

LUCIANA OLIVEIRA CASCAES DOURADO

**Predição do sucesso da cirurgia de
revascularização miocárdica em pacientes com
coronariopatia difusa: a contribuição do *heart team***

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Luis Henrique Wolff Gowdak

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dourado, Luciana Oliveira Cascaes

Predição do sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com coronariopatia difusa : a contribuição do heart team / Luciana Oliveira Cascaes Dourado. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Luis Henrique Wolf Gowdak.

Descritores: 1.Doença das coronárias 2.Revascularização miocárdico/cirurgia
3.Equipe de assistência ao paciente 4.Estratégias/terapia 5. Estratégias/cirurgia
6.Oclusão de enxerto vascular

USP/FM/DBD-106/15

Dedicatória

Aos meus amados pais, Octavio e Cristina, eterna fonte de inspiração.

Ao Joaquim e às minhas meninas, Júlia e a pequenina que está chegando,
amores da minha vida.

Aos meus irmãos Octavio Junior e Rodrigo, eternos companheiros.

Ao meu avô Alírio (*in memoriam*), grande entusiasta da vida acadêmica.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Henrique Gowdak, amigo, grande idealizador e incentivador desse projeto, com quem pude aprender a fazer pesquisa ao longo desses anos de muito trabalho.

Ao meu pai, Octavio Cascaes, médico, amigo e professor, pelos seus ensinamentos de ética e honestidade no exercício da profissão.

À minha mãe, Maria Cristina Oliveira, amiga de todas as horas, professora e doutora, exemplo de que a carreira acadêmica é gratificante.

Ao meu marido, Joaquim Leal Filho, meu companheiro, com quem compartilho as alegrias e dificuldades da profissão, pelas longas e amorosas discussões científicas ao longo do desenvolvimento desta tese.

Aos meus amigos Dr. Alexandre Pereira e Dr. Márcio Bittencourt, que contribuíram na difícil tarefa de manejo e análise de dados desta tese.

Ao *heart team*, muito bem representado pelos amigos Nilson Poppi e Rafael Cavalcante, Dr. Caio Viana, Dr. Fabio Gaiotto e Prof. Dr. Luis Alberto Dallan, que possibilitaram o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Bruno Caramelli, que contribuiu com críticas e sugestões para a melhoria desta tese.

À equipe do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular e Unidade de Coronariopatia Crônica, pela competência e profissionalismo durante a execução dos protocolos de pesquisa.

À Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Cardiologia, por ter acreditado neste projeto.

Aos demais Mestres, amigos e colegas de jornada das instituições e hospitais pelos quais passei, Universidade Federal do Pará, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP, pelos ensinamentos fundamentais à minha formação.

Aos pacientes e seus familiares, todos envolvidos neste estudo, sem os quais esta tese não poderia ser realizada. Meu respeito e eterna gratidão.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	xii
Lista de símbolos	xiii
Lista de tabelas	xiv
Lista de figuras	xvi
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xx
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo primário	7
2.2 Objetivos secundários	7
3 MÉTODOS	8
3.1 Desenho do estudo	9
3.2 Seleção de pacientes	10
3.3 Avaliação dos pacientes	12
3.4 Seguimento dos pacientes	13
3.5 Avaliação do resultado cirúrgico	13
3.6 Avaliação semiquantitativa da qualidade do leito arterial distal	14
3.7 Definições	18
3.8 Análise estatística	19
4 RESULTADOS	21
4.1 População selecionada	22
4.2 Dados clínico-funcionais	25
4.3 Dados angiográficos	27
4.4 Dados cirúrgicos	29
4.5 Resultados da avaliação semiquantitativa da qualidade do leito coronariano	34
5 DISCUSSÃO	42
5.1 <i>Heart team</i>	43
5.2 Resultado cirúrgico	46
5.3 Limitações	50
6 CONCLUSÕES	52
7 ANEXOS	54
8 REFERÊNCIAS	58

Listas

ABREVIATURAS

ACD	artéria coronária direita
ATC	angioplastia transluminal coronariana
ATI	artéria torácica interna
AVE	acidente vascular encefálico
BCC	bloqueador de canal de cálcio
BRA	bloqueador do receptor de angiotensina
CRM	cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	doença arterial coronariana
DAPC	doença arterial periférica crônica
DP	desvio padrão
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
iECA	inibidor da enzima de conversão de angiotensina
IMC	índice de massa corpórea
NA	não se aplica
PAS	pressão arterial sistólica
PAD	pressão arterial diastólica
RIVA	ramo interventricular anterior
RCX	ramo circunflexo
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
TCE	tronco de coronária esquerda
VPP	valor preditivo positivo
VPN	valor preditivo negativo

SÍMBOLOS

bpm	batimentos por minuto
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
n	tamanho da amostra
p	valor-p
=	igual
±	mais ou menos
<	menor
≤	menor ou igual
>	maior
≥	maior ou igual
%	porcentagem

TABELAS

Tabela 1 - Escala de avaliação de possibilidade de revascularização coronariana, aplicada pelos examinadores para cada artéria coronária em análise	15
Tabela 2 - Antecedentes clínicos dos pacientes	23
Tabela 3 - História de procedimentos invasivos prévios dos pacientes ...	24
Tabela 4 - Parâmetros clínicos iniciais dos pacientes.....	25
Tabela 5 - Medicações usadas no pré-operatório.....	26
Tabela 6 - Padrão anatômico de lesão coronariana dos 57 pacientes incluídos no estudo	27
Tabela 7 - Padrão anatômico das artérias colaterais miocárdicas.....	28
Tabela 8 - Número de enxertos realizados por território coronariano	30
Tabela 9 - Análise das médias das melhores notas atribuídas aos territórios protegidos e não protegidos.....	35
Tabela 10 - Análise do grau de concordância entre as avaliações dos examinadores para a estratégia a CRM	35
Tabela 11 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica.....	37
Tabela 12 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico do território do RIVA	38

Tabela 13 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico do território do ramo CX.....	39
Tabela 14 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico do território do ramo CD	40
Tabela 15 - Avaliação da predição de sucesso cirúrgico entre os avaliadores e o <i>heart team</i>	41

FIGURAS

Figura 1 -	Exemplo de análise da nota de cada território coronariano de um paciente avaliado por um dos examinadores.....	17
Figura 2 -	Análise da oclusão dos enxertos por território coronariano	32
Figura 3 -	Análise da oclusão dos enxertos por tipo de enxerto.....	32
Figura 4 -	Análise da oclusão dos enxertos arteriais e venosos por território coronariano.....	33
Figura 5 -	Análise da acurácia dos examinadores na predição de sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica, considerando todos os territórios coronarianos	37
Figura 6 -	Análise da acurácia dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico no território do RIVA	38
Figura 7 -	Análise da acurácia dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico no território do ramo CX	39
Figura 8 -	Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico do território da artéria CD	40

Resumo

Dourado LOC. *Predição do sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com coronariopatia difusa: a contribuição do heart team* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

Introdução: O papel do *heart team* tem se tornado importante na avaliação e estratégia terapêutica de pacientes portadores de cardiopatias complexas, como a doença arterial coronariana (DAC) difusa. Nos pacientes com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), não existem, até o momento, dados que avaliem o papel do *heart team* na definição da melhor estratégia cirúrgica em pacientes com DAC difusa. **Objetivo:** O objetivo primário foi determinar a contribuição do *heart team* na predição do sucesso da CRM em pacientes com DAC difusa grave. Os objetivos secundários foram determinar o grau de concordância entre as avaliações dos examinadores quanto à estratégia de CRM, determinar a sensibilidade e a especificidade do *heart team* na predição de sucesso da CRM comparada à avaliação dos especialistas individualmente e determinar a taxa de oclusão dos enxertos arteriais e venosos em cada território coronariano. **Métodos:** Análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente no “Estudo multicêntrico randomizado de terapia celular em cardiopatias – doença isquêmica do coração”, no qual pacientes com portadores de DAC grave e difusa submetidos à CRM foram incluídos. A chance de sucesso da CRM em cada território coronariano com indicação anatômica de intervenção foi determinada por meio de uma escala proposta pelos autores com base na coronariografia pré-operatória. Definiu-se sucesso cirúrgico como a presença de pelo menos um enxerto pérvio por território coronariano nas coronariografias realizadas um ano após a CRM. As taxas de sucesso antecipadas pelo *heart team* e seus componentes separadamente foram comparadas com as taxas de sucesso observadas. **Resultados:** Incluíram-se 57 pacientes (89,5% com padrão obstrutivo triarterial). Foram realizados 131 enxertos com taxa de oclusão geral de 19,1%, independentemente do tipo ou local implantado. A taxa de oclusão no território do ramo interventricular anterior (RIVA) foi observada em 13,7% dos casos vs. 25,9% no território não RIVA (P=0,08). Houve significativa menor oclusão dos enxertos arteriais (8,0%) quando comparados aos enxertos venosos (25,9%; P=0,01). Foi observada uma tendência à menor taxa de oclusão dos enxertos arteriais (7,0%) no território do RIVA em relação aos venosos (23,3%) no mesmo território (P=0,05); por outro lado, não houve diferença significativa entre as taxas de oclusão de enxertos arteriais (14,3%) e venosos (27,5%) no território não RIVA (P=0,5). O uso de enxerto venoso foi o único fator preditor independente para oclusão de enxerto (razão de chance = 4,02). Foram avaliados pelos examinadores 154 territórios, dentre os quais 53 no território RIVA, 48 no território do ramo circunflexo (CX) e 53 no território da artéria coronária direita (ACD). Dos 100 territórios tratados com enxerto vascular, 85 estavam protegidos um ano após a CRM, sendo 43 no território do RIVA, 23 no território do RCX e 19 no território da ACD. O grau de concordância entre os examinadores foi de razoável a moderado (κ variando de 0,20 a 0,46). O *heart team* apresentou acurácia na predição de

sucesso da CRM de 74,9%, sensibilidade de 63,6%, especificidade de 75,8%, valor preditivo positivo (VPP) de 75,6% e valor preditivo negativo (VPN) de 62,7%. **Conclusão:** O *heart team* contribuiu com boa acurácia, bom VPP e razoável VPN na predição de sucesso da CRM em pacientes com DAC difusa. O grau de concordância entre os examinadores para a estratégia de revascularização miocárdica foi de razoável a moderado. O *heart team* apresentou maior especificidade e menor sensibilidade na predição de sucesso da CRM quando comparado aos especialistas. A taxa de oclusão de enxertos arteriais em um ano foi significativamente menor que a dos venosos, entretanto, não houve diferença significativa entre a taxa de oclusão de enxertos em geral entre os territórios RIVA e não RIVA, e entre a taxa de oclusão de enxertos arteriais e venosos nos territórios RIVA e não RIVA.

Descritores: doença das coronárias; revascularização miocárdica/cirurgia; equipe de assistência ao paciente; estratégias/terapia; estratégias/cirurgia; oclusão de enxerto vascular.

Abstract

Dourado LOC. *Prediction of coronary artery bypass grafting success in patients with diffuse coronary artery disease: the heart team contribution* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2015.

Introduction: The role of the heart team has become important in the assessment and therapeutic strategy of patients with complex cardiovascular conditions, such as diffuse coronary artery disease (CAD). In patients referred for coronary artery bypass grafting (CABG), there are no data evaluating the role of the heart team to define the best surgical strategy in patients with diffuse CAD. **Objective:** The primary objective was to determine the contribution of the heart team in predicting the success of CABG in patients with severe diffuse CAD. Secondary objectives were to determine the degree of agreement between the evaluations of the examiners on the CABG strategy, determine the sensitivity and specificity of the heart team evaluation in the prediction of CABG success compared to the experts' individually and determine the rate of occlusion of arterial grafts and vein in each coronary territory. **Methods:** Retrospective analysis of prospectively collected data on "Randomized multicenter study of cell therapy in heart diseases - ischemic heart disease," in which patients suffering from severe and diffuse CAD undergoing CABG were included. The chance of CABG success in each coronary territory with anatomical indication of intervention was determined by a scale proposed by the authors, based on preoperative coronary angiography. Surgical success was defined as the presence of at least one graft patency in coronary territory documented by coronary angiography performed one year after CABG. The anticipated heart team's and the experts' success rates were compared with the success rates observed. **Results:** The study comprised 57 patients (89.5% with three-vessel obstructive pattern). 131 grafts were performed under general occlusion rate of 19.1%, regardless of the graft type or its location. The occlusion rate in the the left anterior descending artery (LAD) territory was observed in 13.7% of cases vs. 25.9% in the non-LAD territory ($P = 0.08$). There was a significant lower occlusion rate of arterial grafts (8.0%) when compared to venous grafts (25.9%; $P = 0.01$). A tendency to lower occlusion rate of arterial grafts was observed (7.0%) in the LAD territory compared to venous (23.3%) in the same territory ($P = 0.05$); on the other hand, there was no significant difference between arterial grafts occlusion rates (14.3%) and venous (27.5%) in the non-LAD territory ($P = 0.5$). The use of venous graft was the only independent predictor of graft occlusion (odds ratio = 4.02). The examiners evaluated 154 territories, of which 53 in the LAD territory, 48 in the left circumflex coronary artery (LCX) territory and 53 in the right coronary artery (RCA) territory. Among the 100 territories that were grafted, 85 were protected one year after CABG (43 in the territory of RIVA, 23 in the territory of the LCX and 19 within the ACD). The degree of agreement between the examiners was reasonable to moderate (κ ranging from 0.20 to 0.46). The heart team presented 74.9% of accuracy in predicting CABG success, 63.6% of sensibility, 75.8% of specificity, 75.6% of positive predictive value (PPV) and 62.7% of negative

predictive value (NPV). **Conclusion:** The heart team contributed with good accuracy, good PPV and reasonable NPV in the prediction of CABG success in patients with diffuse CAD. The degree of agreement between the examiners for myocardial revascularization strategy was reasonable to moderate. The heart team presented higher specificity and lower sensitivity in the prediction of CABG success when compared to experts separately. The arterial grafts occlusion rate in one year was significantly lower than the venous' rate, however, there was no significant difference between the overall graft occlusion rate between LAD and non-LAD territories, and between the arterial and venous graft occlusion rate in the LAD and non-LAD territories.

Descriptors: coronary disease; myocardial revascularization/surgery; patient care team; strategies/therapy; strategies/surgery; graft occlusion, vascular.

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) crônica difusa é definida, do ponto de vista geral, pela presença de lesões ateroscleróticas extensas que comprometem gravemente o leito coronariano distal. Do ponto de vista específico, há diferentes critérios na literatura que a definem com relação ao grau de envolvimento anatômico da árvore coronariana:

- lesões com extensão maior que 2 centímetros, acompanhadas de doença aterosclerótica associada à excessiva tortuosidade nos segmentos coronarianos proximais¹;
- acometimento de pelo menos 75% da extensão de um leito coronariano que apresente diâmetro luminal inferior a 2 milímetros²;
- acometimento de mais de dois terços da extensão do leito coronariano direito ou esquerdo por irregularidades ou estenoses³.

O adequado tratamento de pacientes com DAC difusa tem sido um desafio devido à gravidade e complexidade anatômico-funcional da doença, assim como a frequente presença de sintomas limitantes e de difícil controle. Além disso, a DAC difusa é um preditor independente de morbidade e mortalidade precoces em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM)⁴, uma vez que a qualidade do leito distal é fundamental para o sucesso da cirurgia^{5,6}. Por outro lado, existem poucos

dados relativos ao impacto da revascularização de territórios coronarianos que apresentem leito distal difusamente doente^{4, 7, 8}, o que dificulta ainda mais a decisão terapêutica para esses pacientes.

O escore angiográfico *Syntax*², além de representar uma ferramenta útil na estratificação de pacientes com DAC, fornecendo informação prognóstica, é um índice de factibilidade de intervenção coronariana. A última etapa do cálculo do escore *Syntax*, que leva em consideração a presença de doença difusa, em que se atribui 1 ponto para cada segmento acometido⁹, demonstra a importância que a doença difusa traz ao escore e às suas implicações clínicas.

A utilização do escore *Syntax* – embora de aplicação trabalhosa – pode auxiliar na decisão terapêutica entre tratamento cirúrgico ou percutâneo. Por outro lado, para os pacientes em que a CRM representou a melhor opção de tratamento, a aplicação do escore *Syntax* no pré-operatório não foi capaz de prever o sucesso da cirurgia em médio prazo¹⁰, já que não houve associação do escore com a oclusão de enxerto em 5 anos de seguimento. Da mesma forma, em dois anos de seguimento de pacientes submetidos à CRM, não foi observada diferença entre a taxa de eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores combinados, entre indivíduos com escore *Syntax* baixo (0-22), intermediário (23-32) ou alto (≥ 33)¹¹. Portanto, o escore *Syntax* não apresenta aplicabilidade para os pacientes indicados para CRM, uma vez que não fornece informações sobre sucesso cirúrgico ou prognóstico de pacientes submetidos à CRM.

Nos pacientes com história prévia de CRM, a estratificação do prognóstico e a medição da carga aterosclerótica, assim como a avaliação de factibilidade de intervenção coronariana, são mais limitadas. Existem poucas ferramentas de avaliação de patência de enxertos assim como de sobrevida pós-operatória nessa população¹². Portanto, de maneira diferente do que ocorre com o escore *Syntax*, que não abrangeu a avaliação desses pacientes, a aplicação de escores de medição de carga aterosclerótica e/ou de avaliação prognóstica^{7, 13} não auxilia na escolha do tratamento específico.

Desta forma, a avaliação e estratégia terapêutica para pacientes complexos que não se enquadram nas indicações precisas de consensos e diretrizes, como ocorre nos casos de DAC difusa grave, é muitas vezes substituída pela impressão visual angiográfica global e a experiência individual^{7, 8} e/ou de um *heart team*.

O conceito de *heart team* tem se tornado tema de crescente interesse no tratamento das doenças cardiovasculares para escolher a melhor decisão terapêutica na presença de condições complexas. Essa abordagem multiprofissional recebeu indicação classe 1 com nível de evidência C pelas últimas diretrizes internacionais¹⁴⁻¹⁶ para a implementação de estratégia de tratamento quando a sua decisão for difícil, como ocorre nos casos de pacientes com coronariopatia difusa.

A tomada de decisão nesses casos é cada vez mais difícil em decorrência da mudança de perfil dos pacientes que necessitam de intervenção, presença de inúmeras comorbidades e idade avançada, do

rápido avanço tecnológico e consequente surgimento de novas técnicas e procedimentos médicos, e mudança nas indicações de tratamento¹⁷.

O *heart team*, idealmente composto de cardiologista clínico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardiovascular, possibilita que uma situação clínica específica de um paciente seja analisada sob diversas óticas. No que tange à decisão sobre revascularização miocárdica em pacientes com DAC estável complexa, o *heart team* é uma opção interessante, pois leva em consideração tanto as informações e evidências oferecidas pelos grandes estudos em coronariopatia quanto o julgamento clínico e a experiência de cada especialista¹⁷⁻¹⁹. Essa decisão tomada em conjunto apresenta maior consistência que a de cada especialista isoladamente¹⁸⁻²⁰.

Nesse contexto, o *heart team* tem por função indicar a melhor estratégia de tratamento, seja percutânea, cirúrgica ou mesmo clínica nesses pacientes com DAC multiarterial, baseando-se no *status* clínico do paciente, assim como na gravidade e distribuição da DAC e as características das lesões^{16, 21}.

Nos pacientes candidatos à CRM, não existem até o momento dados que avaliem o papel do *heart team* na escolha da melhor estratégia cirúrgica na revascularização de pacientes com DAC difusa. O presente estudo tem por objetivo determinar se o resultado da CRM de pacientes com DAC difusa pode ser predito pela análise de um *heart team*, baseada em uma escala proposta pelos autores.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a contribuição do *heart team* na predição do sucesso da CRM em pacientes com doença aterosclerótica coronariana difusa grave.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar o grau de concordância entre as avaliações dos examinadores quanto à estratégia de CRM.
- Determinar a sensibilidade e a especificidade do *heart team* em prever o sucesso da CRM, comparada à avaliação dos especialistas individualmente.
- Determinar a taxa de oclusão em 1 ano dos enxertos arteriais e venosos em cada território coronariano, avaliados por coronariografia.

Métodos

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Esse estudo representa uma análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente do “Estudo multicêntrico randomizado de terapia celular em cardiopatias – doença isquêmica do coração”, sob aprovação integral do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, registro CONEP11259, e do National Institutes of Health dos Estados Unidos, registro NCT01727063, que compõe o projeto “Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies – MiHeart Study”. O racional, o propósito, o modelo do estudo e os métodos de investigação foram publicados previamente²¹. O objetivo do projeto inicial foi testar a hipótese de que o implante de células-tronco e células progenitoras hematopoiéticas aumenta a perfusão regional em pacientes portadores de doença arterial coronária grave e difusa, submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

Os pacientes envolvidos no projeto inicial foram incluídos de forma randomizada em dois grupos: injeção intramiocárdica de células-tronco associada à cirurgia de revascularização miocárdica e injeção intramiocárdica de placebo associada à cirurgia de revascularização miocárdica. A cirurgia era realizada caso houvesse possibilidade de revascularização de, pelo menos, um território coronariano, na opinião do

grupo de especialistas envolvidos no projeto. Exemplos de coronariografia pré-operatória estão demonstrados no Anexo A.

A cirurgia de revascularização miocárdica obedeceu à rotina estabelecida pela Divisão de Cirurgia Cardiovascular do InCor, com a técnica cirúrgica realizada de acordo com a preferência do cirurgião, e com a realização de quantos enxertos arteriais e venosos fossem possíveis.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pelo Comitê de Ética do HCFMUSP sob o número SDC 3601/11/019 e 0282/11, respectivamente. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os termos da Declaração de Helsinque.

3.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram considerados para o presente estudo os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão do projeto inicial, e que completaram um ano de seguimento após a cirurgia de revascularização miocárdica.

Crítérios de Inclusão:

- assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido do protocolo: “Estudo multicêntrico randomizado de terapia celular em cardiopatias – doença isquêmica do coração”.

-
- presença de doença arterial coronária aterosclerótica obstrutiva.
 - ambos os sexos.
 - idade entre 18 e 80 anos de idade.
 - evidências clínica (angina de peito aos esforços ou equivalente anginoso) e imaginológica (ecocardiografia de estresse, cintilografia de perfusão miocárdica, ressonância magnética do coração) de isquemia miocárdica, estratificada invasivamente com coronariografia.
 - presença de isquemia miocárdica confirmada por pelo menos 2 (dois) métodos diagnósticos distintos, realizados no período de 1 (um) ano anterior à data da assinatura do TCLE.
 - lesões obstrutivas coronarianas, na sua totalidade, não passíveis de tratamento por cateter (angioplastia), na opinião do cardiologista intervencionista (referência), em função do tipo anatômico, extensão ou comprometimento distal das lesões.
 - lesões obstrutivas coronarianas, na sua totalidade, não passíveis de tratamento cirúrgico, na opinião do cirurgião cardiovascular (referência), em função do tipo anatômico, extensão ou comprometimento distal das lesões, ou ainda que passíveis de tratamento cirúrgico em sua totalidade, antecipa-se resultado cirúrgico insatisfatório em termos de ganho funcional (restauração da perfusão miocárdica).
 - paciente não candidato a transplante cardíaco.

- realização de coronariografia após 1 ano de seguimento pós-operatório.

Crítérios de exclusão:

- presença de doença concomitante grave, em estágio avançado, terminal ou com inquestionável encurtamento da expectativa de vida ou que o impeça de realizar os exames previstos no protocolo.
- diagnóstico confirmado de neoplasia em qualquer localização ou estadiamento.
- presença de sintomatologia exclusivamente atribuível à disfunção ventricular esquerda, ainda que de etiologia isquêmica, sem isquemia atual.
- presença de cardiopatia de outras etiologias que não isquêmica.

Não foram considerados critérios de exclusão a realização prévia de procedimentos de revascularização e a presença de disfunção ventricular esquerda, desde que de etiologia isquêmica e com isquemia comprovada.

3.3 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes foram submetidos a avaliações no momento do pré-operatório e ao completar um ano de pós-operatório, que consistiram de

avaliação anatômica por coronariografia diagnóstica, com quantificação visual das lesões coronarianas realizada por cardiologistas intervencionistas, obedecendo à rotina estabelecida pelo Serviço de Hemodinâmica do Instituto do Coração.

3.4 SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Todos os pacientes foram acompanhados no ambulatório do Instituto do Coração, com consultas médicas regulares. Foram submetidos a um completo regime terapêutico individualizado, com ampla utilização de aspirina, estatinas, drogas antianginosas (betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, nitratos, trimetazidina), inibidores da enzima de conversão de angiotensina (i-ECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), além de antidiabéticos para o melhor controle glicêmico dos pacientes diabéticos. Todos os medicamentos foram oferecidos aos pacientes, sem ônus, no Instituto do Coração.

3.5 AVALIAÇÃO DO RESULTADO CIRÚRGICO

A avaliação do resultado cirúrgico foi realizada inicialmente através da descrição cirúrgica, com obtenção dos dados sobre o número e tipo de enxertos utilizados, assim como os ramos coronarianos revascularizados.

As coronariografias diagnósticas de 1 ano de seguimento forneceram as informações a respeito da oclusão dos enxertos utilizados na CRM. Foram considerados *ocluídos* os enxertos em que não foi observada opacificação do respectivo vaso coronariano avaliado.

Na análise comparativa de oclusão de enxertos por territórios, foram avaliados os territórios do ramo interventricular anterior (RIVA), do ramo circunflexo (RCX) e da artéria coronária direita (ACD); esses dois últimos, agrupados, constituíram o grupo denominado *território não RIVA*.

3.6 AVALIAÇÃO SEMIQUANTITATIVA DA QUALIDADE DO LEITO ARTERIAL DISTAL

Com base na estimativa pré-operatória de sucesso da revascularização miocárdica cirúrgica pelo *heart team* e na falta de um critério universalmente aceito para avaliação de possibilidade de revascularização do leito coronariano, foi proposta e adotada uma escala de avaliação, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Escala de avaliação de possibilidade de revascularização coronariana, aplicada pelos examinadores para cada artéria coronária em análise.

Escore (Pontuação)	Significado: <i>Para o território correspondente à artéria coronária em análise pode-se afirmar que...</i>
1	<i>Definitivamente NÃO</i> será possível a revascularização miocárdica
2	<i>Provavelmente NÃO</i> será possível a revascularização miocárdica
3	A probabilidade de sucesso equivale à de insucesso
4	<i>Provavelmente</i> será possível a revascularização miocárdica
5	<i>Definitivamente</i> será possível a revascularização miocárdica

A escala proposta foi respondida, em um único momento, por 2 cardiologistas *clínicos* (C.B.V, examinador 1 e N.T.P, examinador 2), 2 *cirurgiões* cardiovasculares (L.A.O.D., examinador 3 e F.A.G., examinador 4) e 1 cardiologista *intervencionista* (R.C.S., examinador 5), todos com experiência em suas áreas de atuação, para a análise de forma independente dos exames de coronariografia pré-operatórios de cada paciente. Todos os examinadores desconheciam o resultado cirúrgico quanto aos enxertos realizados e/ou à patência dos enxertos no momento da análise da coronariografia depois de um ano. Para cada ramo coronariano avaliado foi atribuída uma nota da escala.

Para a avaliação das coronariografias, cada examinador recebeu um caderno, em que cada página referia-se a um exame pré-operatório, identificado pelo seu respectivo número ou pelas iniciais do paciente, com a apresentação do laudo oficial dado pelo Serviço de Hemodinâmica do

Instituto do Coração, na tentativa de homogeneizar a interpretação da anatomia coronariana. Cada página apresentava também uma tabela descrevendo os principais ramos coronarianos revascularizáveis, com opções de notas de 1 a 5 ao lado, para serem aplicadas para cada ramo pelo examinador, além da legenda da pontuação ao final da página. O modelo encontra-se no Anexo B.

Os examinadores foram orientados a analisar somente os ramos coronarianos que apresentassem indicação anatômica de revascularização, definida por lesão de tronco de coronária esquerda com estenose $\geq 50\%$ ou lesões de ramos coronarianos nativos e/ou enxertos coronarianos com estenose $\geq 70\%$. Os demais vasos foram excluídos na análise. Foi orientada a avaliação dos ramos coronarianos de forma independente.

Para a análise das notas dos examinadores, foi utilizada somente a maior nota dada para cada um dos três territórios coronarianos de cada paciente: território do RIVA, território do RCX e território da ACD, como exemplifica a Figura 1. No território do RIVA foram avaliados o ramo interventricular anterior e ramos diagonais; no território do RCX foram avaliados o ramo circunflexo, ramos marginais, ramo *diagonalis* e ramo ventricular posterior esquerdo, se existentes; no território da ACD foram avaliados a coronária direita, os ramos interventricular posterior e ventricular posterior.

Artéria Coronária	Escala
Ramo Interventricular Anterior	() 1 (x) 2 () 3 () 4 () 5 () NA
Ramo Diagonal 1	() 1 () 2 () 3 (x) 4 () 5 () NA
Ramo Diagonal 2	() 1 () 2 (x) 3 () 4 () 5 () NA
Ramo Diagonal 3	() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 (x) NA
Ramo Circunflexo	() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 (x) NA
Ramo Diagonalis	() 1 () 2 () 3 (x) 4 () 5 () NA
Ramo Marginal Esquerdo 1	() 1 () 2 () 3 (x) 4 () 5 () NA
Ramo Marginal Esquerdo 2	() 1 () 2 (x) 3 () 4 () 5 () NA
Ramo Marginal Esquerdo 3	() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 (x) NA
Ventricular Posterior Esquerdo	() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 (x) NA
Artéria Coronária Direita	(x) 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () NA
Ramo Interventricular Posterior (DP)	(x) 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () NA
Ramo Ventricular Posterior (VP)	(x) 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () NA

Figura 1 - Exemplo de análise da nota de cada território coronariano de um paciente avaliado por um dos examinadores.

A nota agrupada dos *clínicos* e dos *cirurgiões* foi calculada através da média das maiores notas de dois clínicos e dois cirurgiões para cada território coronariano, respectivamente. A nota do *heart team* foi calculada através da média da maior nota dada por cada um dos examinadores (média das 5 notas), para cada território coronariano. De forma a ponderar a variância de notas na avaliação dos examinadores, foi realizada a subtração do desvio padrão de cada nota média do *heart team*, sendo esse resultado considerado a nota final do *heart team* (nota final do *heart team* = média das 5 notas – desvio padrão).

A análise de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo da avaliação dos especialistas, assim como a análise do grau de concordância dos examinadores, foi realizada após aplicação de ponto de corte obtido pela curva *Roc* (*Receiver Operating Characteristic*), permitindo

dicotomização da avaliação dos examinadores em predizer o *sucesso ou não* da CRM.

3.7 DEFINIÇÕES

A definição de *sucesso cirúrgico* foi baseada no conceito de *território protegido*, isto é, a presença de pelo menos um enxerto patente no respectivo território. Foi considerado *insucesso cirúrgico a não proteção* do território analisado, isto é, a ocorrência de oclusão de enxerto *ou* a impossibilidade (técnica e/ou anatômica) de revascularização de um território que apresentasse indicação anatômica de revascularização. Para a análise de sucesso cirúrgico foram analisados os territórios coronarianos revascularizados de forma independente, e não o sucesso cirúrgico global, isto é, de todos os territórios revascularizados.

Foram considerados hipertensos pacientes com pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg ou que estivessem em uso de medicação anti-hipertensiva; diabéticos quando a glicemia de jejum fosse > 126 mg/dl ou estivessem em tratamento farmacológico para diabetes; dislipidêmicos quando houvesse aumento do LDL-c ou de triglicérides ou redução do HDL-c ou uso prévio de estatina; obesidade quando o índice de massa corpórea estivesse > 30 kg/m²; história familiar de DAC precoce quando houvesse parente de 1º grau portador de doença vascular coronária prematura (homem < 55 anos e

mulher <65 anos); e doença arterial periférica crônica quando houvesse comprometimento aterosclerótico da aorta e seus ramos.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram analisadas de forma descritiva. Para as variáveis quantitativas, essa análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias, desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Foi realizada uma análise exploratória para identificar variáveis associadas à oclusão dos enxertos, utilizando-se o modelo de regressão logística.

A análise de concordância entre as avaliações dos examinadores foi realizada através da estatística *kappa*, em que se utilizou a seguinte classificação²² para o grau de concordância: <0,20 fraca, 0,20-0,40 razoável, 0,40-0,60 moderada, 0,60-0,80 boa e 0,80 a 1,00 quase perfeita.

A análise de acurácia da avaliação individual dos examinadores em comparação à avaliação do *heart team* quanto ao sucesso da revascularização miocárdica cirúrgica foi realizada através de curva *ROC*, assim como foi realizada a análise comparativa das curvas *ROC*. Não foi levada em consideração a análise hierárquica na análise das notas dos examinadores, uma vez que foi orientada a avaliação dos ramos coronarianos de forma independente.

O cálculo de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo foi realizado através de avaliação de teste diagnóstico.

Os testes estatísticos foram considerados significativos quando $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com SPSS versão 17.0 para Windows e MedCalc versão 14.8.1.0.

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO SELECIONADA

Dos 63 pacientes selecionados para o projeto inicial, foram elegíveis 57 para o presente estudo. Entre os 6 pacientes excluídos, 1 paciente faleceu em período inferior a 1 ano do procedimento cirúrgico, e o restante não havia realizado os exames exigidos pelo protocolo.

Os pacientes incluídos foram, na sua maioria, do sexo masculino, correspondendo a 82,5% (n=47), com a média de idade de 58 ± 9 anos. Os dados dos antecedentes clínicos da população estudada estão demonstrados na Tabela 2.

A maioria (56,1%) dos pacientes era virgem de qualquer tratamento invasivo prévio. Os antecedentes de intervenções invasivas dos pacientes incluídos no estudo são apresentados na Tabela 3.

Tabela 2 - Antecedentes clínicos dos pacientes

Antecedentes clínicos	n (%)
Hipertensão arterial	52 (91,2)
Diabetes mellitus	23 (40,4)
História de tabagismo	35 (60,6)
Dislipidemia	50 (87,7)
Obesidade	27 (48,2)
Sedentarismo	57 (100,0)
História familiar de DAC precoce	21 (36,8)
IAM prévio	23 (40,4)
AVE	2 (3,5)
DAPC	4 (7,1)

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; DAPC: doença arterial periférica crônica.

Tabela 3 - História de procedimentos invasivos prévios dos pacientes.

Antecedentes de revascularização	n (%)
Nenhuma ATC e/ou CRM prévia	32 (56,1)
ATC prévia	14 (24,6)
1 ATC	11 (19,3)
2 ATC	3 (5,3)
ATC prévia isoladamente	6 (10,6)
CRM prévia	19 (33,3)
1 CRM	18 (31,6)
2 CRM	1 (1,7)
CRM prévia isoladamente	11 (19,3)
ATC + CRM prévias	8 (14,0)

ATC: angioplastia coronariana; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica

4.2 DADOS CLÍNICO-FUNCIONAIS

Dos pacientes incluídos no estudo, 12 pacientes (21%) apresentavam-se em CCS 1, 16 pacientes (28%) em CCS 2, 23 pacientes (40%) em CCS 3 e 6 pacientes (11%) em CCS 4. Cinquenta e seis pacientes realizaram ecocardiograma no pré-operatório, apresentando uma média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de $0,53 \pm 0,09$. Os parâmetros clínicos encontrados no exame físico dos pacientes e a medicação utilizada no pré-operatório estão demonstrados nas Tabela 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4 - Parâmetros clínicos iniciais dos pacientes.

Parâmetros clínicos	Média \pm DP
PAS (mmHg)	132 \pm 19
PAD (mmHg)	82 \pm 12
FC (bpm)	67 \pm 9
IMC (kg/m ²)	29 \pm 6

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corpórea; DP: desvio padrão

Tabela 5 - Medicções usadas no pré-operatório.

Medicção em uso	n (%)
Aspirina	54 (94,7)
Clopidogrel	1 (1,8)
Estatina	56 (98,2)
Ezetimibe	3 (5,3)
Fibrato	5 (10,5)
Betabloqueador	51 (89,5)
BCC	23 (40,4)
Nitrato	33 (57,9)
Trimetazidina	7 (12,3)
iECA	38 (66,7)
BRA	7 (12,3)
Diurético	18 (31,6)
Espironolactona	3 (5,3)
Antidiabético oral	17 (29,8)
Insulina	6 (10,5)

BCC: bloqueador de canal de cálcio; iECA: inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

4.3 DADOS ANGIOGRÁFICOS

A maioria dos pacientes apresentava lesões obstrutivas nos três territórios coronarianos, como demonstrado na Tabela 6. Nove pacientes (15,8%) apresentavam lesão de TCE. Os dois pacientes uniarteriais, assim como os 4 biarteriais, apresentavam oclusão crônica do ramo interventricular anterior. Trinta e um (54,4%) pacientes apresentavam oclusão total crônica da ACD, 30 (52,6%) do RIVA e 20 (35,1%) do RCX.

Tabela 6 - Padrão anatômico de lesão coronariana dos 57 pacientes incluídos no estudo.

Padrão anatômico	n (%)
Uniarterial	2 (3,5)
Biarterial	4 (7,0)
Triarterial	51 (89,5)

Cinquenta e um pacientes (90%) realizaram ventriculografia durante o exame de coronariografia diagnóstica pré-operatória, evidenciando poucos casos de aneurisma de ventrículo esquerdo (7%). O aspecto contrátil do ventrículo foi, na maioria dos casos, de hipocinesia segmentar (51%), seguido de hipocinesia difusa (25%), ventrículo normocontrátil (11%) e ventrículo hipertrófico (4%). As demais ventriculografias não foram descritas.

Todos os pacientes foram avaliados para a presença de circulação coronariana colateral. Quarenta e seis pacientes (81%) apresentavam ramos colaterais, sendo observado um total de 62 ramos. A Tabela 7 mostra a distribuição das origens e destinos dos ramos colaterais.

Tabela 7 - Padrão anatômico das artérias colaterais miocárdicas.

Artérias colaterais	RIVA	RCX	ACD	Múltiplas
	n (%)			
Origem	7 (11,3)	4 (6,5)	11 (17,7)	40 (64,5)
Destino	17 (27,4)	13 (21,0)	32 (51,6)	

RIVA: ramo interventricular anterior; RCX: ramo circunflexo; ACD: artéria coronária direita

4.4 DADOS CIRÚRGICOS

Foram realizados 131 *enxertos* (média de $2,3 \pm 1,1$ enxertos por paciente). A Tabela 8 mostra o número de enxertos realizados em cada um dos territórios coronarianos.

Quarenta e oito indivíduos receberam enxertos para o território do RIVA, totalizando 73 enxertos, sendo 43 deles arteriais e 30 venosos. Ao final de 1 ano, o controle angiográfico pós-operatório evidenciou 46 (63,0%) enxertos patentes e sem lesões obstrutivas graves, 17 (23,3%) enxertos patentes com lesão obstrutiva $\geq 70\%$ e 10 (13,7%) enxertos ocluídos.

Trinta e três pacientes receberam enxertos para o território do RCX, totalizando 34 enxertos, sendo 6 deles arteriais e 28 venosos. Ao final de 1 ano, o controle angiográfico pós-operatório evidenciou 21 (61,8%) enxertos patentes e sem lesões obstrutivas graves, 3 (8,8%) patentes com lesão obstrutiva $\geq 70\%$ e 10 (29,4%) ocluídos.

Vinte e quatro pacientes receberam enxertos para o território da ACD, totalizando 24 enxertos, sendo 1 deles arterial e o restante, venoso. Ao final de 1 ano, o controle angiográfico pós-operatório evidenciou 14 (58,4%) enxertos patentes e sem lesões obstrutivas graves, 5 (20,8%) patentes com lesão obstrutiva $\geq 70\%$ e 5 (20,8%) ocluídos.

Três pacientes não receberam enxertos vasculares, devido a dificuldades técnicas observadas no intraoperatório, impossibilitando o procedimento de revascularização do miocárdio, e os territórios coronarianos

que apresentavam indicação pré-operatória de CRM foram incluídos na análise considerando insucesso cirúrgico.

Tabela 8 - Número de enxertos realizados por território coronariano.

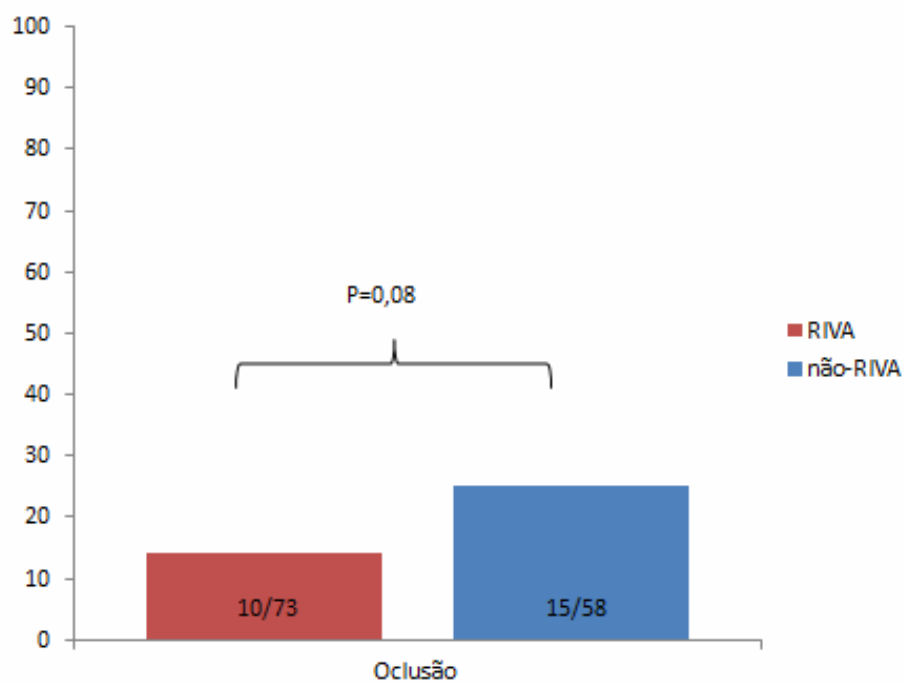
Enxertos	n (%)
RIVA	
Nenhum enxerto	9 (15,8)
1 enxerto	27 (47,4)
2 enxertos	17 (29,8)
3 enxertos	4 (7,0)
RCX	
Nenhum enxerto	24 (42,1)
1 enxerto	32 (56,1)
2 enxertos	1 (1,8)
ACD	
Nenhum enxerto	33 (57,9)
1 enxerto	24 (42,1)

RIVA: ramo interventricular anterior; RCX: ramo circunflexo; ACD: artéria coronária direita

Foi observada uma taxa de oclusão geral de enxerto de 19,1% (25 enxertos), independentemente do tipo ou local implantado. Quando analisada a oclusão de enxerto por território coronariano, não foi observada diferença entre o território do RIVA e não RIVA (13,7% *versus* 25,9%, $p=0,08$). Com relação à oclusão por tipo de enxerto, houve significativa menor oclusão dos enxertos arteriais, quando comparados aos enxertos venosos (8,0% *versus* 25,9%, $p=0,01$). Os dados são visualizados nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

Foi também analisada a ocorrência de oclusão dos enxertos por territórios coronarianos, sendo observada uma tendência à menor taxa de oclusão dos enxertos arteriais no território do RIVA em relação aos venosos no mesmo território (7,0% *versus* 23,3%, $p=0,05$). Não foi observada diferença significativa entre oclusão dos enxertos arteriais e venosos no território não RIVA (14,3% *versus* 27,5%, $p=0,5$). Também não houve diferença entre oclusão dos enxertos arteriais do território do RIVA e não RIVA ($p=0,5$), assim como de oclusão dos enxertos venosos do território do RIVA e não RIVA ($p=0,7$), como demonstrado na Figura 4.

Uma análise exploratória para identificação de fatores relacionados à oclusão dos enxertos foi realizada, e o tipo de enxerto foi o único fator preditor independente para oclusão de enxerto. O enxerto venoso apresentou chance 4,025 vezes maior de oclusão em relação ao enxerto arterial ($p=0,016$, IC 95% 1,29-12,54).



RIVA: ramo interventricular anterior; não RIVA: territórios do ramo circunflexo e artéria coronária direita.

Figura 2 - Análise da oclusão dos enxertos por território coronariano.

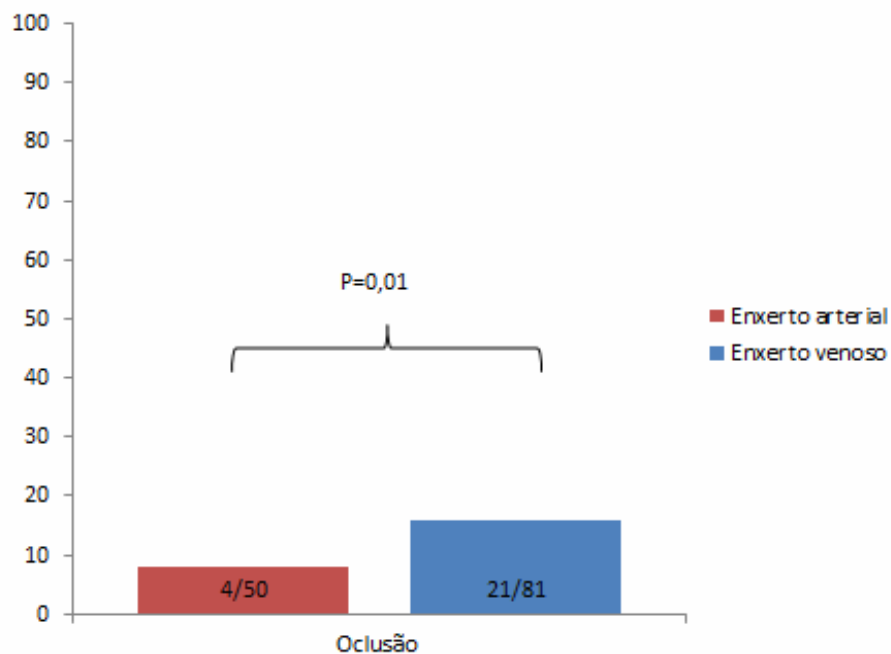
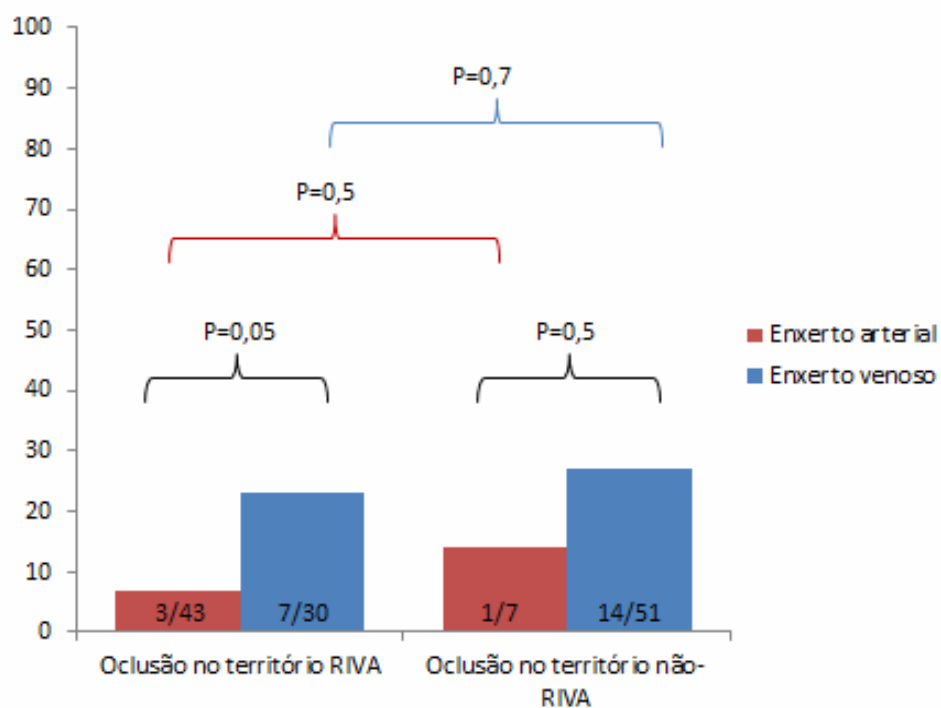


Figura 3 - Análise da oclusão dos enxertos por tipo de enxerto.



RIVA: ramo interventricular anterior; não RIVA: territórios do ramo circunflexo e artéria coronária direita

Figura 4 - Análise da oclusão dos enxertos arteriais e venosos por território coronariano.

4.5 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO SEMIQUANTITATIVA DA QUALIDADE DO LEITO CORONARIANO

Foram avaliados pelos examinadores os 154 *territórios* com indicação anatômica de revascularização, dentre os quais 53 no território do RIVA, 48 no território do RCX e 53 no território da ACD. Cem (64,9%) territórios receberam enxertos, dentre os quais 85 (55,2%) estavam protegidos, entre eles 43 (81,1%) no território do RIVA, 23 (47,9%) no território do RCX e 19 (35,8%) no território da ACD.

A análise de notas dos examinadores individualmente em relação aos territórios protegidos e territórios não protegidos é demonstrada na Tabela 9, em que se observa que a nota dos territórios protegidos foi significativamente maior que a dos não protegidos. A avaliação do *heart team* (média das 5 notas – desvio padrão) para territórios protegidos e não protegidos foi de 2,8 e 1,7 ($p < 0,001$), respectivamente.

O grau de concordância das avaliações dos examinadores quanto à estratégia da CRM, avaliada através de notas na escala de avaliação, é demonstrado na Tabela 10, em que se observa concordância moderada entre o examinador 4 com os examinadores 1, 2 e 3, e concordância razoável entre os demais.

Tabela 9 - Análise das médias das melhores notas atribuídas aos territórios protegidos e não protegidos.

	Territórios protegidos	Territórios não protegidos	p
Examinador 1, média ± DP	3,1±1,3	2,2±1,4	<0,001
Examinador 2, média ± DP	3,4±1,2	2,9±1,3	0,004
Examinador 3, média ± DP	3,6±1,4	2,7±1,5	<0,001
Examinador 4, média ± DP	4,2±0,9	3,2±1,3	<0,001
Examinador 5, média ± DP	4,1±1,1	3,5±1,4	0,004

DP: desvio padrão

Tabela 10 - Análise do grau de concordância entre as avaliações dos examinadores para a estratégia a CRM.

	Examinador 2	Examinador 3	Examinador 4	Examinador 5
Estadística kappa				
p				
IC 95%				
Examinador 1	0,315 p<0,001 IC 95% (0,161, 0,468)	0,300 p≤0,001 IC 95% (0,139, 0,460)	0,460 p<0,001 IC 95% (0,306, 0,615)	0,310 p<0,001 IC 95% (0,148, 0,472)
Examinador 2		0,321 p<0,001 IC 95% (0,165, 0,477)	0,410 p<0,001 IC 95% (0,255, 0,564)	0,263 p=0,002 IC 95% (0,101, 0,425)
Examinador 3			0,408 p<0,001 IC 95% (0,249, 0,568)	0,205 p=0,016 IC 95% (0,037, 0,372)
Examinador 4				0,337 p<0,001 IC 95% (0,172, 0,502)

A análise da acurácia em prever sucesso no procedimento de revascularização miocárdica, independentemente do território analisado, demonstrou superioridade do *heart team*, que apresentou acurácia de 74,9%, em relação aos especialistas, conforme ilustrado na Figura 5 e na Tabela 11.

A análise da acurácia de predição de sucesso da revascularização miocárdica cirúrgica dividida por território coronariano (RIVA, RCX e ACD) também foi realizada, como ilustram as Figuras 6, 7 e 8 e as Tabelas 12, 13 e 14. Observou-se que o intervencionista foi o único capaz de prever sucesso na revascularização no território do RIVA. No território do RCX e ACD, o *heart team* apresentou melhor acurácia de prever sucesso na revascularização: 71,5% e 79,0%, respectivamente. O intervencionista foi o único não capaz de prever sucesso cirúrgico no território de ACD.

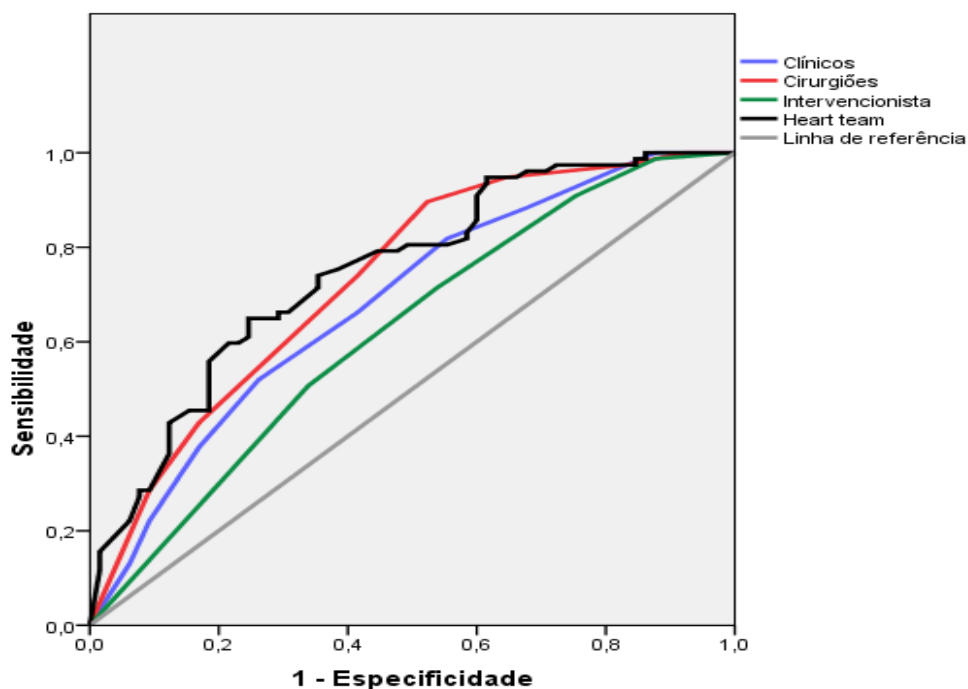


Figura 5 - Análise da acurácia dos examinadores na predição de sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica, considerando todos os territórios coronarianos.

Tabela 11 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica.

Variáveis	Resultado do teste	Área	Erro padrão	Significância	IC 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Clínicos		0,683	0,045	<0,001	0,595	0,771
Cirurgiões		0,732	0,043	<0,001	0,648	0,815
Intervencionista		0,622	0,047	0,013	0,529	0,715
<i>Heart team</i>		0,749	0,041	<0,001	0,669	0,829

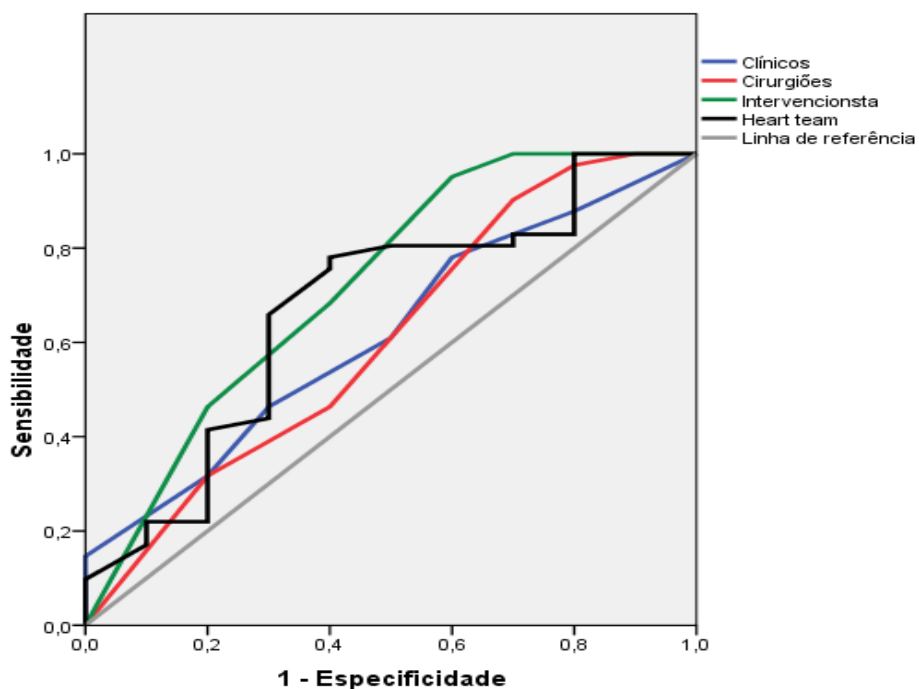


Figura 6 - Análise da acurácia dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico no território do **RIVA**.

Tabela 12 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico do território do RIVA.

Variáveis	Resultado do teste	Área	Erro padrão	Significância	IC 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Clínicos		0,616	0,096	0,260	0,429	0,803
Cirurgiões		0,607	0,107	0,297	0,397	0,818
Intervencionista		0,722	0,100	0,031	0,525	0,919
<i>Heart team</i>		0,672	0,101	0,094	0,474	0,870

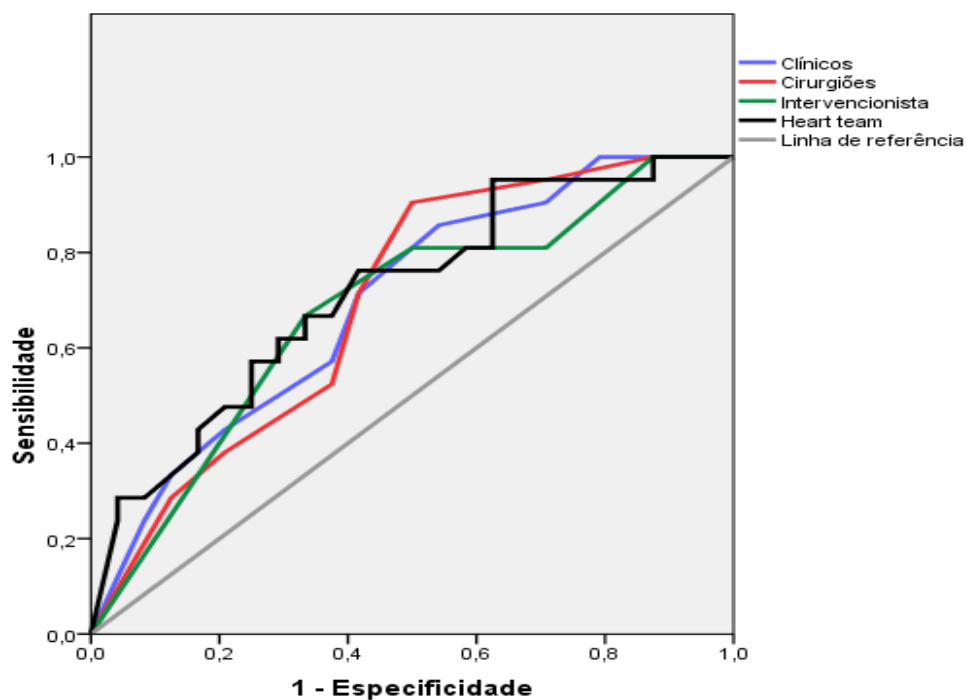


Figura 7 - Análise da acurácia dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico no território do **ramo CX**.

Tabela 13 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico do território do ramo CX.

Variáveis	Resultado do teste	Área	Erro padrão	Significância	IC 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Clínicos		0,696	0,078	0,024	0,544	0,849
Cirurgiões		0,695	0,079	0,025	0,541	0,850
Intervencionista		0,679	0,081	0,041	0,520	0,837
<i>Heart team</i>		0,715	0,076	0,014	0,565	0,865

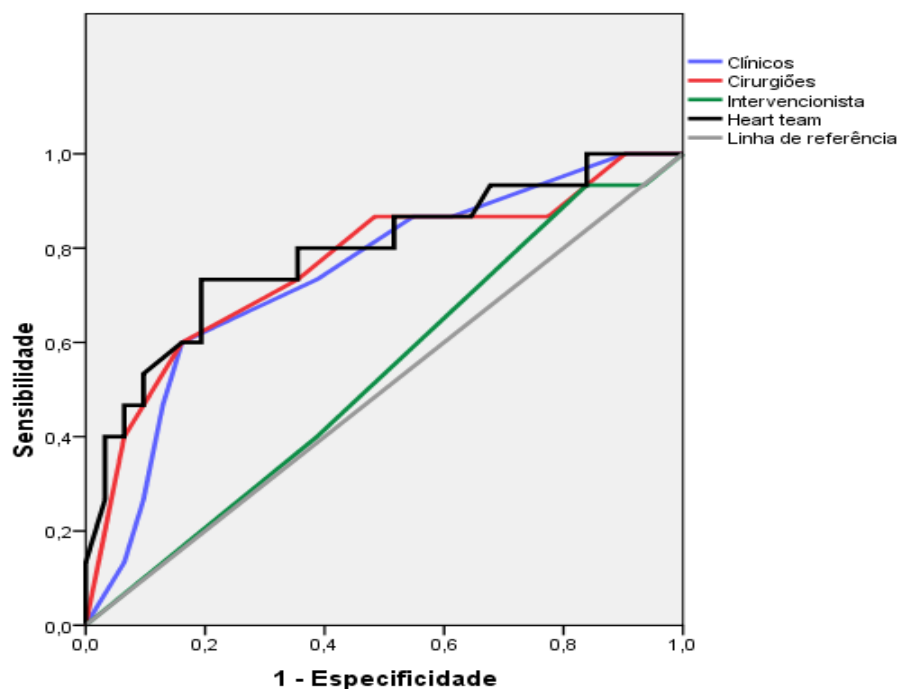


Figura 8 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico do território da ACD.

Tabela 14 - Análise das áreas sob as curvas em relação às notas dos examinadores na predição de sucesso cirúrgico do território do ramo CD.

Variáveis	Resultado do teste	Área	Erro padrão	Significância	IC 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Clínicos		0,743	0,078	0,008	0,589	0,897
Cirurgiões		0,762	0,08	0,004	0,605	0,920
Intervencionista		0,531	0,09	0,734	0,356	0,707
<i>Heart team</i>		0,790	0,075	0,002	0,643	0,938

Foi realizada a análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da avaliação dos examinadores individualmente e do *heart team* na predição de sucesso cirúrgico, como demonstrado na Tabela 15. O ponto de corte do *heart team* foi 2,25. Observa-se razoável sensibilidade e boa especificidade do *heart team*, ao passo que os cirurgiões apresentam elevada sensibilidade e baixa especificidade na predição de sucesso cirúrgico.

Tabela 15 - Avaliação da predição de sucesso cirúrgico entre os avaliadores e o *heart team*.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
	%	%	%	%
Clínicos	67,1	60,9	67,9	60,0
Cirurgiões	86,6	47,8	66,3	75,0
Intervencionista	71,4	46,15	61,1	57,7
<i>Heart team</i>	63,6	75,8	75,6	62,7

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 *HEART TEAM*

Esse estudo mostra que, em pacientes com coronariopatia difusa grave, o *heart team* foi capaz de predizer com boa acurácia e especificidade o sucesso da cirurgia de revascularização miocárdica, utilizando uma escala de avaliação visual pontuada de fácil execução.

Embora o papel do *heart team* esteja bem estabelecido em diversos cenários clínicos encontrados na cardiologia, envolvendo implante percutâneo de prótese valvar aórtica^{17, 23-26}, insuficiência cardíaca^{17, 18} e, mais recentemente, na decisão do tipo de tratamento – revascularização cirúrgica ou percutânea ou tratamento clínico – de pacientes com DAC avançada e/ou complexa^{17-20, 27}, pela primeira vez é estudado o papel do *heart team* na estratégia de tratamento cirúrgico em pacientes submetidos à revascularização miocárdica.

O *heart team* desse estudo representa o que se considera um *heart team* ideal^{17, 18}, constituído por cardiologista clínico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardiovascular, todos com experiência na sua área de atuação. Essa combinação envolvendo múltiplas especialidades tem como vantagem a consideração da intervenção sob diversas óticas, considerando não somente as evidências de grandes estudos com pacientes

com DAC, mas também a experiência inerente de cada especialidade, e suas respectivas ponderações, gerando opiniões diferentes.

A importância que a experiência clínica pode acrescentar aos desfechos fora analisada previamente em uma subanálise do estudo MASS-II²⁸, em que foi avaliada a opinião consensual de dois cardiologistas clínicos não intervencionistas experientes quanto à escolha entre os tratamentos clínico, cirúrgico e percutâneo, em que foi observado impacto sob a incidência de eventos combinados naqueles casos em que houve discordância de conduta entre a decisão clínica e a randomização.

A diferença entre as opiniões dos examinadores, como esperado, é demonstrada já na análise de concordância interobservador, em que houve apenas um grau de concordância razoável a moderado entre as opiniões individuais sobre sucesso cirúrgico da revascularização dos territórios coronarianos da população estudada. Embora as opiniões sejam diferentes entre si, observa-se que os examinadores, individualmente, foram capazes de pontuar de forma significativamente diferente os territórios protegidos, que receberam maior nota, em relação aos não protegidos, de menor nota, demonstrando a capacidade inicial de reconhecer a maior ou menor chance de sucesso no procedimento cirúrgico para o território em questão.

Quando analisados os especialistas e o *heart team* quanto à acurácia em prever sucesso cirúrgico independente do território analisado, observa-se que houve boa acurácia do *heart team* e que se mostrou superior à dos cardiologistas clínicos e do cardiologista intervencionista, mas não muito diferente da acurácia dos cirurgiões cardiovasculares. Esse dado sugere que

os cirurgiões apresentam uma maior contribuição ao resultado da acurácia geral do *heart team*. Entretanto, quando se analisa a acurácia por território, observa-se que, no território do RIVA, somente o cardiologista intervencionista – embora tenha apresentado a menor acurácia geral – foi capaz de prever sucesso cirúrgico.

Na análise de sensibilidade e especificidade do teste de predição de sucesso cirúrgico, observa-se que o *heart team* apresenta razoável sensibilidade e elevada especificidade, ao passo que os cirurgiões apresentam alta sensibilidade e baixa especificidade. Em decorrência da baixa prevalência de sucesso cirúrgico na população avaliada nesse estudo, de 55%, observou-se elevado VPP e razoável VPN na avaliação do *heart team* e razoável VPP e elevado VPN na avaliação dos cirurgiões. Esse dado mostra que o *heart team* tem maior chance de identificar os resultados de sucesso cirúrgico, enquanto o cirurgião tem maior chance de identificar os resultados de insucesso.

É importante ressaltar que essa avaliação trata de uma análise setorizada – por território coronariano – de predição de sucesso. A análise de sucesso global da CRM, envolvendo os 3 territórios coronarianos, poderia hipoteticamente ser calculada através da fórmula: $P_{GLOBAL} = P_{RIVA} \times P_{CX} \times P_{CD}$, em que P é probabilidade de sucesso, podendo corresponder ao VPP quando a CRM tiver maior chance de sucesso na opinião do avaliador e ao VPN quando a CRM tiver maior chance de insucesso.

Na prática clínica, para essa população estudada, em que a decisão envolve a indicação ou não de um procedimento complexo, o mais

importante é a ponderação das informações trazidas pelo *heart team* e seus componentes, que podem ser complementares, valorizando a opinião dos cirurgiões quando a opinião destes sugerir maior chance de insucesso cirúrgico. Dessa forma, seria possível indicar a CRM mais precisamente para aqueles pacientes com maior chance de sucesso cirúrgico, evitando submeter ao procedimento aqueles com grande chance de insucesso, reforçando a importância da decisão conjunta de um *heart team*, em que é possível obter contribuições adicionais que agregam valor ao resultado.

A estratégia cirúrgica realizada pelo *heart team* pode ser importante como uma ferramenta de decisão clínica em que se compartilha entre vários especialistas opiniões complementares, que poderá ser aplicada como uma estimativa de risco cirúrgico, fortalecendo ou não a indicação cirúrgica em determinados cenários.

5.2 RESULTADO CIRÚRGICO

Esse estudo envolveu um grupo de pacientes com DAC avançada, composto de quase 90% de triarteriais, com comprometimento difuso do leito coronariano e que, pela gravidade da doença e pela impossibilidade de revascularização cirúrgica ou percutânea das lesões obstrutivas coronarianas na sua totalidade, haviam sido previamente selecionados para um estudo da eficácia da terapia celular com células progenitoras

hematopoiéticas associado à CRM incompleta, tratando-se, portanto, de uma subpopulação específica.

Apesar da gravidade anatômica da doença e da presença de angina limitante em quase 80% dos casos, a função ventricular média apresentava-se próximo da normalidade.

O resultado cirúrgico, com taxa de oclusão de enxertos arteriais de 8% em 1 ano, discretamente superior à da literatura, que descreve para os enxertos de artéria torácica interna (ATI) uma taxa de oclusão de 5% em 1 ano e de 5 a 10% em 10 anos^{6, 29}, reflete a doença grave e difusa do leito coronariano, cuja qualidade é fundamental para o sucesso da CRM.

Muitos fatores anatômicos influenciam o resultado cirúrgico e incluem não somente o diâmetro do vaso que recebe o enxerto – um conhecido preditor de patência de enxerto⁵ – mas também o tamanho do leito vascular distal à anastomose e a gravidade da aterosclerose coronariana distal ao sítio de inserção do enxerto³⁰.

Nos dados de Goldman *et al*⁶, os enxertos anastomosados em vasos com diâmetro >2mm apresentaram patência de 88% em 10 anos *versus* 55% em vasos com diâmetro <2mm. Enxertos venosos para o RIVA apresentaram patência de 90% em 10 anos para vasos com diâmetro >2mm *versus* 52% para vasos com diâmetro <2mm. Em enxertos de ATI, a patência em 10 anos foi de 100% para vasos com diâmetro >2mm e de 82% para vasos com diâmetro <2mm.

A taxa de oclusão de enxertos venosos do nosso estudo, de 26%, é semelhante à encontrada na literatura, em que os enxertos venosos apresentam uma taxa de oclusão que pode variar de 14 a 30% em 1 ano³⁰⁻³², atingindo entre 40 e 50% em 10 anos^{6, 33}. A elevada taxa de oclusão de enxertos venosos pode decorrer de vários fatores, incluindo qualidade, tamanho e diâmetro da veia safena, tamanho e diâmetro da artéria coronária alvo, habilidade do cirurgião e manejo clínico pós-operatório³³.

Pode-se identificar, a depender do tempo de desenvolvimento da oclusão do enxerto venoso, o mecanismo que o determinou. Quando ocorre em intervalo menor de 30 dias, pode estar relacionado à falha técnica, à qualidade do enxerto ou a fatores extrínsecos que levem à trombose do enxerto; no intervalo entre 1 a 24 meses, à hiperplasia neointimal nos locais de anastomose; nos intervalos maiores de 2 anos, à degeneração aterosclerótica e hiperplasia neointimal generalizada³⁴⁻³⁸. Como os pacientes desse estudo foram avaliados angiograficamente 1 ano após a cirurgia, não se pode definir precisamente o mecanismo de oclusão do enxerto.

A literatura^{6, 31, 33, 34, 37, 39} é consensual em relação à superioridade dos enxertos arteriais quando comparados aos venosos, uma vez que esses enxertos, independentemente do território onde forem implantados, apresentam significativamente mais doença que os de ATI⁶, além de maior taxa de oclusão, reforçando nosso dado, em que enxerto venoso foi o único preditor independente para oclusão.

Dessa forma, em serviços experientes que apresentem bons resultados cirúrgicos e baixa taxa de complicação, como o nosso^{40, 41}, dar-

se-ia preferência à utilização de enxertos arteriais, especialmente de ATI, para territórios mais nobres, como o do RIVA, enquanto os venosos ou outros enxertos arteriais são utilizados para os demais territórios^{6, 31}.

Embora tenha sido dada preferência aos enxertos arteriais em território do RIVA visando a um melhor resultado cirúrgico⁶, observou-se apenas uma tendência à menor taxa de oclusão desses enxertos em relação aos venosos no mesmo território. Essa diferença não significativa pode ser atribuída ao pequeno número de pacientes incluídos, uma vez que houve diferença significativa de oclusão entre os enxertos arteriais e venosos quando avaliados os territórios conjuntamente.

Não houve diferença de taxa oclusão geral entre os territórios do RIVA e não RIVA, assim como não houve diferença de taxa de oclusão dos enxertos arteriais e venosos nos territórios do RIVA e não RIVA quando comparados entre si, diferente dos dados de Goldman *et al.*⁶, em que a patência de enxertos venosos para o território do RIVA (69%) foi melhor que a patência dos enxertos venosos para os territórios do RCX (56%) ou da ACD (58%), em 10 anos.

Além disso, o mesmo autor⁶ observou que os enxertos arteriais de ATI para território do RIVA apresentaram maior patência do que para enxertos venosos para o mesmo território (85% *versus* 69%) e a revascularização de leito distal no território não RIVA apresenta maior chance de insucesso cirúrgico tanto para enxertos venosos quanto arteriais em comparação ao território do RIVA.

Ressalta-se, entretanto, que os dados da literatura referem-se aos dados de população geral com DAC submetida à CRM convencional, diferente da população avaliada nesse estudo.

5.3 LIMITAÇÕES

O presente estudo deve ser analisado tendo em perspectiva as limitações inerentes ao seu desenho. Além disso, foram incluídos para essa análise somente os pacientes que haviam completado 1 ano de seguimento pós-operatório, sendo esse um viés de amostragem por sobrevivência, embora tenha ocorrido apenas 1 óbito entre todos os pacientes incluídos no projeto inicial.

Embora bem representado, o *heart team* foi composto por apenas 1 cardiologista intervencionista, o que pode ter influenciado na acurácia geral mais baixa dessa especialidade.

Como é a primeira vez em que se estuda o papel do *heart team* nesse contexto de estratégia terapêutica e em uma população específica portadora de coronariopatia difusa grave, a escala de avaliação visual aqui utilizada não foi validada previamente, devendo ser reproduzida em outros serviços e em outros grupos de pacientes com doença arterial coronariana para que possa ser utilizada em outros estudos. Ressalta-se que a utilização da escala como forma de avaliação foi proposta apenas como uma ferramenta

para uniformizar a métrica das avaliações visuais, não fazendo parte do escopo desse trabalho a sua validação.

Conclusões

6 CONCLUSÕES

1. O *heart team* contribuiu com boa acurácia, bom valor preditivo positivo e razoável valor preditivo negativo na predição de sucesso da CRM em pacientes com DAC difusa.
2. O grau de concordância entre os examinadores para a estratégia de revascularização miocárdica foi de razoável a moderado.
3. O *heart team* apresentou maior especificidade e menor sensibilidade na predição de sucesso da CRM quando comparado aos especialistas.
4. A taxa de oclusão de enxertos arteriais em um ano foi significativamente menor que a dos venosos, entretanto, não houve diferença significativa entre a taxa de oclusão de enxertos em geral entre os territórios do RIVA e não RIVA e entre a taxa de oclusão de enxertos arteriais e venosos nos territórios do RIVA e não RIVA.

Anexos

ANEXO A – Exemplos de duas coronariografias de pacientes incluídos no estudo.

Coronariografia 1.



Coronariografia 2.



ANEXO B - Escala de avaliação de revascularização coronariana.

Examinador:		Data: ___ / ___ / ___			
Paciente:		CATE:			
<input type="checkbox"/> Cardiologista Clínico		<input type="checkbox"/> Intervencionista		<input type="checkbox"/> Cirurgião Cardiovascular	
Artéria Coronária		Escala			
Ramo Interventricular Anterior		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Diagonal 1		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Diagonal 2		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Diagonal 3		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Diagonalis		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Circunflexo		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Marginal Esquerdo 1		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Marginal Esquerdo 2		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Marginal Esquerdo 3		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ventricular Posterior Esquerdo		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Artéria Coronária Direita		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Interventricular Posterior (DP)		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA
Ramo Ventricular Posterior (VP)		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> NA

Escore (Pontuação)	Significado: <i>Para a artéria coronária em análise pode-se afirmar que...</i>	Taxa Antecipada de Sucesso ("exequibilidade")
1	<i>Definitivamente NÃO será possível a revascularização miocárdica</i>	0%
2	<i>Provavelmente NÃO será possível a revascularização miocárdica</i>	1 – 50%
3	<i>A probabilidade de sucesso equivale à de insucesso</i>	50%
4	<i>Provavelmente será possível a revascularização miocárdica</i>	51 – 99%
5	<i>Definitivamente será possível a revascularização miocárdica</i>	100%

Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
2. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
3. Fischer M, Broeckel U, Holmer S, Baessler A, Hengstenberg C, Mayer B, Erdmann J, Klein G, Riegger G, Jacob HJ, Schunkert H. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111(7):855-62.
4. McNeil M, Buth K, Brydie A, MacLaren A, Baskett R. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(5):827-33.

5. Rocha AS, Dassa NP, Pittella FJ, Barbosa ON, Brito JO, Tura B, Silva PR. High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I328-31.
6. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W; VA Cooperative Study Group #207/297/364. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2149-56.
7. Graham MM, Chambers RJ, Davies RF. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: reliability and prognostic value for bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(4):618-27.
8. Jalal A. An objective method for grading of distal disease in the grafted coronary arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(4):451-5.
9. Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J* 2014;35(46):3235-6.
10. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T. Preoperative SYNTAX score and graft patency after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(1):e25-31.

11. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, Westaby S, Leadley K, Dawkins KD, Mack MJ. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):130-40.
12. Liao L, Kong DF, Shaw LK, Sketch MH Jr, Milano CA, Lee KL, Mark DB. A new anatomic score for prognosis after cardiac catheterization in patients with previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1684-92.
13. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, Vaccarino V, Zafari AM, Samady H, Quyyumi AA. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J.* 2012;164(4):547-552 e1.
14. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr, Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(23):e652-735.
15. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt

AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.

16. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, + 93 collaborators. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of

the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.

17. Holmes DR, Jr., Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(9):903-7.

18. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr, Leon MB, Marco J, Bogers AJ, Kappetein AP. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(32):2510-8.

19. Chu D, Anastacio MM, Mulukutla SR, Lee JS, Smith AJ, Marroquin OC, Sanchez CE, Morell VO, Cook CC, Lico SC, Wei LM, Badhwar V. Safety and efficacy of implementing a multidisciplinary heart team approach for revascularization in patients with complex coronary artery disease: an observational cohort pilot study. *JAMA Surg*. 2014;149(11):1109-12.

20. Sanchez CE, Badhwar V, Dota A, Schindler J, Chu D, Smith AJ, Lee JS, Khandhar S, Toma C, Marroquin OC, Schmidhofer M, Bhamra J, Wei L, Scolieri S, Esper S, Lee A, Mulukutla SR. Practical implementation of the coronary revascularization heart team. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(5):598-603.

21. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH, dos Santos RR, Dohmann HF, Krieger JE, Feitosa G, Vilas-Boas F, Oliveira SA, Silva SA, Bozza AZ, Borojevic R, de Carvalho AC. Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies - MiHeart Study. *Trials*. 2007;8:2.
22. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London; 1991.
23. Showkathali R, Chelliah R, Brickham B, Dworakowski R, Alcock E, Deshpande R, Wendler O, MacCarthy P, Byrne J. Multi-disciplinary clinic: next step in "Heart team" approach for TAVI. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):453-5.
24. Holmes DR, Jr., Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoun JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):1200-54.
25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-92.

-
26. Sintek M, Zajarias A. Patient evaluation and selection for transcatheter aortic valve replacement: the heart team approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56(6):572-82.
27. Long J, Luckraz H, Thekkudan J, Maher A, Norell M. Heart team discussion in managing patients with coronary artery disease: outcome and reproducibility. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(5):594-8.
28. Pereira AC, Lopes NH, Soares PR, Krieger JE, de Oliveira SA, Cesar LA, Ramires JA, Hueb W. 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(5):948-53.
29. Tatoulis J. Total arterial coronary revascularization-patient selection, stenoses, conduits, targets. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(4):499-506.
30. Morrow DA, Boden EB. Stable Ischemic Heart Disease. In: Elsevier, editor. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 1210-1269.
31. Pereg D, Fefer P, Samuel M, Wolff R, Czarnecki A, Deb S, Sparkes JD, Fremes SE, Strauss BH. Native coronary artery patency after coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7): 761-7.

-
32. Bittencourt MS, Hulten E. Protected coronary arteries: do open grafts pave the way to survival? *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(6):590-2.
33. Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, de Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg* 2013;257(5):824-33.
34. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;117(22):2859-64.
35. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts. Morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis* 1986;6(6):594-600.
36. Conte MS. Molecular engineering of vein bypass grafts. *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl A:A74-81.
37. Davies MG, Hagen PO. Pathobiology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 1994;81(9):1254-69.
38. Muzaffar S, Shukla N, Angelini GD, Jeremy JY. Acute hypoxia simultaneously induces the expression of gp91phox and endothelial nitric oxide synthase in the porcine pulmonary artery. *Thorax* 2005;60(4):305-13.

-
39. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M; ART Investigators + 259 collaborators. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*. 2010;31(20):2470-81.
40. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.
41. Abdouni AA, Lisboa LA, Puig LB, Tossuniam CE, Dallan LA, Jatene FB, Oliveira SA, Stolf NA. Long-term follow-up of patients undergoing coronary artery bypass grafting with exclusive use of arterial grafts. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008;23(4):494-500.