com

CEC após administração da Heparina 3mg\kg, fazem-se as suturas em bolsa na aorta ascendente e no átrio direito, introdução de cânulas arterial e venosa, entrada em circulação extracorpórea e hipotermia moderada do paciente. Pinçamento transversal da aorta ascendente administração da solução cardioplegica seguida da confecção das anastomoses distais conforme a descrição anterior e retomada da circulação normal com a liberação da pinça da aorta, reaquecimento para a normalização da temperatura do paciente e confecção das anastomoses proximais. Saída da perfusão e retirada das cânulas. Segue-se a administração da Protamina (1.1) revisão da hemostasia, colocação de drenos retrosternal e pleural esquerdo e\ou direito e eletrodos temporários de marcapasso atriais e/ou ventriculares, esternotomia completando o fechamento do tórax.

#### **4.3 Estratégia de seguimento**

O seguimento dos pacientes foi realizado nos seguintes momentos: 30º dia pós-operatório, um ano e cinco anos após a cirurgia. A primeira estratégia adotada para o seguimento foi o contato telefônico. Foram realizadas três tentativas de contato com cada um dos números disponíveis na ficha do paciente, em dias e horários diferentes. Em caso de insucesso após as três tentativas telefônicas foi adotada a estratégia de contato por carta. Assim, foram enviadas cartas através de correio para o endereço constante na ficha do paciente, solicitando que entrassem em contato com os pesquisadores para

atualizar a informação sobre seu estado de saúde. Os dados sobre os seguimentos foram fornecidos pelo paciente ou, em sua ausência, por familiar ou conhecido que se declarassem conhecedores do estado de saúde do paciente.

#### **4.4 Considerações Éticas**

O estudo foi conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais como descritas nos seguintes documentos: *ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice – 1996*; Resolução CNS196/96 e Declaração de Helsinki IV

Por se tratar de levantamento retrospectivo de um banco de dados, não foi aplicado um Termo de consentimento Livre e Esclarecido ao paciente.

Todas as informações do banco de dados são mantidas em caráter confidencial, não havendo, em hipótese alguma, a revelação da identidade do paciente. Todas as equipes de cirurgia cardíaca do referido Hospital concordaram em fornecer os dados para a elaboração do banco de dados.

#### 4.5 Definição dos Desfechos e variáveis

Os desfechos do presente estudo foram adaptados de acordo com as definições da *Society of Thoracic Surgeons (STS)*. Mortalidade e Eventos Adversos Cardiovasculares e Cerebrais Maiores (MACCE).

Mortalidade: definida como a ocorrência de óbito por qualquer causa e óbito de causas cardiovasculares durante o período de seguimento (30, um ano e cinco anos). Eventos cardiovasculares e cerebrais maiores (MACCE): definidos como a ocorrência de um ou combinação dos seguintes desfechos durante o período de seguimento; óbito por causas cardiovasculares, novo episódio não fatal de infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular transitório ou permanente e reinternação por qualquer causa e reinternação por causas cardiovasculares durante o período de seguimento.

As características pré-operatórias analisadas foram: idade cronológica em anos, sexo (masculino e feminino); raça (branca, negra, asiática e outra); Índice de Massa Corpórea (normal <25 kg/m<sup>2</sup>; acima 25 - 29; muito acima, ≥30); Fumo (Ex - fumante = cessação há mais de um ano; sim = fumante ativo); História Familiar de Doença coronária; Diabetes *Mellitus* (Dieta controlada ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulino-dependente); Dislipidemia (história de colesterol em jejum >5mmol/l ou em tratamento para hipercolesterolemia; Insuficiência renal crônica (creatinina pré-operatória ≥200µmol/l ou diálise pré-operatória ou transplante renal); Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); Insuficiência arterial periférica (história de claudicação ou amputação por

insuficiência arterial, cirurgia vascular); Doença cerebrovascular (história de acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório ou permanente); Infarto prévio (infarto miocárdico em menos de 21 dias antes da cirurgia); Insuficiência cardíaca congestiva (classificada funcionalmente segundo a New York Heart Association), Angina (com e sem dor em repouso), Euro Score, Cirurgia de emergência (que ocorreu em menos de 24h após a internação), Balão intraortico, características angiográficas (número de vasos comprometidos, lesão de tronco da coronária esquerda >50% e lesão da descendente anterior >70%) e fração de ejeção.

#### **4.6 Análise Estatística**

Os pacientes foram classificados em dois grupos; considerando-se a cirurgia de revascularização do miocárdio sem intervenção coronária percutânea prévia (N=2746) ou cirurgia com intervenção coronária percutânea prévia (N=261). As características dos pacientes e os fatores de risco foram analisados, respeitando as definições dadas às variáveis pelo EuroSCORE (*The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) e com base na relevância e capacidade discriminatória dos fatores de risco conforme reportado em estudos anteriores<sup>38</sup>.

Inicialmente foi utilizada a estatística descritiva para avaliar as frequências absolutas e relativas, média, desvio-padrão, mediana e intervalo inter-quartil das variáveis de interesse. O teste qui-quadrado de Pearson ou

teste exato de Fisher foram aplicados para verificar a igualdade das proporções entre grupos de interesse, quando a variável analisada for qualitativa. Para variáveis quantitativas, a comparação entre esses grupos foi feita utilizando o teste *t-student* ou o teste não paramétrico Mann-Whitney, quando se trataram de dois grupos, utilizando a ANOVA ou o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis*, quando se trataram de três ou mais grupos. Alguns modelos de regressão multivariada, como por exemplo, regressão linear e regressão logística foram utilizados modelos lineares generalizados ou análise de sobrevivência para identificar possíveis relações entre variável resposta e variáveis independentes, bem como identificar fatores de risco.

Para controlar eventual viés de seleção decorrente de um estudo não randomizado, foi realizada análise simultânea com “*propensity score matching*”. Para pareamento foi utilizado método não-parcimonioso para a seleção das variáveis e foi feito um balanceamento de 1:1 no sentido de se alcançar um equilíbrio entre os potenciais confundidores dos grupos ACTP prévia (estudo) e CRM primária (Controle). As variáveis selecionadas foram: idade, sexo, diabetes, dislipidemia, insuficiência cardíaca, infarto miocárdico prévio e angina instável. Para o ajuste dos confundidores foi usado como método de ajuste o modelo de regressão<sup>39, 40</sup>.

A análise dos dados foi feita com o pacote estatístico *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows* versão 16.0 e *R: A Language and Environment for Statistical Computing*.

Todos os testes foram realizados considerando hipóteses bilaterais e assumindo um nível de significância  $\alpha = 5\%$ .

## **5. Resultados**

---

Os pacientes foram classificados em dois grupos: CRM primária e com ACTP prévia na coorte original de 3007 pacientes sendo 261 pacientes (8,7%) com angioplastia prévia. A média de idade dos pacientes foi de 62,2 anos e 69,9% foram do sexo masculino. Os grupos pareados de 261 pacientes foram obtidos com o *propensity score matching* totalizando (n=522)

### **5.1 Características pré-operatórias**

Na coorte original (Tabela N°1), houve no grupo de pacientes com angioplastia prévia um predomínio de indivíduos mais velhos ( $62,3 \pm 9,4$  vs.  $61,0 \pm 10,0$   $p=0,032$ ), uma proporção maior de indivíduos com Insuficiência arterial periférica ( $p<0,001$ ), com Infarto miocárdico prévio ( $p=0,008$ ) e de pacientes dislipidêmicos ( $p<0,001$ ). Observamos ainda neste grupo, uma proporção maior de indivíduos foi submetida à cirurgia não eletiva ( $p=0,008$ ). No entanto, mais indivíduos apresentaram risco operatório menor quando avaliados pelo Euro score ( $p=0,031$ ).



Tabela 1- Características pré-operatórias gerais (coorte original)

Variáveis	Coorte original (n=3007)		
	Angioplastia		
	Não (n=2746)	Sim (n=261)	
Idade	62,3 ± 9,4	61,0 ± 10,0	0,032 <sup>(1)</sup>
Sexo masc.	1911 (69,6)	192 (73,6)	0,181 <sup>(2)</sup>
Raça			
Branca	2316 (84,3)	228 (87,4)	
Negra	114 (4,2)	7 (2,7)	0,515 <sup>(2)</sup>
Asiática	281 (10,2)	24 (9,2)	
Outras	35 (1,3)	2 (0,8)	
IMC < 25	913 (34,2)	87 (34,8)	
25-30	1212 (45,4)	106 (42,4)	0,562 <sup>(2)</sup>
>=30	543 (20,4)	57 (22,8)	
Fumo Ex	1095 (39,9)	107 (41,0)	
Não	1221 (44,5)	123 (47,1)	0,262 <sup>(2)</sup>
Sim	430 (15,7)	31 (11,9)	
Hist. Fam. DAC	800 (29,1)	80 (30,7)	0,607 <sup>(2)</sup>
Diabetes	995 (36,2)	106 (40,6)	0,161 <sup>(2)</sup>
Dislipidemia	1195 (43,5)	142 (54,4)	<0,001 <sup>(2)</sup>
IRC	157 (5,7)	13 (5,0)	0,623 <sup>(2)</sup>
AVC prévio	152 (5,5)	16 (6,1)	0,689 <sup>(2)</sup>
DPOC	195 (7,1)	14 (5,4)	0,292 <sup>(2)</sup>
Insuf. Art. Perif.	121 (4,4)	25 (9,6)	<0,001 <sup>(2)</sup>
Doença cerebrovasc.	46 (1,7)	9 (3,1)	0,136 <sup>(3)</sup>
Ultima creatinina	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,8	0,498 <sup>(1)</sup>
IAM prévio	1267 (46,1)	143 (54,8)	0,008 <sup>(2)</sup>
ICC	74 (2,7)	10 (3,8)	0,287 <sup>(2)</sup>
Angina	2036 (74,1)	200 (76,6)	0,380 <sup>(2)</sup>
Angina Instável	496 (18,1)	45 (17,2)	0,741 <sup>(2)</sup>
Euroescore	2,7 ± 3,1 (1,8)	2,7 ± 3,2 (1,6)	0,031 <sup>(4)</sup>
Cir. Urg./Emerg.	21 (0,8)	7 (2,7)	0,008 <sup>(3)</sup>
BIA	20 (0,7)	0 (0,0)	0,410 <sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste *t* de Student, <sup>(2)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado <sup>(3)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher, <sup>(4)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, DAC (Doença Arterial Coronariana), HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), IRC (Insuficiência Renal Crônica), AVC (Acidente Vascular Cerebral), DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), ICC (Insuficiência Cardíaca Congestiva), EuroSCORE (*The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*), BIA (Balão Intra-aórtico).

Na comparação das características pós-operatórias gerais na coorte pareada (Tabela 2), não foram confirmadas algumas diferenças observadas nos grupos na coorte original. No entanto, mantiveram-se as diferenças

estatisticamente significativa de pacientes dislipidêmicos ( $p < 0,001$ ) e com insuficiência arterial periférica ( $p = 0,009$ ) no grupo com angioplastia prévia ( $p = 0,008$ ).

**Tabela 2- Características pré-operatórias gerais (coorte pareada)**

Variáveis	coorte pareada (n=522)		p
	Não (n=261)	Sim (n=261)	
Idade	61,3 ± 9,9	61,0 ± 10,0	0,712 <sup>(1)</sup>
Sexo masc.	187 (71,7)	192 (73,6)	0,624 <sup>(2)</sup>
Raça			
Branca	210 (80,5)	228 (87,4)	0,156 <sup>(3)</sup>
Negra	14 (5,4)	7 (2,7)	
Asiática	33 (12,6)	24 (9,2)	
Outras	4 (1,5)	2 (0,8)	
IMC < 25	97 (37,9)	87 (34,8)	0,285 <sup>(2)</sup>
25-30	115 (44,9)	106 (42,4)	
≥30	44 (17,2)	57 (22,8)	
Fumo			
Ex	107 (41,0)	107 (41,0)	0,111 <sup>(2)</sup>
Não	107 (41,0)	123 (47,1)	
Sim	47 (18,0)	31 (11,9)	
Hist. Fam. DAC	76 (29,1)	80 (30,7)	0,702 <sup>(2)</sup>
Diabetes	90 (34,5)	106 (40,6)	0,148 <sup>(2)</sup>
Dislipidemia	104 (39,9)	142 (54,4)	<0,001 <sup>(2)</sup>
IRC	12 (4,6)	13 (5,0)	0,838 <sup>(3)</sup>
AVC prévio	12 (4,6)	16 (6,1)	0,437 <sup>(3)</sup>
DPOC	15 (5,8)	14 (5,4)	0,849 <sup>(2)</sup>
Insuf. Art. Perif.	10 (3,8)	25 (9,6)	0,009 <sup>(2)</sup>
Doença cerebrovasc.	6 (2,3)	8 (3,1)	0,588 <sup>(3)</sup>
Última creatinina	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,8	0,860 <sup>(1)</sup>
IAM prévio	143 (54,8)	143 (54,8)	1,000 <sup>(2)</sup>
ICC	5 (1,9)	10 (3,8)	0,190 <sup>(2)</sup>
Angina	203 (77,8)	200 (76,6)	0,754 <sup>(2)</sup>
Angina Instável	51 (19,5)	45 (17,2)	0,498 <sup>(2)</sup>
Euroscore	2,5 ± 2,1 (1,7)	2,7 ± 3,2(1,6)	0,108 <sup>(4)</sup>
Cir. Urg./Emerg.	1 (0,4)	7 (2,7)	0,068 <sup>(3)</sup>
BIA	-	-	-

<sup>(1)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student, <sup>(2)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado <sup>(3)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher, <sup>(4)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, DAC (Doença Arterial Coronariana), HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), IRC (Insuficiência Renal Crônica), AVC (Acidente Vascular Cerebral), DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), ICC (Insuficiência Cardíaca Congestiva), EuroSCORE (The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), BIA (Balão Intra-aórtico).

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos na análise das demais características pré-operatórias gerais e nos fatores de risco cardiovasculares e nas características angiográficas e fração de ejeção seja na coorte original (Tabela 3), como na coorte resultante do pareamento (Tabela 4).

**Tabela 3 - Características angiográficas (coorte original)**

Variáveis	Coorte original (n=3007)		p
	Angioplastia		
	Não (n=2746)	Sim (n=261)	
Doença em vasos (>70%) 0*	534 (23,6)	45 (20,6)	0,322 <sup>(2)</sup>
1	355 (15,7)	44 (20,2)	
2	731 (32,3)	71 (32,6)	
3	644 (28,5)	58 (26,6)	
Lesão TCE > 50%	182 (8,0)	21 (9,6)	0,412 <sup>(2)</sup>
Lesão DA proximal > 70%	711 (31,4)	75 (34,4)	0,363 <sup>(2)</sup>
FE	63,7 + 12,8	63,3 + 12,71	0,718 <sup>(1)</sup>

\*O filme não foi disponibilizado

<sup>(1)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student, <sup>(2)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado (TCE (Tronco de Coronária Esquerda), DA (Descendente Anterior), FE (Fracção de ejeção)).

**Tabela 4 - Características angiográficas (coorte pareada)**

Variáveis	Coorte pareada (n=522)		p
	Angioplastia		
	Não (n=261)	Sim (n=261)	
Doença em vasos (>70%) 0*	55 (25,4)	45 (20,6)	0,702 <sup>(2)</sup>
1	43 (19,8)	44 (20,2)	
2	65 (30,0)	71 (32,6)	
3	54 (24,9)	58 (26,6)	
Lesão TCE > 50%	16 (7,4)	21 (9,6)	0,398 <sup>(2)</sup>
Lesão DA proximal > 70%	62 (28,6)	75 (34,4)	0,190 <sup>(2)</sup>
FE	65,2 + 13,0	63,3 + 12,7	0,252 <sup>(1)</sup>

\*O filme não foi disponibilizado

<sup>(1)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student, <sup>(2)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado (TCE (Tronco de Coronária Esquerda), DA (Descendente Anterior), FE (Fracção de ejeção)).

Quanto aos desfechos pos operatórios objeto deste estudo , verifica-se que durante todos os momentos do seguimento não houve diferença significativa na mortalidade nos três períodos de seguimento (trinta dias, um ano e cinco anos), quer na coorte original como na coorte pareada (Tabelas 5 e 6).

**Tabela 5- Desfechos clínicos em 30 dias e um ano (coorte original)**

Variáveis	Coorte original Angioplastia		p	Odds. ratio	IC a 95%
	Não	Sim			
<b>30 dias após CRM</b>					
Óbito	120 (4,4)	9 (3,5)	0,483 <sup>(1)</sup>	0,78	(0,39; 1,56)
Óbito CV	7 (0,3)	2 (0,8)	0,181 <sup>(2)</sup>	3,01	(0,62; 14,58)
IAM pós op.	33 (1,2)	1 (0,4)	0,359 <sup>(2)</sup>	0,32	(0,04; 2,32)
AVC pós op.	51 (1,9)	2 (0,8)	0,320 <sup>(2)</sup>	0,41	(0,10; 1,69)
Óbito c./IAM/AVC	86 (3,1)	5 (1,9)	0,270 <sup>(1)</sup>	0,60	(0,24; 1,50)
<b>Um ano após CRM</b>					
Óbito	237 (8,6)	19 (7,3)	0,455 <sup>(1)</sup>	0,83	(0,51; 1,35)
Óbito CV.	55 (2,0)	7 (2,7)	0,472 <sup>(1)</sup>	1,34	(0,60; 2,97)
Reinternação qq.	498 (18,3)	61 (23,5)	0,045 <sup>(1)</sup>	1,37	(1,01; 1,85)
Reinternação CV	251 (9,2)	35 (13,5)	0,028 <sup>(1)</sup>	1,53	(1,05; 2,23)
Óbito/reintern. CV	251 (9,2)	35 (13,5)	0,028 <sup>(1)</sup>	1,53	(1,05; 2,23)

<sup>(1)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste *t de Student*, <sup>(2)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado <sup>(3)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher, <sup>(4)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), AVC (Acidente Vascular Cerebral), qq (qualquer causa), CV (causa cardiovascular).

No primeiro ano de seguimento verificamos um aumento de reinternação por causa cardiovascular OR: 1.53. IC 95% (1,05; 2,23) e p = 0,028 e a composição Óbito/reinternação por causas cardiovasculares OR 1.53. IC 95% (1,05; 2,23) e p = 0,028 no grupo com ACTP prévia na coorte original. Na comparação dos grupos pareados não foram confirmadas as diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 6 - Desfechos clínicos em 30 dias e um ano (coorte pareada)

Variáveis	Coorte pareada Angioplastia		p	Odds. ratio	IC a 95%
	Não	Sim			
<b>30 dias após CRM</b>					
Óbito	11 (4,2)	9 (3,5)	0,648 <sup>(1)</sup>	0,81	(0,33; 1,99)
Óbito CV	2 (0,8)	2 (0,8)	1,000 <sup>(2)</sup>	1,00	(0,14; 7,13)
IAM pós op.	4 (1,5)	1 (0,4)	0,373 <sup>(2)</sup>	0,25	(0,03; 2,23)
AVC pós op.	3 (1,2)	2 (0,8)	1,000 <sup>(2)</sup>	0,66	(0,11; 4,00)
Óbito c./IAM/AVC	8 (3,1)	5 (1,9)	0,396 <sup>(1)</sup>	0,62	(0,20; 1,91)
<b>Um ano após CRM</b>					
Óbito	22 (8,4)	19 (7,3)	0,626 <sup>(1)</sup>	0,85	(0,45; 1,62)
Óbito CV.	9 (3,5)	7 (2,7)	0,599 <sup>(1)</sup>	0,78	(0,28; 2,07)
Reinternação qq.	55 (21,5)	61 (23,5)	0,591 <sup>(1)</sup>	1,12	(0,74; 1,69)
Reinternação CV	27 (10,6)	35 (13,5)	0,309 <sup>(1)</sup>	1,32	(0,77; 2,25)
Óbito/reintern. CV	27 (10,6)	35 (13,5)	0,309 <sup>(1)</sup>	1,32	(0,77; 2,25)

<sup>(1)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste *t de Student*, <sup>(2)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado <sup>(3)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher, <sup>(4)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), AVC (Acidente Vascular Cerebral), qq (qualquer causa), CV (causa cardiovascular)

Após cinco anos de seguimento os óbitos por causas cardiovasculares foram de 134 (5,6%); no grupo da CRM primária *versus* 13 (5,5%) no grupo com ACTP prévia  $p=0,946$ . As readmissões por causas cardiovasculares foram 359 (15,0%) no grupo da CRM primária *versus* 47 (19,8%) no grupo com ACTP prévia;  $p= 0,048$ .

Tabela 7 - Desfechos clínicos em cinco anos (coorte original)

Variáveis	Coorte original Angioplastia		p	Odds. ratio	IC a 95%
	Não	Sim			
Óbito	408 (17,0)	35 (14,8)	0,376 <sup>(1)</sup>	0,85	(0,58; 1,23)
Óbito CV	134 (5,6)	13 (5,5)	0,946 <sup>(1)</sup>	0,98	(0,55; 1,76)
Reinternação qq.	848 (35,4)	102 (43,0)	0,019 <sup>(1)</sup>	1,38	(1,05; 1,81)
Reinternação CV	359 (15,0)	47 (19,8)	0,048 <sup>(1)</sup>	1,41	(1,00; 1,97)
Óbito/reintern. CV	399 (16,7)	51 (21,5)	0,057 <sup>(1)</sup>	1,37	(0,99; 1,91)

<sup>(1)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste *t de Student*, <sup>(2)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado <sup>(3)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher, <sup>(4)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), AVC (Acidente Vascular Cerebral), qq (qualquer causa), CV (causa cardiovascular)

Os eventos combinados (Óbito/reinternação por causas cardiovasculares) foram 399 (16,7%) no grupo da CRM primária *versus* 51(21,5%) no grupo com ACTP prévia  $p=0,057$ .

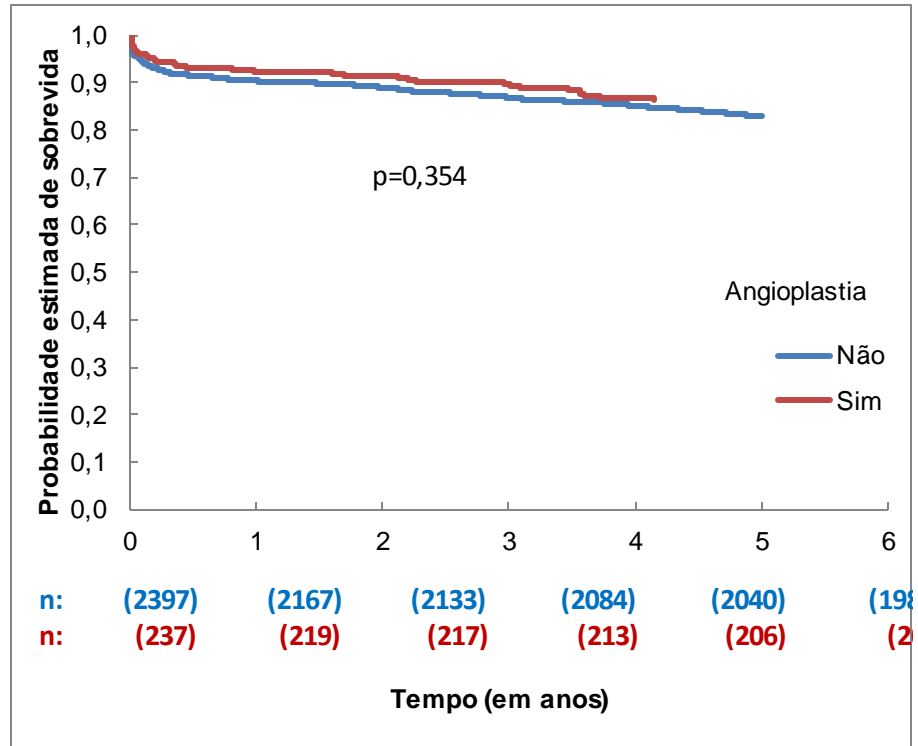
Na coorte pareada, os óbitos por causas cardiovasculares foram de 17 (7,8%); no grupo da CRM primária *versus* 13 (5,5%) no grupo com ACTP prévia  $p=0,321$ . As readmissões por causas cardiovasculares foram 31 (14,2%) no grupo da CRM primária *versus* 47(19,8%) no grupo com ACTP prévia;  $p=0,113$ . Os eventos combinados (Óbito/reinternação por causas cardiovasculares) foram 40 (18,4%) no grupo da CRM primária *versus* 51(21,5%) no grupo com ACTP prévia;  $p=0,398$ .

**Tabela 8 - Desfechos clínicos em cinco anos (coorte pareada)**

Variáveis	Coorte pareada Angioplastia		p	Odds. ratio	IC a 95%
	Não	Sim			
Óbito	37 (17,0)	35 (14,8)	0,520 <sup>(1)</sup>	0,85	(0,51; 1,40)
Óbito CV	17 (7,8)	13 (5,5)	0,321 <sup>(1)</sup>	0,69	(0,33; 1,45)
Reinternação qq.	79 (36,2)	102 (43,0)	0,139 <sup>(1)</sup>	1,33	(0,91; 1,94)
Reinternação CV	31 (14,2)	47 (19,8)	0,113 <sup>(1)</sup>	1,49	(0,91; 2,45)
Óbito/reintern. CV	40 (18,4)	51 (21,5)	0,398 <sup>(1)</sup>	1,22	(0,78; 1,94)

<sup>(1)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste *t de Student*, <sup>(2)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado <sup>(3)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher, <sup>(4)</sup>Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), AVC (Acidente Vascular Cerebral), qq (qualquer causa), CV (causa cardiovascular)

Figura 1- A curva atuarial de sobrevida de *Kaplan-Meier* em cinco anos não mostra diferença significativa nos grupos



## **6. Discussão**

---



O crescimento acentuado da indicação da angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP), mudou ao longo das últimas décadas perfil dos pacientes que se apresentam para a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Os pacientes são mais velhos, com comorbidades e submetidos a intervenções anteriores especialmente o aumento progressivo da indicação da ACTP para o tratamento da doença arterial coronariana em pacientes com lesões multiarteriais, lesão de tronco da coronária esquerda, inclusive em casos de anatomia coronária complexa candidatos à CRM de acordo com as diretrizes americanas e europeias . O número de múltiplos procedimentos de ACTP aumentou também. Conseqüentemente, a porcentagem de pacientes que se apresentam para a CRM com ACTP prévia aumentou consideravelmente. A porcentagem de pacientes com ACTP prévia foi relatada na literatura variando de 13 a 40%. Neste estudo particular é de 8,7%<sup>15</sup>.

Desde 2005, estudos mono e multicêntricos, regionais ou de registros investigaram a influência da ACTP prévia à CRM no que concerne à mortalidade a curto prazo, médio prazo ou longo prazo e alguns deles também estudaram influência na morbidade<sup>15-19, 23-71</sup>.

Em 2005, Hassan *et al*<sup>23</sup> em uma análise de 632 pacientes de 2 centros em Canadá, mostraram forte correlação da ACTP prévia e a mortalidade intra-hospitalar com odds ratio de 1,93; p = 0,003. No ano seguinte, Thielmann *et al*<sup>24</sup> estudou 2626 pacientes da Universidade de Essen na Alemanha e os achados desse estudo foram que a ACTP prévia aumentou a mortalidade e os eventos cardiocirculatórios adversos maiores (MACE) após a CRM. Eles mostraram que essa influência foi mais forte após ACTP múltiplas. Por outro

lado, em oito centros e 37140 pacientes do noroeste da Alemanha, Massoudi *et al*<sup>26</sup> mostraram que duas ou mais ACTP estão fortemente associados à mortalidade e MACE. Por outro lado, num estudo comparativo usando técnicas de regressão logística multivariada, bem como o *propensity score matching* em estudo prévio de nosso grupo no Instituto do Coração da Universidade de São Paulo com 1099 pacientes, publicados em 2012, na coorte original e na coorte pareada, a ACTP esteve correlacionado com a mortalidade intra-hospitalar<sup>15</sup>. Outros estudos mostraram efeitos adversos da ACTP prévia na CRM. Plian *et al*<sup>71</sup> num estudo uni-cêntrico observaram aumento da mortalidade intra-hospitalar e diminuição da sobrevida em 60 dias para pacientes com mais de 3 "stents". No mesmo tipo de estudo, Tran *et al*<sup>68</sup> mostraram mortalidade e complicações imediatas aumentadas e redução da sobrevida em 2 anos de para pacientes com ACTP prévia. Sakagushi *et al*<sup>67</sup> mostraram que múltiplas ACTP não somente diminui sobrevida como também aumenta a longo prazo os eventos cardiovasculares. . Negargar *et al*<sup>65</sup> em outro estudo de uni-cêntrico encontraram influência negativa da ACTP em complicações imediatas pós-CRM. Kinoshita *et al*<sup>59</sup> em uma série mais específica de pacientes diabéticos operados sem circulação extracorpórea (CEC) encontraram um aumento na mortalidade precoce no grupo de ACTP prévia. Em outra série de sem CEC, Carnero-Alcazar *et al*<sup>68</sup> demonstraram baixa sobrevida e sobrevida livre de MACE, a médio prazo para pacientes com ACTP prévia.

Effert *et al*<sup>63</sup> numa série de 200 pacientes mostraram um aumento da mortalidade e morbidade precoces e sobrevida de 8 menor no grupo com ACTP prévia. Monancio *et al*<sup>69</sup> numa série de 7855 pacientes de 4 centros italianos, demonstraram uma alta mortalidade precoce e complicações e

sobrevida em 5 anos baixa em paciente com ACTP prévia. Numa estudo feito a partir de registros do estado de Virginia - EUA cobrindo 99% das operações cardiovasculares desse estado, Metha *et al*<sup>64</sup> analisaram 34316 pacientes e não encontraram influência da ACTP prévia na mortalidade precoce, no entanto, foi um preditor independente de complicações maiores. Finalmente, Ueki *et al*<sup>61</sup> conduziram a primeira meta-análise coletando dados de estudos comparativos de pacientes com ACTP prévia CRM primária até abril de 2014. Em 23 estudos e 174777 pacientes, eles mostraram que o PCI aumenta a mortalidade hospitalar (odds ratio de 1,187). Além disso, uma análise de subgrupos por proporção de múltipla ACTP sugere que múltiplas ACTP prévias aumentam ainda mais a mortalidade.

Por outro lado, vários autores em diferentes tipos de estudos não encontraram influência negativa da ACTP prévia na mortalidade e morbidade. Desta forma, van den Brule, Noyez e Verheugt<sup>27</sup> não encontraram influência na mortalidade precoce bem como complicações no primeiro ano de acompanhamento. Gaszewska-Zurek *et al*<sup>57</sup> relataram que a ACTP prévia não afeta os resultados da CRM nesse grupo, a sobrevida livre de angina é menos provável. Da mesma forma, Fukui *et al*<sup>29</sup> relataram que a ACTP prévia não influencia a mortalidade e a morbidade, em pacientes com angiografia pós-operatória, não afetou a patência do enxerto. Boening *et al*<sup>31</sup> em pacientes diabéticos num estudo uni-cêntrico, não relataram influência no risco da CRM. Bonaros *et al*<sup>70</sup> num estudo unicêntrico, a conclusão foi que o EUROSCORE e o score da STS são imprecisos para prever a mortalidade precoce em pacientes com ACTP prévia. Num estudo feito a partir do banco de dados do estado de Massachussetts usando o *propensity score matching*, do grupo com

ACTP prévia com grupo de CRM primária não encontrou influência negativa da ACTP sobre mortalidade precoce e de longo prazo e desfechos adversos. Em um estudo feito a partir do banco de dados do Ministério da Saúde espanhol de 78794 pacientes, 4,6% desses com ACTP prévia, Sanchez *et al*<sup>60</sup> em uma análise univariada e multivariada, bem como no *propensity score matching*, eles concluíram que a ACTP prévia não é um preditor independente da mortalidade hospitalar. Finalmente, Biancari *et al*<sup>62</sup> em uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2014, incluindo 9 estudos e 68.645 pacientes, descobriram que o grupo de PCI tem um aumento da mortalidade e morbidade precoces sem, no entanto ter influência na mortalidade tardia.

No presente estudo, objetivamos avaliar a influência da ACTP prévia na CRM numa série uni-cêntrica de 3007 pacientes consecutivos, seguidos por 30 dias, um ano e cinco anos. Nas variáveis pré-operatórias na coorte original, na comparação de 2746 pacientes sem ACTP prévia e 261 com ACTP prévia, houve diferenças significativas na idade, frequência de dislipidemia, doença arterial periférica, EUROSCORE e cirurgia não eletiva. Após o *propensity score matching* de 261 pacientes, a dislipidemia e a doença arterial periférica permaneceram diferentes. No que diz respeito aos desfechos no presente estudo, não houve diferença significativa da ACTP prévia na mortalidade em 30 dias, um ano e cinco anos tanto na coorte original como na corte pareada. Em relação a outros desfechos, houve influência negativa da ACTP na readmissão e nos desfechos combinados morte/ reiniciação por causas cardiovasculares no seguimento de um ano de e readmissão de qualquer causa e readmissão por causas cardiovasculares nos cinco anos de acompanhamento. No entanto, na coorte pareada, essas diferenças não foram confirmadas. Assim, o presente

estudo, considerando todas as comparações, não foi demonstrado um impacto negativo da ACTP prévia sobre a mortalidade da CRM.

Os mecanismos anatomofisiopatológicos que podem estar associados com os desfechos pós operatórios desfavoráveis imediatos aos efeitos deletérios relacionados com a presença do stent intracoronário foram estudados e reportados em estudos anteriores. 1- O processo de implantação do dispositivo pode obstruir e inibir o desenvolvimento da circulação colateral protetora propiciando o desenvolvimento de microinfartos focais causando injúria miocárdica irreversível, podendo acometer cerca de até 5% da massa ventricular dependendo da quantidade de stents sobrepostos "stent jail" resultando nas formas mais agudizadas de apresentação da doença<sup>61-53,58</sup>. 2 - A Interação entre o "stent" e as artérias coronárias deflagrar a cascata inflamatória aguda e crónica, iniciando o processo de formação de trombo mural seguida da invasão de células proinflamatórias e musculares lisas, formação da matriz extracelular, a neoangiogénese e da neoíntima resultando na reestenose do stent e microembolizações distais com obstrução da microcirculação e acometimento do miocárdio adjacente potencializando o efeito descrito acima<sup>20,51</sup>. 3 - A lesão da parede do vaso devida quer pela presença do stent como pela liberação contínua de drogas (stent revestido) pode levar à disfunção endotelial potencializando o efeito proinflamatório com o comprometimento da resposta vasomotora local, efeito ligado a uma disponibilidade reduzida da resposta à medidas vasoprotetoras propiciando um estado mais agressivo da doença<sup>47,54,65</sup>. 4 - Pacientes com angioplastia prévia com stent apresentam um risco aumentado no momento da CRM quer pelo risco de trombose do stent pela descontinuidade de medidas de anticoagulação

e hipercoagulabilidade pós operatória risco incrementado com o conceito de que artérias com o stent funcionando não precisa ser revascularizada, bem como pela limitações do leito coronariano para a confecção de anastomoses em artérias com sobreposição de "stents", forçando a confecção destas distalmente, em vasos de menor calibre o que pode comprometer a patência da anastomose e a rota de circulação "run-off"<sup>15,24,28</sup>.

Essas observações reforçam à ideia de que os aspectos associados com os desfechos desfavoráveis após a CRM em pacientes com angioplastia prévia com "stent" são multifatoriais. A curto prazo, muitos estudos apontaram um forte associação entre a APTC prévia e o aumento da morbidade e mortalidade intra-hospitalar sustentando seus fundamentos e suas conclusões apontando para estes mecanismos com estando por trás desfechos<sup>24-31, 57-69</sup>. Estudos mostram igualmente que os processos aterotombogênicos e inflamatórios não são focais mais difusas e não são circunscritos á curto prazo, porém persistem por período longo de tempo, estando por isso associados com efeitos a médio prazo e a longo prazo<sup>32-56</sup>.

O presente estudo tem aspetos positivos e algumas limitações. As vantagens são: uma casuística ampla, centro único, avaliação e seguimento longo até cinco anos. As limitações são: a natureza retrospectiva do estudo; a falta de informações do intervalo preciso entre ACTP e CRM, a falta de informações sobre o número de intervenções e o número de "stents", as artérias tratadas e o intervalo exato entre a ACTP e a CRM, embora não seja ACTP recente.

## **7. Conclusões**

---

O estudo da influência da angioplastia prévia na cirurgia de revascularização cirúrgica do miocárdio em coorte original de 3007 pacientes, 261 com angioplastia prévia e em coorte pareada pelo *propensity score matching* de 261 pacientes mostrou que:

- Não houve diferença significativa nos grupos com e sem angioplastia prévia na mortalidade por todas as causas ou por causa cardiovascular aos trinta dias, um ano e cinco anos de seguimento na coorte original e na pareada.
- Não houve diferença nos grupos quanto a ocorrência de infarto, acidente vascular cerebral e eventos combinados óbito/infarto/acidente vascular cerebral aos 30 dias.
- Houve maior frequência de reinternação por qualquer causa, reinternação por causa cardiovascular e evento composto óbito/reinternação cardiovascular no grupo angioplastia no seguimento de um ano na coorte original mas que não se confirmou na coorte pareada.
- No seguimento de cinco anos houve maior frequência de reinternação por qualquer causa ou por causa cardiovascular no grupo angioplastia na coorte original mas que não se confirmou na coorte pareada.
- A curva atuarial de sobrevida não mostrou diferença significativa nos grupos angioplastia prévia ou não até cinco anos.



- Em conjunto esse estudo mostra que a angioplastia prévia não aumentou a mortalidade e a morbidade da revascularização cirúrgica do miocárdio.
- Outros estudos devem ser realizados para avaliar os seguintes aspectos: o intervalo angioplastia – cirurgia , o tipo de "stent", utilizado, o numero de artérias tratadas nessa intervenção e o numero de intervenções prévias.

## **8. Referências**

---

1. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J.* 1946; 55:117-9.
2. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg.* 1968; 5:334-9.
3. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA.* 1973; 223:792-4.
4. Favaloro RG. Surgical treatment of coronary arteriosclerosis by the saphenous vein graft technique: critical analysis. *Am J Cardiol.* 1971; 28:493– 5.
5. Pego-Fernandes PM, Gaioto FA, Guimarães-Fernandes F. Estado atual da cirurgia de revascularização do miocárdio. *Rev Med.* 2008; 87:92-8.
6. Gottschall CAM. 1929-2009: 80 Anos de cateterismo cardíaco – uma história dentro da história. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2009; 17:246-68.
7. Lima RC, Kubrusly LF. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82(supl V): 1-20.
8. Kirklin JW, Akins CW, Blackstone EH, Booth DC, Califf RM, Cohen LS, et al. Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:543– 89.

9. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1146 –54.
10. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 301:61-68.
11. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation.* 1964; 30:654-70.
12. Galiano N, Macruz R, Arié S, Armelin E, Frack C, Pileggi F, et al. Enfarte agudo do miocárdio e choque. Tratamento por recanalização arterial através do cateterismo cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 1972; 25:197-204.
13. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331:496-501
14. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyler PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTANT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stents in coronaries. *JACC.* 1999; 34: 1067–74.

15. Lisboa LAF, Mejía OAV, Dallan LAO, Moreira LFP, Puig LB, Jatene FB, et al. Previous percutaneous coronary intervention as risk factor for coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99:586-95.
16. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009; 373:1190-7.
17. Daemen J, Boersma E, Flather M, Booth J, Stables R, Rodriguez A, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation.* 2008; 118:1146-54.
18. Lisboa LAF, Moreira LFP, Mejía OAV, Dallan LAO, Pomerantzev PM, Costa R, et al. Evolução da cirurgia cardiovascular no Instituto do Coração: análise de 71.305 operações. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94: 174-81.
19. Gomes WJ, Giannotti-Filho O, Paez RP, Hossne NA, Catani R, Buffolo E. Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76:1528 –32
20. Gomes WJ, Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81:1918

21. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 961-72.
22. Borges JC, Lopes N, Soares PR, Góis AFT, Stolf NA, Oliveira SA, et al. Five-year follow-up of angiographic disease progression after medicine, angioplasty, or surgery. *J Cardiothoracic Surg.* 2010, 26:5-91.
23. Hassan A, Buth KJ, Baskett RJF, Ali IS, Maitland A, Sullivan JA, et al. The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary bypass grafting. *Am Heart J.* 2005; 150:1026-31.
24. Thielmann M, Leyh R, Massoudy P, Neuhäuser M, Aleksic I, Kamler M, et al. Prognostic significance of multiples previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006;114(I Suppl):I44I-7.
25. Chocron S, Baillet R, Rouleau JL, Warnica WJ, Block P, Johnstone D, et al. Impact of previous percutaneous transluminal coronary angioplasty and orstenting revascularization on outcomes after surgical revascularization: insights from imagine study. *Eur Heart J.* 2008; 29:673-9.
26. Massoudy P, Thielmann M, Lehmann N, Marr A, Kleiklamp G, Maleszka A, et al. Impact of prior percutaneous coronary intervention on outcome of coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137:840-5

27. Van den Brule JM, Noyez L, Verheugt FW. Risk of coronary surgery for hospital and early morbidity and mortality after initially successful percutaneous intervention. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005; 4:96–100.
28. Yap CH, Yan BP, Akowuah E, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, et al. Does prior percutaneous coronary intervention adversely affect early and mid-term survival after coronary artery surgery? *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2:758–64.
29. Fukui T, Tanaka S, Takanashi S. Previous coronary stents do not increase early and long-term adverse outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148:1843–9.
30. Stevens LM, Khairy P, Agnihotri AK. Coronary artery bypass grafting after recent or remote percutaneous coronary intervention in the Commonwealth of Massachusetts. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3:460–7.
31. Boening A, Niemann B, Wiedemann A, Roth P, Bödeker RH, Scheibelht C, et al. Coronary stenting before coronary artery bypass graft surgery in diabetic patients does not increase the perioperative risk of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142:e53–7.
32. Leibowitz JO. *The history of coronary heart disease.* London: Wellcome Institute of the History of Medicine; 1970.
33. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2012; 366:54-63.
34. Heberden W, 'Some account of a disorder in the breast', *Med Trans Coll Physns.* 1772; 2: 59-67.

35. Heberden W. *Case notes, index historiae morborum*. London: Royal College of Physicians of London, manuscript 342.
36. Beck CS, Leightner DS. Operations for coronary artery disease. *JAMA*. 1954; 156: 1226-33
37. De Bakey ME, Henly AS, Surgical treatment of angina pectoris. *Circulation*. 1961; 23:111-20.
38. Connolly JE. The development of coronary artery surgery personal recollections. *Tex Heart Inst J*. 2002; 29:10-4.
39. Beck CS. The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg*. 1935; 102: 801-13.
40. Favaloro RG. Landmarks in the development of coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1998; 98:466-78.
41. Zago AC, Sousa AGMR, Sousa JE. Evolução da intervenção percutânea para o tratamento da doença coronária multiarterial. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 250-60.
42. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987; 316:701-6.
43. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349:1315-23.



44. Barros LSN, Peixoto ECS, Peixoto RTS, Oliveira PS, Villela RA, Salles Neto M, et al. Evolução em longo prazo da intervenção coronariana percutânea em octogenários e nonagenários: fatores de risco para óbito e eventos maiores. *Rev SOCERJ*. 2007; 20:272-81.
45. Trevisol DJ, Bianchi BR, Sakae TM, Vinholes DB, Trevisol FS. Análise de sobrevida em pacientes submetidos à angioplastia coronariana com stent em um hospital da região sul de Santa Catarina. *Scientia Medica*. 2012; 22:91-6.
46. James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Carlsson J, Scherstén F, Wallentin L, et al. Long term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2009; 360:1933-45.
47. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360:2165-75.
48. Singh RN. Progression of coronary atherosclerosis. Clues to pathogenesis from serial coronary arteriography. *Br Heart J*. 1984; 52: 451-61.
49. Lichtlen PR, Nikutta P, Jost S, Deckers J, Wiese B, Rafflenbeul W. Anatomical progression of coronary artery disease in humans as seen by prospective, repeated, quantitated coronary angiography relation to clinical events and risk factors. The INTACT study group. *Circulation*. 1992; 86:828-38.
50. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, Tuttle RH, Hasselblad V, Armstrong PW, et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *JACC*. 2002; 39:1738-44.

51. Toutouzasa K, Colombob A, Stefanadisa C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004; 25:1679–87.
52. Skowasch D, Jabs A, Andrié R, Lüderitz B, Bauriedel G. Progression of native coronary plaques and in-stent restenosis are associated and predicted by increased pre-procedural C reactive protein. *Heart.* 2005; 91:535–6. doi: 10.1136/hrt.2004.037317.
53. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury. Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2005; 111:1027-32.
54. Hofma SH, van der Giessen W J, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2006; 27:166–70.
55. Sousa AG, Fichino MZS, Silva GS, Bastos FCC, Piotto RF. Epidemiology of coronary artery bypass grafting at the Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2015; 30:33-9.
56. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LAM, Luz MPL, Puig LB, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1743-51.
57. Gaszewska-Żurek E, Żurek P, Kaźmierski M, Kargul T, Duraj P. Coronary artery bypass grafting in patients with relatively recent previous stent implantation: Three years follow-up results. *Cardiol J.* 2009; 16:312–6.

58. Tran HA, MD, Barnett D, Hunt SL, Chon A, Ad N. The effect of previous coronary artery stenting on short- and intermediate-term outcome after surgical revascularization in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138:316-23.
59. Kinoshita T, Asai T, Murakami Y, Takashima N, Hosoba S. Impact of Previous PCI on hospital mortality after off-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease, *Innovations.* 2009; 4:334–9.
60. Sanchez E, Cid-Cumplido M, Moreno-Millan E, Hini IST, Khan I, Pineda T, et al. Previous percutaneous coronary intervention does not increase in-hospital mortality after surgical revascularization: analysis of 63420 cases. *Rev Argent Cardiol.* 2013; 81:208-14.
61. Ueki C, Sakaguchi G, Akimoto T, Shintani T, Ohashi Y, Sato H, et al. Influence of previous percutaneous coronary intervention on clinical outcome of coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of comparative studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20 531–7.
62. Biancari F, Mariscalco G, Rubino AS, Vinco G, Onorati F, Faggian G, et al. The effect of prior percutaneous coronary intervention on the immediate and late outcome after coronary artery bypass grafting: systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Vessels.* 2014; 6: 244-52
63. Eifert S, Mair H, Boulesteix AL, Kilian E, Adamczak M, Reichart B, et al. Mid-term outcomes of patients with PCI prior to CABG in comparison to patients with primary CABG. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6:495–501.

64. Mehta GS, LaPar DJ, Bhamidipati CM, Kern JA, Kron IL, Upchurch GR Jr et al. Previous percutaneous coronary intervention increases morbidity after coronary artery bypass grafting. *Surgery*. 2012; 152:5–11.
65. Negargar S, Anvari S, Abbasi K, Enamzadeh E. Immediate postoperative complications in patients undergoing CABG; investigating the role of prior coronary stenting. *Cardiovasc Thorac Res*. 2014, 6: 229-34.
66. Yalcin M, Ay D, Turk T, Yavuz S, Ozyazicioglu A F. Impact of previous percutaneous coronary intervention on postoperative outcomes of coronary artery bypass grafting. *Eur Res J*. 2016; 2:170-6.
67. Sakaguchi G, Shimamoto T, Komiya T. Impact of repeated percutaneous coronary intervention on long-term survival after subsequent coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 6:107.
68. Carnero-Alcázar M, Alswies A, Villagrán Medinilla E, Maroto LC, Silva Guisasola JA, Carnicera JC, et al. Mid-term outcomes after off-pump coronary surgery in patients with prior intracoronary stent. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2012; 41: 1295–303.
69. Mannacio V, Tommaso L, Amicis V, Lucchetti V, Pepino P, Musumeci F, et al. Previous percutaneous coronary interventions increase mortality and morbidity after coronary surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93:1956 – 63.
70. Bonaros N, Vill D, Wiedemann D, Fischler K, Friedrich G, Pachinger O, et al. Major risk stratification models do not predict perioperative outcome after coronary artery bypass grafting in patients with previous percutaneous intervention. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2011; 39:e164-9.
- 71.

72. Pliam MB, Zapolanski A, Anastassiou P, Ryan CJ, Manila LL, Shaw RE, et al. Influence of prior coronary stenting on the immediate and mid-term outcome of Isolated coronary artery bypass surgery. *Innovations*. 2007; 2: 217–25.