

Marco Antonio Praça de Oliveira

**Revascularização miocárdica híbrida *versus* cirúrgica em pacientes
com doença aterosclerótica coronária multiarterial: estudo clínico
prospectivo randomizado**

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

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Marco Antonio Praça de
Revascularização miocárdica híbrida versus
cirúrgica em pacientes com doença aterosclerótica
coronária multiarterial : estudo clínico
prospectivo randomizado / Marco Antonio Praça de
Oliveira. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.
Orientador: Luiz Augusto Ferreira Lisboa.

Descritores: 1.Revascularização miocárdica
2.Intervenção coronária percutânea 3.Doença das
coronárias 4.Isquemia miocárdica 5.Cardiomopatias
6.Aterosclerose 7.Stents farmacológicos

USP/FM/DBD-501/2017

Dedicatória

À Paula, minha esposa, meu ponto de equilíbrio, companheira de todas as horas. Seu amor, dedicação à família e sua forma positiva de enfrentar as dificuldades da vida são grandes estímulos para meu crescimento como ser humano.

Aos meus filhos, Luiza e Sérgio, com os quais conheci o amor incondicional e que servem de inspiração eterna.

Às minhas irmãs, Adriana e Daniela, e aos meus pais, Sérgio e Fátima, exemplos de amizade, carinho, amor e integridade.

Agradecimentos especiais

Ao Professor Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa, pela dedicação, conselhos e principalmente, pelo exemplo de determinação com a qual exerce a medicina, são inspirações para a vida.

Ao meu avô Zoroastro de Oliveira Filho, in memoriam, médico de alma. A observação de sua dedicação, entusiasmo, carinho e competência com os pacientes despertou-me a paixão pela medicina.

Ao meu pai Sérgio, exemplo de vida. Herdou de meu avô o mesmo amor pela medicina, porém foi além, transformando-se em um dos principais cirurgiões do país. Sinto-me extremamente honrado pela oportunidade que Deus me deu de ser seu filho.

À minha mãe Fátima, psicóloga de formação, mas médica de coração. É o pilar de sustentação da família. Sua dedicação aos filhos e netos é apaixonante. Te amo muito.

Agradecimientos

Ao Professor Doutor Fábio Biscegli Jatene pela oportunidade e apoio para a realização dessa tese.

Ao Professor Doutor Luís Alberto de Oliveira Dallan, seus conselhos e amizade contribuíram muito para meu crescimento como pessoa e cirurgião. Foi com o senhor que eu realizei minha primeira anastomose na coronária.

À Professora Doutora Ludhmila Abrahaó Hajjar, sua devoção e competência foram fundamentais nesse trabalho.

Ao Professor Doutor Pedro Lemos Neto, seu entusiasmo pela ciência e orientação engrandecem essa Universidade.

Ao amigo Doutor Gustavo Ieno Judas, seus conselhos ajudaram muito o desenvolvimento desse projeto e sua dedicação ao trabalho é inspiradora.

Aos Doutores da equipe do Professor Doutor Sérgio Almeida de Oliveira, Israel Ferreira Silva, João Antonio Vieira, Rafael Lencioni, Pedro Conte, Ricardo Mazzieri, José Renato Martins Martinez, Mohamad Said Ghandour, Lays José Moreschi, Maria Lúcia Suzuki e Leonardo Leite Moraes pelo excelente trabalho que realizam junto aos pacientes.

Aos colegas do setor da Hemodinâmica do InCor, em especial aos Doutores Jose Mariani Junior, Carlos Campos, Vinícios Borges Cardozo Esteves e à colega da Cardiologia do InCor, Doutora Fernanda Seligmann Feitosa, pelo competente trabalho realizado.

Aos colegas do grupo da Coronária do InCor, em especial à secretária Marilu Bueno Teixeira de Carvalho, o meu muito obrigado.

À Mestre em estatística Julia Tizue Fukushima, pelo empenho e dedicação nas análises estatísticas.

À Patrícia Pereira, sem sua brilhante ajuda e extrema competência esse projeto não aconteceria.

Aos residentes de cirurgia cardiovascular do InCor pela ajuda e paciência durante as cirurgias.

Aos residentes da equipe do Professor Doutor Sérgio Almeida de Oliveira, pela compreensão em meus momentos ausência, e pela dedicação ao trabalho.

Aos funcionários da equipe do Professor Doutor Sérgio Almeida de Oliveira, instrumentadoras Rosali Gatti, Rita Gatti e Rosimary Aparecida Famelli, perfusionistas Andréa Conceição dos Santos Pereto e João Edson Nunes Severo e secretárias Elizabeth Borges Pugliesi, Lilian da Silva, Carolina Vicedomini Coelho e Ivete Gomes de Carvalho Rosebaum pela competência e carinho com os pacientes.

Às funcionárias da pós-graduação do Instituto do Coração, em especial a Neusa Rodrigues Dini e Juliana Lattari Sobrinho Pagni, pela eficiência, dedicação e paciência.

Epígrafe

*“Tuas forças naturais, as que estão dentro de ti,
serão as que curarão suas doenças.”*

Hipócrates

Normatização adotada

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. 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 e Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

| | Pág. |
|--|-----------|
| LISTA DE TABELAS..... | |
| LISTA DE FIGURAS..... | |
| RESUMO..... | |
| SUMMARY..... | |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 OBJETIVOS..... | 7 |
| 2.1 Objetivo Primário..... | 8 |
| 2.1 Objetivo Secundário..... | 8 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA..... | 9 |
| 3.1 Histórico do Tratamento Cirúrgico da Doença Isquêmica do Coração.... | 10 |
| 3.2 Cirurgia de Revascularização por Mini Acesso..... | 13 |
| 3.3 Revascularização Miocárdica Híbrida..... | 16 |
| 3.4 Lições do <i>SYNTAX Trial</i> | 19 |
| 3.5 Diferentes Técnicas de Realizar a RMH..... | 22 |
| 3.6 Terapia de Antiagregação Plaquetária..... | 25 |
| 4 MÉTODOS..... | 29 |
| 4.1 Desenho do Estudo..... | 30 |
| 4.2 População de pacientes..... | 31 |
| 4.3 Seguimento clínico..... | 33 |
| 4.4 Desfechos..... | 33 |
| 4.4.1 Desfechos primários..... | 33 |
| 4.4.2 Desfechos secundários..... | 33 |
| 4.5 Critérios de elegibilidade..... | 34 |
| 4.5.1 Critérios de inclusão..... | 34 |
| 4.5.2 Critérios de exclusão..... | 36 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.6. | Técnica Cirúrgica..... | 38 |
| 4.6.1 | Revascularização Miocárdica Híbrida..... | 38 |
| 4.6.2 | Revascularização do Miocárdio Cirúrgica..... | 41 |
| 4.6.3 | Cuidados Pós-Operatórios..... | 42 |
| 4.6.4 | Acompanhamento Clínico Pós-Operatório..... | 42 |
| 4.7 | Análise dos Dados..... | 43 |
| 5 | RESULTADOS..... | 45 |
| 5.1 | Avaliação Pré-Operatória..... | 46 |
| 5.2 | Risco Cirúrgico..... | 48 |
| 5.3 | Procedimento Cirúrgico..... | 50 |
| 5.4 | Pós-Operatório Intra-Hospitalar..... | 51 |
| 5.5 | Seguimento de um ano..... | 54 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 56 |
| 7 | LIMITAÇÕES DO ESTUDO..... | 63 |
| 8 | CONCLUSÕES..... | 65 |
| 9 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 67 |

Listas

| | Pág. |
|---|-------------|
| Tabela 1. Dados demográficos da população total do estudo..... | 32 |
| Tabela 2. Dados demográficos dos grupos revascularização miocárdica híbrida e revascularização miocárdica convencional..... | 47 |
| Tabela 3. Risco cirúrgico dos grupos revascularização miocárdica híbrida e revascularização miocárdica convencional..... | 48 |
| Tabela 4. <i>Syntax score II</i> e recomendação de tratamento dos grupos revascularização miocárdica híbrida e revascularização miocárdica convencional..... | 49 |
| Tabela 5. Procedimento cirúrgico dos grupos revascularização miocárdica híbrida e revascularização miocárdica convencional..... | 51 |
| Tabela 6. Eventos pós-operatórios até 30 dias ou intra-hospitalares..... | 54 |
| Tabela 7. Desfechos clínicos com um ano de seguimento..... | 55 |

| | Pág. |
|---|-------------|
| Figura 1. Fluxograma do estudo..... | 31 |
| Figura 2. Esternotomia parcial inferior em “L” invertido no 3º espaço intercostal esquerdo..... | 38 |
| Figura 3. Visualização da IVA após a colocação do estabilizador cardíaco..... | 39 |
| Figura 4. Aspecto final da anastomose da ATIE-IVA..... | 39 |
| Figura 5. Aspecto final da dissecação da ATIE e a ICP das artérias coronárias circunflexa e direita..... | 40 |
| Figura 6. Aspecto final da miniesternotomia inferior na alta hospitalar..... | 41 |
| Figura 7. Fluxometria do enxerto de ATIE-IVA..... | 53 |

ATI – Artéria Torácica Interna

ATIE – Artéria Torácica Interna Esquerda

AVE – Acidente Vascular Encefálico

CABG – *Coronary Artery Bypass Graft*

CAD – *Coronary Artery Disease*

CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CEC – Circulação Extracorpórea

CKMB – Isoenzima MB da creatinina quinase

CPB – *Cardiopulmonary bypass*

CPK – Isoenzima da creatinina quinase

CRM – Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

DA – Artéria Descendente Anterior

DAC – Doença arterial coronariana

DAP – Dupla Antiagregação Plaquetária

DF – Fração diastólica

FE – Fração de Ejeção

FFR – Reserva Fracionada de Fluxo

HCR – *Hybrid Coronary Revascularization*

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

ICP – Intervenção Coronariana Percutânea

IMC – Índice de Massa Corpórea

IVA – Artéria Interventricular Anterior

LAD – *Left Anterior Descending Artery*

LIMA – *Left Internal Mammary Artery*

MI – *Myocardial Infarction*

PI – Índice de pulsatilidade

RMH – Revascularização Miocárdica Híbrida

SCA – Síndrome Coronariana Aguda

STS – *Society of Thoracic Surgeons*

TCE – Tronco de Coronária Esquerda

USIC – Ultrassom Intracoronário

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VE – Ventrículo Esquerdo

Resumo

Oliveira MAP. Revascularização miocárdica híbrida *versus* cirúrgica em pacientes com doença aterosclerótica coronária multiarterial: Estudo clínico randomizado. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: O melhor tratamento para a doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com doença multiarterial é ainda objeto de debate. A revascularização coronária híbrida (RMH) é um procedimento que combina as vantagens da cirurgia de revascularização miocárdica convencional (CRM) com a anastomose da artéria interventricular anterior esquerda (IVA) usando o enxerto da artéria torácica interna esquerda (ATIE), sem o uso de circulação extracorpórea (CEC), com benefícios do tratamento percutâneo, minimamente invasivo, das artérias coronárias acometidas restantes. **Objetivo:** Avaliar, em um estudo piloto, a viabilidade e a segurança da RMH em pacientes com doença multiarterial e comparar os resultados iniciais (30 dias) e em um ano após, com a CRM. **Métodos:** estudo clínico prospectivo com 50 pacientes, randomizados em relação 2: 1 para tratamento híbrido (grupo RMH, n = 34) ou CRM convencional (grupo CRM, n = 16). Todos os pacientes eram portadores de doença coronária triarterial, com SYNTAX score intermediário ou alto (> 22). Neste estudo foi analisada a viabilidade da RMH na ausência de eventos adversos maiores (um composto de mortalidade geral, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e revascularização não planejada). **Resultados:** Entre agosto de 2014 e novembro de 2017, 50 pacientes foram incluídos no estudo (RMH = 34 e CRM = 16). O desfecho primário foi observado em 3 pacientes (6%), todos pertencentes ao grupo RMH (8,8%), porém sem significância estatística ($p = 0,54$). Não houve diferença estatística entre os grupos (RMH vs CRM) em termos de mortalidade (5,9% vs 0%), IAM (5,9% vs 0%) ou qualquer dos desfechos secundários avaliados. Os pacientes que apresentaram alguma das complicações (4 pacientes 8,0%) tiveram uma tendência de ser mais velhos (62 vs 59 anos; $p = \text{NS}$), maior incidência de angina instável (5,9% vs 0%) e apresentar pontuações de risco cirúrgico mais elevadas (EuroSCORE 1,40 vs 0,70; $p = 0,19$) do que os pacientes sem complicações. **Conclusões:** O RMH é uma técnica viável e segura quando

comparada à cirurgia convencional, com taxas de complicações semelhantes. No entanto, devido ao baixo número de pacientes incluídos faz-se necessária a realização de um estudo multicêntrico para obtermos uma melhor evidência clínica.

Descritores: revascularização miocárdica; intervenção coronária percutânea; doenças das coronárias; isquemia miocárdica; cardiomiopatias; aterosclerose; stents farmacológicos

Summary

Oliveira MAP. Hybrid Myocardial Revascularization Versus CABG in Patients with Atherosclerotic Coronary Artery Disease: Randomized Clinical Study [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2017.

Background: The best treatment for coronary artery disease in patients with multivessel disease is still subject of debate. The hybrid coronary revascularization (HCR) is a procedure that combines both the advantages of conventional coronary artery bypass surgery (CABG) with the revascularization of the left anterior descending artery using the left internal mammary artery graft, without the use of cardiopulmonary bypass, with minimally invasive benefits of percutaneous treatment of remaining affect arteries. **Objective:** To assess, in a pilot study, feasibility and safety of hybrid coronary revascularization on patients with multivessel coronary artery disease and to compare early results (within 30 days) and one year of this approach to conventional surgery. **Methods:** Prospective clinical study, which included 50 patients, randomized in a 2:1 ratio for hybrid treatment (HCR group, n=34) or conventional CABG (CABG group, n=16). All patients had three-vessel disease, with an intermediate or high Syntax Score (>22). The primary endpoint of the study was the feasibility of HCR in the absence of major adverse events (a compound of overall mortality, acute myocardial infarction, stroke or unplanned revascularization). **Results:** Between August 2014 and November 2017, 50 patients were included in the study (HCR=34 and CABG =16). The primary endpoint was observed in 3 patients (6.0%), all belonging to HCR group (8.8%), however, without statistical significance (p=0.54). There was no statistical difference between the groups (HCR vs. CABG, respectively) in terms of mortality (5.9% vs 0%), myocardial infarction (5.9% vs 0%), or any of the secondary outcomes evaluated. Patients who presented any of the complications (4 patients 8.0%) had a tendency to be older (62 vs 59 years; p=NS), have more unstable angina (5.9% vs 0%) and to presented higher risk scores (EuroSCORE 1.40 vs 0.70; p=0.19) than patients without complications. **Conclusions:** HCR is a feasible and safe technique when compared to conventional surgery, with similar complications rates. However, the study is

underpowered due to the low number of patients included and there is a need for a multicenter clinical trial.

Keywords: myocardial revascularization; percutaneous coronary intervention; coronary diseases; myocardial ischemia; cardiomyopathies; atherosclerosis; drug-eluting stents

1 Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis têm sido a principal causa de morte no Brasil, representando 72% de todas as mortes em 2007.⁽¹⁾ Por essa razão, essas doenças têm se tornado uma prioridade na área de saúde no Brasil. Com a implementação de políticas de saúde bem sucedidas, associada à expansão do acesso aos cuidados de saúde primária, temos observado uma redução desses índices quando ajustados para idade, principalmente nos casos de doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas. Entretanto, a alta prevalência de diabetes, hipertensão e obesidade ainda contribui para que as doenças cardiovasculares tenham a maior prevalência entre as doenças crônicas não transmissíveis, com mortalidade de aproximadamente 250/100.000 pessoas.⁽²⁾

Em relação aos investimentos financeiros, as doenças cardiovasculares também são as que geram o maior custo referente à internação hospitalar no Sistema Único de Saúde nacional, representando cerca de 30% das internações em pacientes acima de 60 anos. O Sistema Único de Saúde nacional brasileiro oferece acesso universal à população em todos os níveis de cuidado, desde a atenção básica até os procedimentos de alta complexidade.⁽²⁾ O procedimento híbrido programado visa não só o tratamento de uma das principais doenças do mundo moderno e do Brasil, mas também a redução de custos, de tempo de internação e o retorno mais precoce do paciente às suas atividades profissionais e familiares.

A cirurgia de revascularização do miocárdio é considerada o padrão ouro para o tratamento de doença coronariana multiarterial complexa. A excelente patência e a menor incidência de aterosclerose da artéria torácica interna (ATI), quando anastomosada na artéria interventricular anterior (IVA), são responsáveis

pela vantagem na sobrevivência a longo prazo sobre a intervenção coronariana percutânea (ICP).^(3,4)

Entretanto, a ICP oferece um nível muito menor de agressão ao organismo, com uma recuperação mais rápida, menores complicações no curto prazo e principalmente, com menor incidência de acidente vascular encefálico (AVE).⁽⁵⁾

Atualmente, os cirurgiões cardiovasculares deparam-se com um número cada vez maior de pacientes de alto risco porém, apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, na proteção miocárdica e na circulação extracorpórea (CEC), a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) nesta população ainda está associada a significativas taxas de morbidade e mortalidade.⁽⁶⁻⁸⁾ Na tentativa de reduzir as complicações pós-operatórias, os cirurgiões estão usando cada vez mais técnicas menos invasivas no tratamento da doença aterosclerótica coronária. Estudos recentes têm mostrado que cirurgias sem CEC têm sido associadas a menor morbidade e mortalidade inicial, em comparação com a abordagem convencional (com CEC).⁽⁹⁻¹¹⁾ O melhor resultado após CRM sem CEC diz respeito, principalmente, à prevenção da CEC, que é a principal causa de resultados clínicos adversos, tais como insuficiência renal, insuficiência respiratória e acidente vascular encefálico, dentre outros. Entretanto, em médio prazo, reestudos angiográficos têm mostrado piores taxas de patência das anastomoses coronárias quando realizadas sem CEC principalmente quando relacionadas à região lateral e inferior do ventrículo esquerdo.^(12,13)

Juntamente com o avanço das técnicas cirúrgicas, o desenvolvimento da cardiologia intervencionista tem causado o aumento das opções terapêuticas para o tratamento da doença aterosclerótica coronária. Com o rápido progresso e experiência adquirida ao longo dos anos, a ICP passou a ser uma alternativa, segura

e menos invasiva, à revascularização cirúrgica.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Seus comprovados benefícios têm expandido a indicação da ICP para pacientes com doença aterosclerótica multiarterial, anteriormente só tratados por cirurgia.^(17,18) Entretanto, mesmo com os *stents* farmacológicos, a reestenose da lesão alvo com recidiva dos sintomas e necessidade de nova revascularização ainda é o principal fator limitante da ICP em médio prazo.^(19,20)

Com o crescente aumento de pacientes mais complexos referenciados tanto para a ICP quanto para a CRM, uma abordagem em equipe, que combine as melhores ferramentas disponíveis em ambas as especialidades, parece oportuna. Apesar de o debate entre a cirurgia e a ICP permanecer incerto, um conceito relativamente novo foi introduzido, na tentativa de associar os benefícios da CRM e ICP, combinando a durabilidade do enxerto de ATI - IVA com a angioplastia com *stent* farmacológico nas outras lesões, que não sejam da artéria IVA. A finalidade é minimizar o trauma cirúrgico, mas manter os excelentes benefícios da CRM a longo prazo. Essa abordagem conjunta em equipe (cardiologista intervencionista e cirurgião cardiovascular) tem sido denominada de procedimento híbrido ou revascularização miocárdica híbrida (RMH).⁽²¹⁾

A RMH pode ser realizada tanto de maneira simultânea (uma única etapa) como também estagiada (duas etapas). A primeira implica na realização da CRM e da ICP na mesma sala de operação, com a ICP realizada minutos após a CRM. Na forma estagiada, podemos realizar a IPC antes e a CRM em um segundo momento ou na ordem inversa. A melhor forma de realizá-la, entretanto, ainda está em debate, pois ambas as abordagens apresentam vantagens e desvantagens, as quais serão discutidas posteriormente.⁽²²⁾

A justificativa para a cirurgia híbrida baseia-se no já comprovado benefício de sobrevida conferido à anastomose da ATI com a artéria IVA ou descendente anterior (DA)⁽²³⁻²⁵⁾ e do uso de *stents* farmacológicos de última geração, os quais apresentam menores taxas de reestenose e trombose quando comparadas aos enxertos de veia safena magna.⁽²⁶⁾

A ATI utilizada como enxerto resiste potentemente a trombose e aterosclerose⁽²⁷⁾, conseqüentemente, a anastomose ATI – IVA é associada a taxas de patência de 98% em 10 anos.^(3,4) Esse excelente resultado alcançado ocorre pelo fato de a ATI proteger o leito nativo coronariano dos efeitos deletérios da progressão da doença aterosclerótica, através da secreção de óxido nítrico, um potente vasodilatador, somado à diminuição da secreção de substâncias vasoconstritoras.⁽²⁷⁾

Diferentemente dos condutos arteriais, as veias safenas não suportam a alta carga da pressão arterial sistêmica por um longo período, sendo assim, enxertos venosos são mais propensos à degeneração aterosclerótica e estreitamento progressivo, com taxas elevadas de obstrução a longo prazo. Na literatura, encontramos taxas de oclusão desses enxertos variando de 6,2% a 32% em um ano⁽²⁸⁻³²⁾ e de até 68% em 15 anos após a cirurgia de revascularização do miocárdio.⁽³⁾

Por outro lado, novas gerações de *stents* farmacológicos mostram taxas de reestenose variando de 2 a 4% em até um ano.⁽³³⁻³⁶⁾

Portanto, a ICP com o uso de *stents* apresenta-se como um importante desafio à CRM com enxertos de veia safena. Diferentemente do enxerto de ATI - IVA, a doença da região proximal da coronária nativa progride por toda extensão do enxerto de veia safena, diminuindo sua patência.⁽²²⁾

Apesar da taxa de oclusão do enxerto de veia safena ocorrer mais frequentemente do que a trombose do *stent*, esse último fato leva a consequências clínicas mais dramáticas, com maiores incidências de eventos clínicos maiores.⁽³⁷⁾

Um outro grande desafio da RMH é o manejo da terapia de dupla antiagregação plaquetária, balanceando o risco do sangramento perioperatório com o risco de trombose dos *stents*. Na RMH o início do uso do clopidogrel depende do tipo de abordagem escolhida: 1 ou 2 estágios.⁽²²⁾

2 Objetivos

2.1 Objetivo primário

O objetivo deste estudo é avaliar a segurança e a viabilidade de uma estratégia de RMH *versus* CRM em relação à morbi-mortalidade pós-operatória, em 30 dias e um ano, de pacientes com doença coronária aterosclerótica multiarterial e *Syntax score* >22.

2.2 Objetivo secundário

O objetivo secundário é avaliar a incidência de eventos cardiovasculares maiores, isolados no período de um ano:

- Mortalidade global
- Infarto agudo do miocárdio
- Acidente vascular encefálico
- Nova revascularização das lesões-alvo

3 Revisão da Literatura

3.1 Histórico do Tratamento Cirúrgico da Doença Isquêmica do Coração

Os primeiros estudos da revascularização do miocárdio para correção da miocardiopatia isquêmica foram realizados no começo do século XX, com trabalhos experimentais em cães.⁽³⁸⁾ Esses estudos foram pioneiros na revascularização direta do miocárdio utilizando-se enxertos arteriais e venosos.⁽³⁹⁾ No entanto, os primeiros estudos clínicos para tratamento da angina de peito foram realizados com operações extracardíacas, como a ressecção do tronco simpático cérvico-torácico,⁽⁴⁰⁾ irradiação paravertebral para deservação cardíaca,⁽⁴¹⁾ tireoidectomia subtotal,⁽⁴²⁾ entre outras.

Posteriormente, diversos autores propuseram técnicas de revascularização indireta do miocárdio, como a cardiomiopexia,⁽⁴³⁾ cardioomentopexia,⁽⁴⁴⁾ arterialização seletiva do sistema venoso coronário,⁽⁴⁵⁾ pericardite adesiva,⁽⁴⁶⁾ ligadura da veia cardíaca magna⁽⁴⁷⁾ e ligadura bilateral da artéria torácica interna.⁽⁴⁸⁾ Entretanto, o implante da artéria torácica interna no ventrículo esquerdo foi a técnica de maior repercussão, sendo muito utilizada até o início dos anos 70.⁽⁴⁹⁾

Em 1952 Demikhov⁽⁵⁰⁾ e Murray et al.⁽⁵¹⁾ realizaram com sucesso a revascularização do miocárdio em cães, utilizando enxertos arteriais e com abordagem direta das artérias coronárias, retomando os estudos de Carrel.⁽³⁸⁾ Nesse período, vários autores realizaram estudos experimentais com anastomose entre uma artéria sistêmica e uma artéria coronária, iniciando uma nova era no tratamento cirúrgico da insuficiência coronária.⁽⁵²⁻⁵⁵⁾

O primeiro estudo clínico com manipulação direta da artéria coronária foi conduzido por Bailey et al.,⁽⁵⁶⁾ que realizaram com sucesso, em dois pacientes, a endarterectomia coronária e sutura primária da arteriotomia.

Senning⁽⁵⁷⁾ realizou em cães a endarterectomia coronária, ampliando a arteriotomia com retalho da artéria torácica interna. Posteriormente, realizou a mesma operação em um paciente, utilizando retalho de veia safena na ampliação da arteriotomia. Esta operação foi realizada com auxílio parcial da circulação extracorpórea e hipotermia.⁽⁵⁸⁾

A revascularização do miocárdio teve grande impulso a partir de 1958 com a introdução da angiografia seletiva das artérias coronárias, possibilitando a identificação e quantificação, em vida, das lesões obstrutivas das artérias coronárias.⁽⁵⁹⁾ A cineangiografia também possibilitou a demonstração da eficácia da operação de Vineberg, na revascularização indireta do miocárdio.

Goetz et al.⁽⁶⁰⁾ realizaram pela primeira vez em um paciente, com sucesso, a anastomose da artéria torácica interna direita com a artéria coronária direita, utilizando anel de tântalo sem sutura e sem circulação extracorpórea.

O primeiro trabalho sistematizado sobre revascularização direta do miocárdio foi realizado por Kolessov⁽⁶¹⁾ que, após estudo experimental em cães, operou seis pacientes, nos quais a artéria torácica interna esquerda foi anastomosada diretamente na artéria coronária interventricular anterior ou na artéria coronária circunflexa. A operação foi realizada por toracotomia lateral esquerda, sem circulação extracorpórea e sem angiografia pré-operatória.

Bailey e Hirose⁽⁶²⁾ documentaram a perviabilidade da anastomose da artéria torácica interna direita com a artéria coronária direita, com estudo cineangiográfico realizado em dois pacientes, um mês após a operação.

Dubost et al.⁽⁶³⁾ foram os primeiros a realizar operação em artéria coronária com circulação extracorpórea, para correção de lesão nos óstios das coronárias em paciente com aortite sífilítica. Effler et al.⁽⁶⁴⁾ também utilizaram a circulação extracorpórea na ampliação do tronco da artéria coronária esquerda com retalho de veia safena.

Em 1967, Favaloro iniciou o clássico trabalho de revascularização do miocárdio com enxerto de veia safena. Inicialmente, propôs a interposição de um segmento de veia safena, substituindo o segmento lesado da artéria coronária direita. Em seguida, passou a utilizar a veia safena como ponte, realizando a anastomose proximal na aorta ascendente, e a distal na artéria coronária, término-terminal ou término-lateral, após a lesão.⁽⁶⁵⁾ Em 18 meses, 155 pacientes foram operados sendo sistematizada a toracotomia mediana anterior com secção longitudinal do osso esterno, o uso do enxerto de veia safena e a utilização da circulação extracorpórea, ficou evidente que a anastomose safeno-coronária poderia ser realizada com maior segurança sob circulação extracorpórea.⁽⁶⁵⁾

Nessa mesma época Green et al.,⁽⁶⁶⁾ após trabalho experimental, iniciaram estudos clínicos com revascularização do miocárdio utilizando a artéria torácica interna e também enfatizaram a melhora da qualidade técnica da anastomose com a artéria coronária quando utilizada a circulação extracorpórea e com auxílio do microscópio.⁽⁶⁷⁾

Sabiston em 1962 e Garret et al. em 1964, foram os primeiros a utilizar o enxerto de veia safena para a revascularização do miocárdio. Na época, seus autores não deram importância a este fato e seus trabalhos só foram publicados anos mais tarde, quando já se conheciam os benefícios dessa operação.^(68,69)

Na década de 70, a revascularização direta do miocárdio teve grande impulso expandindo-se a pacientes com insuficiência coronária multiarterial e dando início à era moderna da cirurgia de coronária.^(67,70,71,72)

Em nosso meio os primeiros trabalhos do tratamento cirúrgico da insuficiência coronária utilizando-se a técnica de Vineberg⁽⁴⁹⁾ ou a desobstrução direta das artérias coronárias, conforme proposto por Senning,⁽⁵⁸⁾ foram realizadas por Zerbini et al.⁽⁷³⁾

Jatene et al.⁽⁷⁴⁾ realizaram estudo com ponte de veia safena para revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e curto tempo de parada cardíaca anóxica.

Oliveira⁽⁷⁵⁾ realizou estudo de revascularização do miocárdio com ponte de veia safena para correção da isquemia miocárdica, concluindo que a mortalidade era maior nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, do que na insuficiência coronária crônica ou na síndrome intermediária.

3.2 Cirurgia de Revascularização por Mini Acesso

Na busca de manter os benefícios do tratamento cirúrgico da insuficiência coronária, com técnicas menos invasivas e com menor trauma cirúrgico, tem se realizado a revascularização do miocárdio com a artéria torácica interna por minitoracotomia, evitando-se a circulação extracorpórea e a esternotomia.⁽⁷⁷⁻⁸⁴⁾ Essa técnica cirúrgica, atualmente denominada cirurgia minimamente invasiva, esta em sintonia com os estudos clínicos de Kolessov.⁽⁶¹⁾

O primeiro relato de revascularização do miocárdio por minitoracotomia, foi descrito por Benetti e Ballester,⁽⁷⁶⁾ um procedimento no qual a artéria torácica interna esquerda foi dissecada com o auxílio do videotoracoscópio e anastomosada na artéria coronária interventricular anterior por minitoracotomia anterior esquerda, em dois pacientes. Subramanian et al.⁽⁸⁰⁾ também relataram experiência com revascularização do miocárdio por minitoracotomia, porém com dissecação direta da artéria torácica interna esquerda, sem o uso do toracoscópio. Calafiore et al.⁽⁸⁵⁾ foram os que mais difundiram essa técnica, visando manter os benefícios a longo prazo da artéria torácica interna com uma técnica menos invasiva, com menor custo e portanto, mais atrativa.

Uma das principais preocupações dessa nova técnica é a qualidade da anastomose coronária com a artéria torácica interna, sem circulação extracorpórea e por miniacesso. Problemas na anastomose coronária e necessidade de reoperação precoce entre 10% e 15% dos pacientes foram descritos por alguns autores.⁽⁸⁶⁻⁹²⁾

Estabilizadores mecânicos regionais de artéria coronária para revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea começaram a ser desenvolvidos em 1995.⁽⁹³⁾ Os primeiros instrumentos estabilizavam a artéria coronária através da sucção do epimiocárdio adjacente à coronária⁽⁹⁴⁾ Posteriormente apareceram os instrumentos de compressão regional do miocárdio.⁽⁹⁵⁾ Os estabilizadores mecânicos regionais de compressão foram os que melhor se adaptaram e os mais utilizados na revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea por mini toracotomias.^(96,97)

No início, o estabilizador de compressão assemelhava-se à letra “U” suportado por uma haste e era manipulado pelo cirurgião assistente com compressão regional do miocárdio, lateral e paralelamente à artéria coronária, no

local da anastomose. Posteriormente, ele foi aprimorado, tornando-se mais flexível e acoplado ao afastador de tórax. Mais recentemente, o instrumento que estabiliza a artéria coronária através da sucção do epimiocárdio também tornou-se menor e mais versátil.

O advento desses estabilizadores deu maior segurança na realização da anastomose coronária com o coração batendo, e a revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea com esternotomia total ou por mini acesso passou a ter maior aceitação por parte dos cirurgiões cardiovasculares.

A minitoracotomia para a revascularização do miocárdio é realizada, principalmente, em pacientes com doença coronária uniarterial. Na maioria das casuísticas a operação realizada é a revascularização da artéria coronária interventricular anterior com a artéria torácica interna esquerda.^(80,96) Esse grupo de pacientes específicos tem grandes benefícios com o tratamento cirúrgico, sendo a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e esternotomia total, uma operação consagrada, com baixos índices de complicações e baixa mortalidade.⁽⁹⁸⁻¹⁰⁶⁾

Mccarthy et al.⁽¹⁰⁷⁾ publicaram os resultados de sua experiência de 25 anos com revascularização isolada da artéria coronária interventricular anterior com a artéria torácica interna esquerda em 2.095 pacientes operados entre 1971 e 1996. A operação foi realizada com esternotomia total e circulação extracorpórea. A mortalidade hospitalar foi de 0,1% e o índice de infarto do miocárdio perioperatório foi de 0,7%. Os autores concluem que a operação clássica é segura e com baixa morbidade e que novos conceitos de revascularização da artéria coronária interventricular anterior devem estar atentos para esses resultados.

A revascularização minimamente invasiva do miocárdio contém dois elementos principais: a diminuição dos efeitos deletérios da circulação extracorpórea e o mini acesso. Essa nova técnica envolve diferentes estratégias, sendo o objetivo final a revascularização completa do miocárdio, com o tórax fechado utilizando-se da videotoroscopia.⁽¹⁰⁸⁻¹¹²⁾ No fim da década de 90, a robótica foi introduzida na prática clínica, auxiliando na dissecação da artéria torácica interna e na realização da anastomose coronária por videotoroscopia.^(113,114)

Neste trabalho foi estudada a revascularização do miocárdio com artéria torácica interna por minitoracotomia e sem circulação extracorpórea, em pacientes com doença aterosclerótica coronária uniarterial.

3.3 Revascularização Miocárdica Híbrida

A RMH tem como modelo teórico unir os tratamentos realizados nos laboratórios de hemodinâmica (ICP) àqueles realizados exclusivamente no ambiente cirúrgico (CRM), extraindo o melhor de cada tratamento disponível para oferecer menor trauma cirúrgico e maior benefício aos pacientes portadores de doença aterosclerótica coronária multiarterial. Os benefícios esperados estão relacionados a um procedimento seguro, menos invasivo e com menor morbimortalidade inicial, associados à redução de eventos cardiovasculares e melhor qualidade de vida em médio e longo prazo.

Com a experiência adquirida na CRM sem CEC e com os benefícios observados em longo prazo na revascularização da artéria coronária interventricular anterior com a artéria torácica interna esquerda, a partir de 1995 começou-se a

realizar a revascularização do miocárdio por minitoracotomia.⁽⁷⁶⁾ Esse procedimento é realizado sem CEC e por mini acesso, evitando-se o trauma da esternotomia e a manipulação da aorta. A nossa experiência com esse tipo de procedimento iniciou-se em novembro de 1995.⁽¹¹⁵⁾ Pacientes com lesão coronária uniarterial, submetidos à revascularização do miocárdio com artéria torácica interna por mini acesso e sem circulação extracorpórea, tiveram sobrevida de 98,3% e probabilidade livre de eventos cardíacos de 94,9% com seguimento de 42 meses.⁽¹¹⁵⁾ Entretanto, os grandes beneficiados com essa técnica são os pacientes com doença aterosclerótica coronária uniarterial localizada na artéria coronária interventricular anterior ou, mais raramente, na artéria coronária direita.

Com o desenvolvimento de instrumentos especializados e o aumento da experiência do cirurgião, a CRM sem CEC se tornou um procedimento bem estabelecido. A CRM sem CEC está associada a menores taxas de complicações, como menor uso de drogas vasoativas, menor necessidade de transfusões sanguíneas, menor tempo de intubação e menor tempo de internação. Entretanto, a CRM sem CEC depende muito da habilidade do cirurgião, principalmente quando ramos marginais necessitam ser abordados, o que leva a um número maior de revascularizações incompletas e taxas de patências dos enxertos menores quando comparados com a CRM com CEC⁽⁹⁻¹¹⁾. Já que tanto a CRM com CEC ou sem CEC necessitam de toracotomia mediana anterior, essas grandes incisões levam os pacientes a terem um certo receio em aceitar esse procedimento. E ainda, alguns estudos têm mostrado que as pontes de veia safena, quando comparadas aos *stents*, não apresentam diferenças no prognóstico em longo prazo^(22,28-36).

Durante as últimas décadas, a intervenção coronária percutânea (ICP) tem sido objeto de novas abordagens, dispositivos, medicamentos e apresentado

melhores resultados em vários estudos científicos, e através destes, expandiram-se rapidamente as indicações de ICP. De fato, estudos randomizados com pacientes selecionados, de baixo risco, com doença arterial múltipla mostraram taxas de morte, infarto agudo do miocárdio e AVE, muito similares, em 5 anos (*stents* não farmacológicos) em comparação com a cirurgia cardíaca.⁽¹¹⁶⁾

De modo geral, a introdução de *stents* farmacológicos foi associada a um melhor desempenho clínico da ICP. Uma recente meta-análise com 51 estudos (52.158 pacientes) avaliou os resultados tardios de pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea com *stents* metálicos e com *stents* farmacológicos. A taxa de re-intervenção foi menor com os *stents* farmacológicos, comparados aos *stents* convencionais, em 6 meses, 12 meses, com 2 anos, e em 3 anos, com uma tendência para uma diminuição do risco de óbito tardio e infarto do miocárdio.⁽¹¹⁶⁾

Uma nova abordagem como a RMH, combinando a CRM sem CEC e a ICP parece ser uma boa alternativa para pacientes selecionados com doença aterosclerótica coronariana multiarterial.

A cirurgia de revascularização miocárdica para tratamento da angina de peito e prevenção do infarto agudo do miocárdio foi sistematizada e difundida a partir de 1968, como já descrito acima.⁽¹¹⁷⁾ Com a experiência acumulada nesse período, pode-se demonstrar as vantagens desse tratamento nos pacientes operados os quais obtiveram alívio dos sintomas, diminuição da ocorrência de eventos cardíacos, melhora da qualidade de vida e principalmente, tiveram a vida prolongada.

Ao longo desses 45 anos, a cirurgia de revascularização do miocárdio para o tratamento da insuficiência coronária evoluiu consideravelmente. Por exemplo, grandes avanços foram obtidos a partir dos estudos com a artéria torácica interna esquerda na revascularização miocárdica, a qual revelou ser um enxerto mais

duradouro que a veia safena e, conseqüentemente trouxe maiores benefícios aos pacientes operados.⁽¹¹⁸⁾ Outro avanço foi a realização da revascularização do miocárdio sem o auxílio da circulação extracorpórea e por mini acesso, evitando a manipulação da aorta e diminuindo o trauma provocado pela cirurgia.⁽¹¹⁹⁾

Dentre as opções terapêuticas para o tratamento da doença obstrutiva aterosclerótica coronária, o tratamento cirúrgico é o mais agressivo, no entanto em determinadas situações é o que tem melhor resultado em longo prazo. A revascularização percutânea com angioplastia - *stent* é pouco invasiva e menos agressiva, porém a recidiva dos sintomas ou a ocorrência de novos eventos cardíacos é maior, principalmente pelo problema da reestenose da lesão arterial coronária tratada.

O interesse na revascularização miocárdica minimamente invasiva tem aumentado nos últimos anos, na tentativa de se diminuir o trauma cirúrgico e manter os bons resultados alcançados ao longo dos anos.

3.4 Lições do *SYNTAX Trial*

O recente estudo *SYNTAX*⁽¹²⁰⁾ comparou a cirurgia de revascularização do miocárdio com a ICP com *stent* farmacológico *TAXUS* placlitaxel, no tratamento de pacientes não selecionados (mundo real) com doença coronária tri-arterial ou com lesão de tronco, visando a ocorrência de eventos cardíacos maiores durante o seu seguimento.

Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentavam lesões tri-arteriais sem lesão de tronco de coronária esquerda associada. Análises *Post-Hoc* desse

subgrupo de pacientes não mostraram nenhuma diferença entre CRM e ICP em relação a óbito, infarto agudo do miocárdio e AVE após 1 e 2 anos. Entretanto, após três anos de seguimento, ocorreu uma diminuição do risco de morte, AVE e infarto agudo do miocárdio no grupo submetido a CRM comparado ao grupo tratado com ICP (10,6% contra 14,8% respectivamente; $p=0,04$). Uma análise separada dos componentes após três anos mostrou que a CRM teve um menor risco de morte por todas as causas (5,7% vs. 9,5%; $p=0,02$), morte de causas cardíacas (2,9% vs. 6,2%; $p=0,01$) e infarto do miocárdio (3,3% vs. 7,1%) com taxas similares de acidente vascular encefálico (2,9% vs. 2,6%; $p=0,6$). Após três anos, os pacientes tri-arteriais tratados com CRM tiveram uma menor taxa de reintervenção comparados com os pacientes tratados com ICP com *stents* revestidos (10,0% vs. 19,4%; $p<0,01$).⁽¹²⁰⁾

Uma análise ainda mais profunda dos resultados após três anos do estudo *SYNTAX*, mostrou que a maior parte do benefício da CRM sobre a ICP, estava concentrada em um subgrupo de pacientes tri-arteriais, os quais possuíam uma anatomia coronariana mais complexa. A partir dessa descoberta, foi criado o *SYNTAX score*, o qual classifica a complexidade da anatomia coronariana através de um ponto de vista intervencionista, em três categorias distintas: I) *SYNTAX score* alto (>33), associada com uma diminuição acentuada nos eventos finais após CRM, incluindo uma redução significativa de morte; II) *SYNTAX score* intermediário (entre 23-32), associado com uma diminuição significativa no risco de eventos adversos após CRM, principalmente devido a uma diminuição no infarte do miocárdio e reintervenção, com apenas uma tendência para uma melhor sobrevivência; III) *SYNTAX score* baixo (entre 0-22), no qual o risco de eventos adversos foi semelhante entre os CRM e ICP, com uma pequena tendencia de maior índices de reintervenção no grupo tratado com ICP.⁽¹²⁰⁾

Portanto, os dados obtidos a partir do estudo *SYNTAX* mostram que o tratamento da doença coronariana triarterial com CRM é, em geral, superior em termos de segurança e eficácia em relação ao tratamento com ICP. Em particular, nos pacientes com moderada ou alta complexidade anatômica, a revascularização do miocárdio é o tratamento de escolha.⁽¹²⁰⁾

Na análise de 5 anos do *SYNTAX*, a CRM permanece como o padrão ouro para pacientes com lesões complexas (*syntax score* alto e intermediário). Para pacientes com lesões menos complexas (*syntax score* baixo) ou com lesão de tronco de coronária esquerda e *syntax score* baixo ou intermediário, a IPC é uma alternativa aceitável. O papel do *Heart Team* na seleção dos pacientes é crucial para atingir os melhores resultados.⁽¹²¹⁾

A RMH foi inicialmente proposta em 1996, com revascularização cirúrgica da artéria coronária interventricular anterior com a artéria torácica interna esquerda sem circulação extracorpórea, associada à ICP das outras artérias coronárias com lesão.⁽¹²²⁾ Esse procedimento híbrido, que visava beneficiar os pacientes com doença coronária multarterial, tem sido pouco estudado, e atualmente a maioria dos pacientes são tratados ou com CRM ou com ICP. O pouco entusiasmo com o procedimento híbrido deveu-se ao aparecimento, nessa mesma época, do conceito de cirurgia minimamente invasiva com a qual, com o auxílio de novas técnicas e instrumental específico, tornou-se possível a CRM completa sem CEC de pacientes com doença coronária multarterial.⁽¹²³⁻¹²⁵⁾ A expectativa era de se reproduzir, sem CEC e com menor agressão cirúrgica, os bons resultados da CRM com CEC. Um pouco mais adiante, em 2002, com o surgimento dos *stents* farmacológicos, o cardiologista intervencionista passou a intervir mais em doenças arterioscleróticas multarteriais, com a expectativa de realizar a revascularização completa percutânea,

associada a menores taxas de reestenose coronária e baixos índices de complicações.^(126,127) Como consequência de todos estes avanços, cada especialista seguiu os estudos na sua área e o conceito de RMH ficou latente.

Atualmente, tanto a CRM completa sem CEC, quanto a ICP completa com *stents* farmacológicos tem mostrado limitações relacionadas, respectivamente, à qualidade da anastomose coronária realizada com o coração batendo e às taxas de reestenose coronária, que acarretam recidiva dos sintomas e necessidade de reintervenções. Desse modo a RMH vem novamente ganhando espaço e tornou-se importante campo de investigação.

3.5 Diferentes Técnicas de Realizar a RMH

Como já exposto anteriormente, a RMH pode ser realizada tanto de maneira simultânea como também em duas etapas. A primeira implica na realização da CRM e da IPC em uma sala de operação única, com a IPC realizada minutos após a CRM. Na forma estagiada, podemos tanto realizar a IPC antes e a CRM em um segundo momento ou na ordem inversa. Atualmente, decisões devem ser tomadas com base nas características dos pacientes, experiência e habilidade técnica do cirurgião e a qualidade das instalações hospitalares.

O procedimento realizado de maneira simultânea pode apenas ser realizado em hospitais que possuem salas híbridas (teatros cirúrgicos com o estado da arte em materiais e equipamentos tanto para cirurgia, quanto para hemodinâmica). Normalmente, a CRM é realizada primeiro, o que permite ao cardiologista intervencionista estudar a qualidade do enxerto de ATI - IVA antes da implantação

do *stent*. Ainda mais, angioplastias de alto risco para territórios não da artéria IVA, são realizadas com a proteção do território da artéria IVA. Caso a anastomose da ATI - IVA tenha algum defeito técnico, este pode ser prontamente resolvido, até mesmo com a confecção de uma nova anastomose, se necessário. Por outro lado, se a angioplastia com o uso do *stent* não for possível, o paciente pode ser rapidamente convertido para cirurgia convencional, com a colocação de outros enxertos nas artérias coronarianas lesionadas.⁽¹²⁸⁾

Este tipo de procedimento pode diminuir o custo do tratamento, por reduzir o tempo de internação, minimizar os riscos da instabilização da placa da lesão coronariana não tratada e, conseqüentemente o aparecimento de uma SCA e a recorrência de internações hospitalares entre os procedimentos estagiados.⁽¹²⁹⁻¹³⁰⁾ Uma outra vantagem é a satisfação do paciente, uma vez que todo o procedimento é realizado em um único tempo, através de técnicas minimamente invasivas.^(129,131)

Uma das limitações desse tipo de tratamento, um é o equilíbrio entre a necessidade terapia de DAP para evitar a ocorrência de trombose dos *stents*, com o risco de sangramento cirúrgico. Realizar a dissecação da ATI, principalmente se for abordada de maneira minimamente invasiva e vídeo assistida, na vigência a DAP, pode ser difícil. Quando a DAP não é administrada com a intenção de diminuir o risco cirúrgico de sangramento, aumenta-se o risco de trombose do *stent*, tornando a ICP um procedimento arriscado; neste caso a sua realização deve ser evitada. Outro fator importante, é que não sabemos ainda a resposta dos *stents* frente à administração da protamina no final da CRM e também da influência da resposta inflamatória gerada pelo trauma cirúrgico na patência dos *stents*.⁽¹³²⁾ Nos pacientes com insuficiência renal crônica, a exposição a um duplo trauma renal, tanto pelo contraste quanto pela agressão cirúrgica, pode ser um desafio. Por fim, a

necessidade de uma sala híbrida e seu alto custo são os mais importantes fatores de limitação da RMH simultânea.⁽²²⁾

Quando optamos pelo tratamento estagiado, a melhor sequência a ser adotada deve levar em conta a anatomia das coronárias e a apresentação clínica do paciente. Quando analisamos as diretrizes da *American Heart Association* e *American College of Cardiology*, notamos a orientação de que a cirurgia deva ser realizada em primeiro lugar.⁽¹³¹⁾ Esse caminho nos permite visualizar a anastomose do enxerto de ATI – IVA, garantir sua qualidade e patência inicial e iniciar a terapia com DAP, sem aumentar o risco de sangramento perioperatório, mas garantindo a melhor estratégia para o tratamento percutâneo. Um outro fator importante é a proteção da parede anterior, diminuindo o risco de complicações durante a angioplastia de territórios que não sejam da artéria descendente anterior.

Em um trabalho recente publicado por Halkos et al.⁽¹³³⁾ notou-se que alguns pacientes após a realização da CRM por mini acesso, tornaram-se assintomáticos no pós-operatório imediato. Os autores sugerem que nesses pacientes, principalmente nos que possuem lesões residuais moderadas, com a reserva de fluxo fracionado indicando a ausência de isquemia, o tratamento clínico otimizado e a observação clínica podem ser a melhor conduta.

As desvantagens deste tipo de estagiamento incluem o risco de isquemia nos territórios não pertencentes à artéria interventricular anterior no período entre a CRM e a angioplastia, e a necessidade de voltar com o paciente para o centro cirúrgico após a falha do tratamento percutâneo, o qual algumas vezes, pode ser realizado em caráter de emergência com o paciente apresentando instabilidade hemodinâmica.

Quando a IPC é realizada em primeiro lugar, a principal vantagem consiste em tratar diretamente a lesão culpada, em casos de síndrome coronariana aguda, considerado o padrão ouro para esse tipo de apresentação da doença coronariana. Outras vantagens são a realização da anastomose da ATI - IVA em uma condição hemodinâmica mais estável, com outros territórios que não o da artéria interventricular anterior já sem a presença de isquemia e, nos casos em que a angioplastia com *stent* não obteve sucesso, a CRM pode ser realizada de forma completa. Outro fato importante é que se a angioplastia tratou com sucesso a lesão culpada, a CRM pode ser retardada permitindo a segura descontinuação da DAP e evitando a condição de urgência.

As desvantagens desse caminho incluem a impossibilidade de estudar a anastomose da ATI - IVA, alto risco de trombose dos *stents* com a descontinuidade do uso da terapia de DAP precocemente para a realização da CRM, o uso de plasma ou plaquetas em caso de sangramentos intra operatórios e a resposta inflamatória do organismo frente à agressão cirúrgica. Quando a cirurgia é realizada sem a suspensão da terapia de DAP, existe um risco maior para fenômenos hemorrágicos perioperatórios, além do risco de eventos isquêmicos no território da artéria interventricular anterior, o qual está desprotegido no período entre as duas intervenções.⁽²²⁾

3.6 Terapia de Antiagregação Plaquetária

Um dos grandes desafios da RMH é o equilíbrio do risco de trombose dos *stents* com o risco de sangramento perioperatório. Na maioria dos registros de RMH

encontrados na literatura, nos quais a técnica inicialmente utilizada foi a da CRM,⁽¹³³⁻¹³⁵⁾ a cirurgia foi realizada apenas sob o efeito de aspirina. O medicamento clopidogrel só era iniciado após pelo menos 4h do fim da CRM, quando já era mínimo o risco de complicações hemorrágicas desencadeadas pela utilização da DAP. Nos casos em que a ICP é realizada primeiramente, a DAP é iniciada antes do procedimento hemodinâmico e mantida durante a realização da CRM.⁽¹³⁴⁾ Quando a RMH é realizada de maneira simultânea, a CRM é realizada apenas sob o uso de heparina e ao final da anastomose ATI - IVA ou imediatamente antes da ICP, é realizada uma dose de ataque de clopidogrel, através de uma sonda naso-gástrica, de 300 a 600 mg.^(129, 136-139) Uma outra alternativa seria uma dose inicial de clopidogrel durante a indução anestésica,⁽¹³⁵⁾ já que o pico de inibição plaquetária do clopidogrel ocorre entre 4 e 24 horas após sua administração, permitindo que a RMH simultânea seja realizada com maior segurança.^(140,141) Muito ainda precisa ser discutido em relação à melhor forma de realizar a DAP na RMH, precisaremos aguardar por melhores evidências na literatura, como grandes estudos prospectivos e randomizados.

Desde a publicação do primeiro artigo em 1996,⁽¹²²⁾ houve várias outras publicações de centros únicos, utilizando a RMH. Com uma população acumulada de mais de 3.000 indivíduos,⁽¹⁴²⁾ apenas um terço desses pacientes foram incluídos em registros publicados nos últimos 7 anos.

No período de 2008 a 2013, 624 pacientes submetidos a RMH foram alocados em estudos de coortes projetados para comparar os resultados dessa população com pacientes pareados submetidos a CRM.⁽²²⁾ Em uma metanálise recente publicada por Harskamp et al.,⁽¹⁴³⁾ composta de 1190 pacientes, randomizado na razão de 1 RMH: 5 CRM pareados, não foram encontradas

diferenças em relação a morte, infarto agudo do miocárdio, AVE ou necessidade de nova revascularização em um ano.

Nos registros mais recentes,^(133,135,137,138,144-147) a CRM foi realizada em primeiro lugar em aproximadamente 50% dos casos, enquanto a IPC foi realizada inicialmente em 26%. A estratégia simultânea mostrou-se ser a menos utilizada, apenas 22% dos casos, um resultado compatível com as dificuldades práticas de se estabelecer uma sala de cirurgia híbrida. A maioria dos pacientes no grupo de RMH tinham um pouco mais de 60 anos de idade, eram predominantemente homens, e a incidência de indivíduos diabéticos variou de 23 a 40,7%. A porcentagem de pacientes que se apresentaram com síndromes coronarianas agudas variou de 0%⁽¹³⁹⁾ a 74%⁽¹⁴⁰⁾ e a maioria tinha função ventricular preservada ou levemente alterada. O *SYNTAX score* variou de 22,3⁽¹⁴⁶⁾ a 33,5⁽¹⁴⁷⁾ sugerindo que a maioria dos pacientes incluídos para os registros e coortes pertencem ao grupo de *SYNTAX score* intermediário.

A mortalidade peripoeratória variou de 0% (53,61-63) a 2,6%,⁽¹⁴⁰⁾ com exceção do estudo realizado por Leacche et al.,⁽¹⁴⁸⁾ no qual o subgrupo com *SYNTAX score* >32 e *EuroScore* >5 a mortalidade chegou a 22%.

A RMH mostrou ter uma menor morbidade às custas de menores taxas de transfusão sanguínea,^(131,134,136) menor tempo de internação em unidades de terapia intensiva (UTI), menores tempos de internação hospitalar e recuperação pós-operatória mais rápida.^(129,130,142,149)

Nos pacientes submetidos a RMH, excelentes taxas de patência do enxerto de ATI - DA têm sido relatadas. Taxas de patências de Fitzgibbon A ou B (A [excelente], B [aceitável] ou O [ocluído])⁽¹⁵⁰⁾ têm sido publicadas variando de 93% a 100% no pós operatório imediato,^(130,133,140,144,146,151,152) e de 90%⁽¹³⁹⁾ a 94%⁽¹³⁷⁾ em

6 meses. Em um ano, 100% ⁽¹²⁹⁾ e 91% ⁽¹³⁸⁾ em 2 anos. O resultado do primeiro trabalho clínico randomizado, ⁽¹⁵⁰⁾ publicado em 2014, em 1 ano, não revelou diferença em relação a morte (CRM 2,9% e RMH 2%) e sobrevida livre de eventos cardíacos maiores (CRM 92,2% e RMH 89.8%).

4 Métodos

O projeto de pesquisa foi apresentado à Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e para Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesp) e aprovado em agosto de 2014 com o número SDC:3899/13/024 e CAAE: 00552413.7.0000.0068. Os pacientes só foram incluídos no estudo após serem informados sobre o tipo de procedimento, seus riscos e benefícios e terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O trabalho foi publicado no ClinicaTrials.gov com o número NCT02226900 e obteve o apoio financeiro da empresa *Boston Scientific Corporation*, através do fornecimento dos *stents* farmacológicos.

4.1 Desenho do Estudo

Foram estudados, em uma série prospectiva e randomizada (2:1), 50 pacientes com doença aterosclerótica coronária multiarterial e com indicação para CRM. Os pacientes foram randomizados para tratamento com RMH programada (34 pacientes) ou com a CRM clássica (16 pacientes). Após a coronariografia diagnóstica, demonstrando doença coronária triarterial significativa (*Syntax Score* >22) e consenso da equipe médica (composta por no mínimo três membros, que incluíam um cardiologista clínico, um cardiologista intervencionista e um cirurgião cardiovascular) atestando que o indivíduo preenchia todos os critérios do estudo, os

pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e em seguida, foram randomizados para a RMH ou CRM convencional. (Figura1).

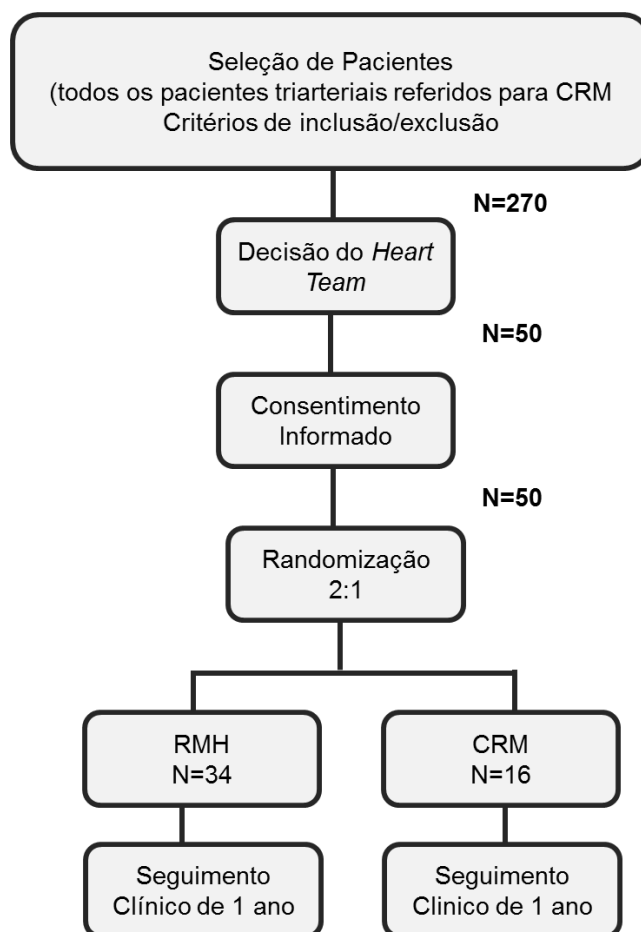


Figura 1. Fluxograma do estudo

4.2 População de pacientes

A população de pacientes consistiu de 50 indivíduos: 41 homens e 9 mulheres. As idades variaram de 46 a 77 anos, com uma idade média de $60,24 \pm 8,26$ anos. A manifestação clínica da doença arterial coronariana foi angina estável em 44 pacientes (88,0%), angina instável em 2 (4,0%) e infarto agudo do miocárdio (IAM) em 4 pacientes (8,0%). Na angiografia coronariana pré-operatória,

encontramos doença triarterial, com lesão proximal de artéria IVA em todos os pacientes do estudo. O *Syntax Score* era >22 na totalidade dos indivíduos e variou de 23 a 44 (mediana 28). A função ventricular esquerda era normal em 46 (92,0%) e com disfunção leve a moderada em 4 (8,0%). As características demográficas são mostradas na tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos da população total do estudo.

| Dados demográficos | Revascularização miocárdica n=50 |
|--|-------------------------------------|
| Sexo masculino | 41 (82,0%) |
| Idade (anos) | 60,24 ± 8,26 |
| Índice de Massa Corpórea | 27,80 ± 3,46 |
| Clearance de Creatinina | 82,04 ± 23,83 |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 21 (42,0%) |
| Hemoglobina glicada | 7,62 (5,80 – 7,10) |
| <i>Diabetes mellitus</i> insulino dependente | 4 (8,0%) |
| IAM prévio | 20 (40,0%) |
| FE do VE | 60% (56% – 65%) |
| Diagnóstico no momento da cirurgia | |
| Angina estável | 44 (88,0%) |
| Angina instável | 2 (4,0%) |
| IAM | 4 (8,0%) |
| Extensão da doença coronária | |
| Doença coronária triarterial | 50 (100%) |
| Lesão de TCE | 3 (6,0%) |
| <i>Syntax score</i> | 28 (24 – 32) |

IAM: Infarto agudo do miocárdio; FE: Fração de ejeção; VE: Ventrículo esquerdo; TCE: Tronco de coronária esquerda

4.3 Seguimento clínico

Os participantes foram acompanhados por 1 ano após o procedimento, com os seguintes intervalos de tempos: 30, 180 dias e 1 ano. O seguimento foi realizado em todos os pacientes com consulta clínica presencial. Mediana do tempo de seguimento foi de 24 (14 – 32) meses.

4.4 Desfechos

4.4.1 Desfechos Primários

O desfecho primário deste estudo piloto foi a factibilidade da revascularização programada no pré-operatório pelo *Heart Team* na ausência de eventos adversos (morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico, re-intervenção ou revascularização incompleta) em 30 dias.

4.4.2 Desfechos Secundários

Ocorrência composta dos eventos adversos (todas as causas de morte, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, re-intervenção ou revascularização incompleta).

Avaliação isolada dos eventos adversos no período intra-hospitalar, em 30 dias, e 1 ano.

Causa da morte (cardíaca *versus* não-cardíaca); infarto do miocárdio (Q *versus* não Q e relacionado ao procedimento *versus* espontânea); tipo de acidente vascular encefálico e gravidade; necessidade de nova revascularização não-isquêmica e total; lesão isquêmica e não isquêmica da lesão alvo e do vaso-alvo *versus* revascularização do vaso não-alvo.

Complicações relacionadas ao procedimento e pós-procedimentos, tempo de internação hospitalar, recidiva da angina.

Frequência e impacto da revascularização programada (definida em uma base anatômica e por tratamento de todos os territórios isquêmicos significativos definidos no pré-operatório pelo *Heart Team*).

Trombose de *stent* e/ou oclusão de enxertos sintomáticos.

Complicações hemorrágicas.

Utilidade do *SYNTAX* score, *Euroscore II* e *STS* score para avaliação prognóstica.

4.5 Critérios de Elegibilidade

4.5.1 Critérios de Inclusão

- Ter mais de 18 anos
- Ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e capacidade para cumprir com todos os procedimentos do estudo.

- Isquemia silenciosa, angina estável, angina instável ou infarto do miocárdio recente (com enzimas cardíacas normalizadas antes da randomização)
- Relacionados à extensão da doença coronária

A - Doença coronária triarterial com lesão angiográfica $\geq 70\%$ (estimado visualmente) na artéria coronária IVA proximal ou médio e pelo menos um ramo importante do epicárdio em ambos os territórios da artéria coronária circunflexa e direita (ou equivalente, no caso de um sistema dominante à esquerda), sendo avaliado pelo cardiologista intervencionista e pelo cirurgião cardiovascular participantes do estudo *OU*

B - Doença coronária triarterial com lesão angiográfica $\geq 50\%$ mas $<70\%$ (estimado visualmente) na artéria coronária IVA proximal ou médio e pelo menos um ramo importante do epicárdio em ambos os territórios da artéria coronária circunflexa e direita (ou equivalente, no caso de uma esquerda sistema dominante), tal como avaliado pelo cardiologista intervencionista e pelo cirurgião cardiovascular participantes do estudo, com uma ou mais das seguintes três condições:

- 1- evidência não-invasiva de isquemia detectada no território (s) fornecido pela lesão intermediária (s) *e / ou*
- 2- reserva fracionada de fluxo coronário (FFR) $\leq 0,80$, *e / ou*
- 3- ultrassom intracoronário (USIC) com área luminal mínima $\leq 4,0 \text{ mm}^2$

Nota: o FFR é o preferido ao USIC para investigação de lesão intermediária

- Relacionados à complexidade anatômica:

A - Pontuação global do *Syntax Score* >22 *E*

B - Elegibilidade anatômica para revascularização cirúrgica com enxerto de ATI esquerda para coronária IVA, *E*

C - Elegibilidade anatômica para revascularização cirúrgica ou percutânea de pelo menos uma lesão não-IVA, *E*

D – Consenso do *Heart Team* de que a RMH ou CRM oferecem o mesmo de grau de revascularização potencial previamente planejada.

4.5.2 Critérios de Exclusão

- ICP ou cirurgia cardíaca prévia em qualquer momento antes da randomização.
- Necessidade de qualquer cirurgia cardíaca concomitante diferente da CRM (por exemplo, cirurgia valvar, correção da aorta etc.), ou a intenção de realizar qualquer procedimento cirúrgico cardíaco diferente da CRM isolada.
- CKMB maior que o limite superior do normal, ou IAM recente com os níveis de biomarcadores ainda elevados. O paciente com IAM recente no qual os níveis de troponina ainda estiverem elevados, mas em queda, e com CKMB dentro da faixa normal, pode ser elegível, considerando os níveis de CKMB para avaliar infarto no pós-procedimento.
- Pacientes incapazes de tolerar, obter ou cumprir a terapia antiplaquetária por pelo menos 1 ano.

- Pacientes que necessitem de cirurgia adicional (cardíaca ou não cardíaca) dentro do 1º ano.
- Presença de qualquer condição clínica que leva o cardiologista intervencionista ou cirurgião cardiovascular participantes a acreditar que o benefício clínico e/ou anatômico não se justifique (ou seja, o paciente não deve ser tratado por cirurgia de revascularização híbrida, mas em vez disso deve ser submetido a CRM convencional, ICP, ou mantido em tratamento clínico por razões documentadas)
- Gravidez ou intenção de engravidar (mulheres em idade fértil devem apresentar resultado negativo em teste de gravidez negativo antes da randomização)
- Não apresentar comorbidades não cardíacas com expectativa de vida inferior a um ano
- Participantes de outros estudos de investigação de drogas ou dispositivos que não sejam os referidos nesse estudo.
- Lesão ostial isolada de tronco de coronária esquerda (TCE) > 50% (análise visual)
- Fração de ejeção (FE) ventricular esquerda <30%
- Pacientes com menos de 18 anos

4.6 Técnica Cirúrgica

4.6.1 Revascularização Miocárdica Híbrida

O tratamento para pacientes randomizados para RMH foi realizado em duas etapas: 1^a) cirúrgica com revascularização da artéria torácica interna esquerda para o ramo coronário interventricular anterior (ATIE - IVA), seguida pela 2^a) ICP com *stents* farmacológicos de segunda geração *Promus Element EverolimusTM* (Boston Scientific, USA) para as lesões coronárias restantes. Todos os pacientes foram operados por uma única equipe cirúrgica e um único grupo de cardiologistas intervencionistas.

O primeiro procedimento, a CRM com anastomose ATI esquerda (ATIE) – IVA, foi realizado com anestesia geral, esternotomia parcial inferior em “L” invertido limitado ao 3^o espaço intercostal esquerdo (Figura 2), dissecação parcial da ATIE entre o 2^o e 6^o espaço intercostal e revascularização sem CEC.

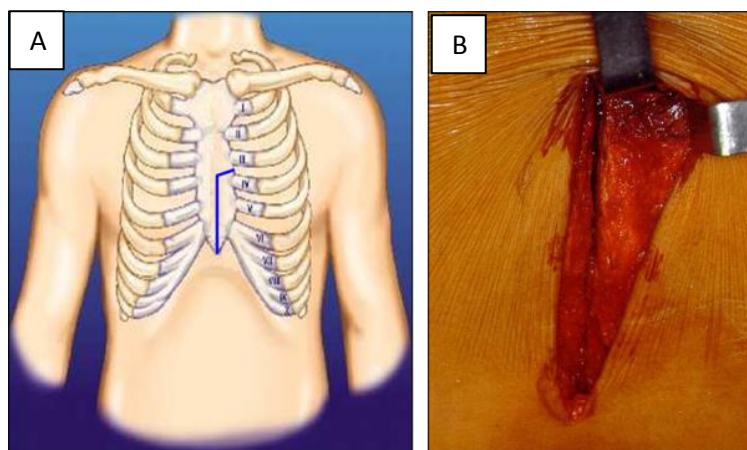


Figura 2. Esternotomia parcial inferior em “L” invertido no 3^o espaço intercostal esquerdo. A: esquema ; B: Intraoperatório

Foi utilizado estabilizador cardíaco e *shunt* intracoronário em todos os pacientes (Figura 3), conforme descrição prévia da nossa experiência.⁽¹¹⁵⁾

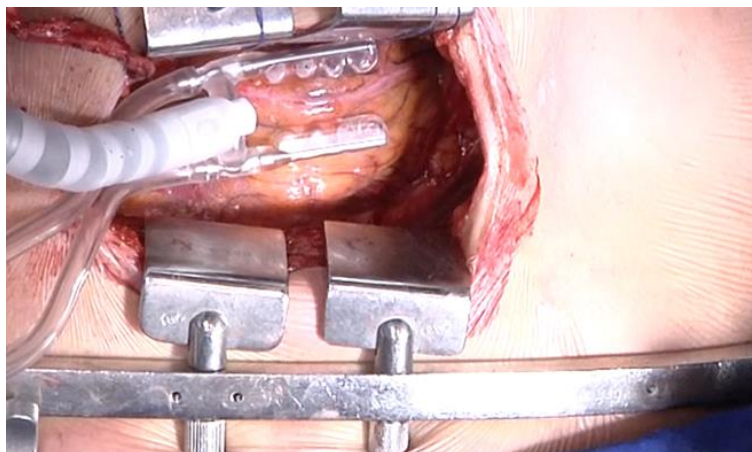


Figura 3. Visualização da coronária IVA após colocação do estabilizador cardíaco

Após a anastomose ATIE-IVA, a patência do enxerto foi avaliada com a fluxometria intra-operatória, sempre que possível (Figura 4). Ao término da cirurgia, os pacientes eram encaminhados à UTI pós-operatória.

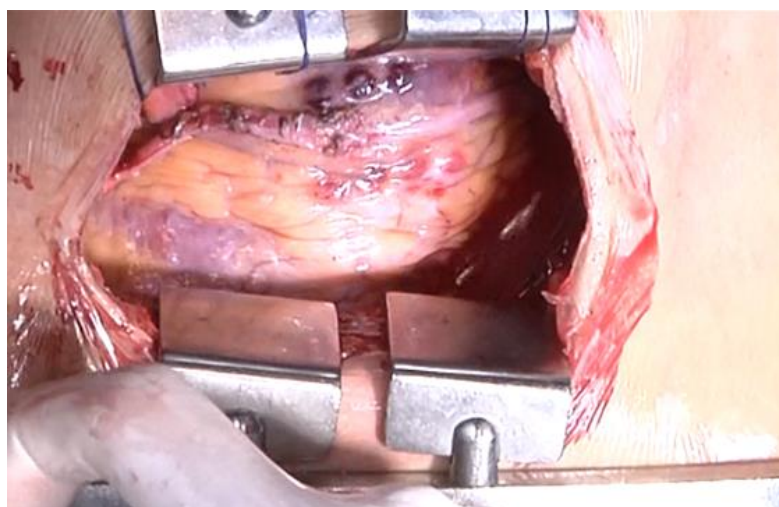


Figura 4. Aspecto final da anastomose ATIE-IVA

As intervenções coronarianas percutâneas das lesões remanescentes, que não fossem da artéria IVA, foram realizadas após o término completo do primeiro estágio cirúrgico e aconteceram durante a mesma internação (Figura 5). Todas as lesões produtoras de isquemia significativa foram tratadas.

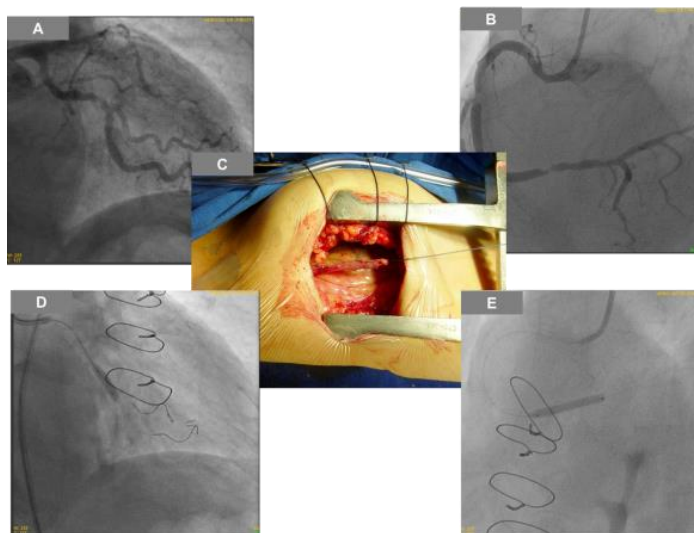


Figura 5. Aspecto final da dissecação da ATIE e a ICP das artérias coronárias circunflexa e direita. A: Angiografia mostrando a lesão da artéria coronária circunflexa; B: Angiografia mostrando a lesão da artéria coronária direita; C: Esternomia parcial inferior com dissecação da ATIE; D: Angiografia mostrando a angioplastia da lesão da artéria coronária circunflexa; E: Angiografia mostrando a angioplastia da lesão da artéria coronária direita.

A escolha do acesso vascular para a realização da ICP, assim como o tipo de hemostasia utilizado no vaso arterial selecionado ficou a critério do cardiologista intervencionista responsável pelo procedimento. Em todas as ICP foram utilizados os *stents* farmacológicos com everolimos *Promus Element Everolimustm* (Boston Scientific, USA). Além da aspirina, já em uso mesmo antes do primeiro estágio cirúrgico, todos os pacientes receberam 600 mg de clopidogrel antes da ICP.

Foi considerado sucesso angiográfico da ICP o implante de *stent* com estenose em diâmetro intra-*stent* final <20% na ausência de lesões residuais >30%

nas bordas, dissecções, trombo ou comprometimento significativo de ramo lateral importante e com fluxo anterógrado normal *TIMI III*⁽¹⁵³⁾ (análise visual). A DAP foi mantida por pelo menos um ano após a ICP, na ausência de complicações hemorrágicas (Figura 6).



Figura 6. Aspecto final da miniesternotomia inferior na alta hospitalar

4.6.2 Revascularização do Miocárdio Cirúrgica

O procedimento foi realizado sob anestesia geral, esternotomia mediana e revascularização programada do miocárdio com CEC. A proteção miocárdica utilizada foi a cardioplegia sanguínea anterógrada, fria e intermitente em todos os pacientes. Todas as áreas isquêmicas do miocárdio (conforme descrito anteriormente) foram revascularizadas. A ATIE foi anastomosada na coronária IVA em todos os casos. Após a cirurgia, os pacientes foram encaminhados à UTI pós-operatória.

4.6.3 Cuidados Pós-Operatórios

Os pacientes de ambos os grupos foram encaminhados para a UTI pós-operatória, ainda sob efeito anestésico, entubados e com ventilação mecânica assistida, seguindo a rotina habitual da Instituição.

Na UTI pós-operatória os pacientes foram extubados assim que recuperaram o nível de consciência. Nesse período, foram observadas eventuais complicações hemorrágicas, neurológicas, pulmonares, renais e infecciosas, assim como o aparecimento de resposta inflamatória, arritmias, isquemia miocárdica e síndrome de baixo débito cardíaco.

A avaliação de isquemia miocárdica perioperatória seguiu a rotina do serviço, com a dosagem de isoenzimas creatinina quinase (CPK), da sua fração MB massa (CKMB massa) e da troponina I de 6 em 6 horas no pós-operatório imediato e nos dias subsequentes somente quando necessário, além do eletrocardiograma realizado diariamente.

Infarto do miocárdio perioperatório foi diagnosticado na presença de valores de CKMB massa maior que cinco vezes o valor normal associado à presença de nova onda Q no eletrocardiograma ou pequena progressão da onda R nas derivações precordiais.

4.6.4 Acompanhamento Clínico Pós-Operatório

Após a alta hospitalar, os pacientes foram encaminhados ao ambulatório de pesquisa clínica do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade

de São Paulo (InCor) para seguimento clínico, com o objetivo de investigar a ocorrência de eventos como recidiva da angina, infarto agudo do miocárdio, necessidade de nova revascularização não programada, reoperação ou óbito. Todos os pacientes foram acompanhados com consulta ambulatorial nos seguintes momentos: 30 ± 7 dias (visita ao ambulatório), 180 ± 14 dias (visita ao ambulatório) e $1 \text{ ano} \pm 1 \text{ mês}$ (visita ao ambulatório).

4.7 Análise dos Dados

Este é um estudo clínico randomizado, com dois grupos, para avaliar a viabilidade e a segurança da RMH em comparação com uma estratégia convencional de CRM. Para este estudo piloto, um número amostral de 50 pacientes foi arbitrariamente selecionado, sem cálculo formal do tamanho da amostra.

A randomização foi realizada através de um sistema eletrônico instantâneo. Os dados estudados foram armazenados e gerenciados por meio do sistema *Research Electronic Data Capture (REDCap)*, uma segura nuvem de dados *on-line* hospedada pelo *North Carolina Translational and Clinical Science Institute*.

Os grupos foram comparados de acordo com o princípio de intenção de tratamento. As variáveis categóricas foram descritivamente apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o teste qui-quadrado, da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico. Os grupos foram comparados com teste t-Student (paramétrico) ou teste de Mann-Whitney (não paramétrico).

Um valor de probabilidade inferior a 0,05 foi considerado significativo. Foi utilizado o sistema IBM SPSS Statistics versão 18.

5 Resultados

5.1 Avaliação Pré-Operatória

Desde agosto de 2014, 50 pacientes com doença coronariana multiarterial, com indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio e que preenchiam todos os critérios de inclusão, foram selecionados e randomizados para CRM ou RMH. Todos os pacientes foram tratados conforme randomização, ocorrendo apenas um *cross over* entre os grupos (Paciente com angina instável randomizado para o grupo RMH, apresentou IAM e foi submetido à CRM convencional).

Comparando o grupo CRM com os pacientes do grupo RMH, não houve diferença estatística entre os grupos em relação a idade, índice de massa corpórea, *clearance* de creatinina, *diabetes mellitus*, hemoglobina glicada, uso de insulina e fração de ejeção. Porém, quase o dobro dos pacientes do grupo RMH tiveram infarto agudo do miocárdio prévio quando comparados ao grupo CRM (41,2% vs 25,0% respectivamente; $p=0,342$). Em ambos os grupos, o valor médio de hemoglobina glicada foi elevado, 6,15 (5,80 – 6,85) no grupo RMH e 6,20 (5,68 – 8,60) no grupo CRM. Dois pacientes do grupo RMH foram operados com angina instável e dois na fase aguda do infarto, enquanto no grupo CRM dois pacientes estavam na fase aguda do infarto e nenhum com angina instável (RMH 11,8% e CRM 12,5%; $p=0,997$). A totalidade dos pacientes tinham doença triarterial e 2(5,9%) pacientes no grupo RMH e 1(6,3%) no grupo CRM tinham lesão de tronco de coronária esquerda. Em ambos os grupos o predomínio dos pacientes foi do sexo masculino (RMH 79,4% e CRM 87,5%; $p=0,699$). As características demográficas dos dois grupos são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Dados demográficos dos grupos revascularização miocárdica híbrida e revascularização miocárdica convencional

| Características demográficas | RMH n=34 | CRM n=16 | P |
|--|-----------------------|-----------------------|-------|
| Sexo Masculino | 27 (79,4%) | 14(87,5%) | 0,699 |
| Idade (Anos) | 60,38 ± 7,97 | 59,94 ± 9,12 | 0,861 |
| IMC | 27,83 ± 3,22 | 27,70 ± 4,02 | 0,637 |
| Clarence de creatinina | 81,38 ± 22,82 | 83,44 ± 26,58 | 0,779 |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 13 (38,2%) | 8 (50,0%) | 0,432 |
| Hemoglobina glicada | 6,15 (5,80 – 6,85) | 6,20 (5,68 – 8,60) | 0,792 |
| <i>Diabetes mellitus</i> insulino-dependente | 2 (15,4%) | 2 (22,2%) | 0,342 |
| IAM prévio | 14 (41,2%) | 4 (25,0%) | 0,342 |
| Fração de ejeção do VE | 56,50 (45,00 – 68,00) | 60,50 (50,00 – 71,00) | 0,153 |
| Diagnóstico no momento do procedimento | | | 0,997 |
| DAC crônica | 30 (88,2%) | 14 (87,5%) | |
| Angina instável | 2 (5,9%) | 0 (0%) | |
| Infarto agudo do miocárdio | 2 (5,9%) | 2(12,5%) | |
| Extensão da DAC | | | |
| Doença triarterial | 34 (100%) | 16 (100%) | 1,000 |
| Lesão de TCE | 2 (5,9%) | 1 (6,3%) | 1,000 |

RMH: Revascularização miocárdica híbrida; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; IMC: Índice de massa corpórea; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; VE: Ventrículo esquerdo; DAC: Doença arterial coronariana; TCE: Tronco de coronária esquerda

5.2 Risco Cirúrgico

Com relação ao risco cirúrgico, não houve diferença entre os grupos em relação ao *EuroSCORE II* e o *STS risk of mortality*. Um ponto fundamental desse estudo, o que o diferencia dos artigos encontrados na literatura, é o *Syntax score*. No grupo RMH a mediana foi de 26,50 (24,00 – 32,00) e no grupo CRM o valor foi de 29,00 (26,00 – 32,00), muito superior aos valores já publicados, mostrando a gravidade, a extensão das lesões coronarianas e a característica inédita desse projeto (tabela 3).

Tabela 3. Risco cirúrgico dos grupos revascularização miocárdica híbrida e revascularização miocárdica convencional.

| Risco cirúrgico | RMH n=34 | CRM n=16 | P |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| <i>EuroSCORE II</i> | 0,94 (0,69 – 1,31) | 1,01 (0,87 – 1,24) | 0,417 |
| Risco de morte do STS | 0,50 (0,35 – 0,93) | 0,65 (0,42 – 0,84) | 0,489 |
| Risco de morbi-mortalidade do STS | 7,42 (6,24 – 9,96) | 8,85 (6,59 – 11,31) | 0,682 |
| <i>Syntax score</i> | 26,50 (24,00 – 32,00) | 29,00 (26,00 – 32,00) | 0,317 |

RMH: Revascularização híbrida do miocárdio; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; STS: Society of Thoracic Surgeon

Outra característica interessante é o uso do *Syntax score II*, o qual nos informa a mortalidade até 4 anos para cada procedimento e também nos auxilia na indicação de qual terapia seria mais adequada para cada indivíduo. Notamos, na comparação com os clássicos modelos de risco cirúrgico, que as taxas de mortalidade são maiores. Enquanto notamos mortalidades de 0,94 para a RMH e de 1,01 para a CRM calculadas pelo *EuroSCORE II*, o *Syntax score II* nos mostra uma mortalidade para a ICP de 7,0 no grupo RMH e de 8,3 no grupo CRM. O mesmo

ocorre quando olhamos a mortalidade da CRM, 3,9 no grupo RMH e de 6,0 no grupo CRM. Vale ressaltar que o *Syntax score II* não foi desenvolvido para a RMH, mas é uma ferramenta valiosa para decidir de qual tratamento poderá ser mais benéfico para nossos pacientes. Em nosso estudo, no grupo RMH a recomendação do tratamento através do *Syntax score II* foi de CRM ou ICP em 25 (73,0%) pacientes, para CRM em oito (23,5%) pacientes e apenas a um deles (3,4%) foi recomendada exclusivamente a ICP. No grupo CRM a recomendação de tratamento foi de CRM ou ICP em 11 (68,7%) pacientes, para CRM em 5 (31,2%) pacientes e nenhuma para ICP (Tabela 4).

Tabela 4. *Syntax score II* e recomendação de tratamento dos grupos revascularização miocárdica híbrida e revascularização miocárdica convencional.

| Risco cirúrgico | RMH n=34 | CRM n=16 | P |
|--|-----------------------|-----------------------|-------|
| ICP <i>Syntax score II</i> | 30,40 (25,10 – 35,75) | 32,40 (26,50 – 36,50) | 0,446 |
| Risco de morte da ICP <i>Syntax score II</i> | 7,00 (4,60 – 10,80) | 8,30 (5,20 – 11,30) | 0,471 |
| CRM <i>Syntax score II</i> | 23,20 (14,95 – 9,96) | 28,40 (13,40 – 33,80) | 0,860 |
| Risco de morte da CRM <i>Syntax score II</i> | 3,90 (2,00 – 9,30) | 6,00 (1,70 – 9,30) | 0,838 |
| Recomendação de tratamento | | | 0,564 |
| CRM ou ICP | 25 (73,0%) | 11 (68,7%) | |
| CRM | 8 (23,5%) | 5 (31,2%) | |
| ICP | 1 (3,4%) | 0 (0%) | |

RMH: Revascularização híbrida do miocárdio; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: Intervenção coronariana percutânea

5.3 Procedimento Cirúrgico

A ATIE foi utilizada em todos os pacientes, de ambos os grupos. Todos os pacientes do grupo de CRM realizaram a revascularização planejada, enquanto no grupo RMH 94,1% finalizaram a terapia planejada ($p = 1,000$). No grupo CRM, 14 pacientes (87,5%) receberam três ou mais enxertos e no grupo RMH, 28 pacientes (87,5%) tiveram duas ou mais artérias coronárias tratadas com *stents*, o que comprova, mais uma vez, a extensão da doença coronariana nos indivíduos desse estudo. Como era esperado, o tempo total de sala cirúrgica e de anestesia foi significativamente maior no maior no grupo de CRM ($p < 0,001$). Foi necessária a transfusão de concentrado de hemácias em quatro pacientes, dois em cada grupo, sem diferença estatística. Todos os pacientes do grupo CRM foram operados com o uso de circulação extracorpórea. (Tabela 5).

Tabela 5. Procedimento cirúrgico dos grupos revascularização miocárdica híbrida e revascularização miocárdica convencional.

| Variáveis intra-operatórias | RMH n=34 | CRM n=16 | P |
|---|------------------------|------------------------|--------|
| Número de vasos com enxertos cirúrgicos | | | <0,001 |
| 1 | 34 (100%) | 0 (0%) | |
| 2 | 0 (0%) | 2 (12,5%) | |
| 3 | 0 (0%) | 12 (75,0%) | |
| 4 | 0 (0%) | 2 (12,5%) | |
| Com CEC | 0 (0%) | 16 (100%) | <0,001 |
| Duração da anestesia | 03:30h (03:15 – 03:50) | 06:00h (05:20 – 06:00) | <0,001 |
| Duração da cirurgia | 02:00h (01:50 – 02:20) | 04:20h (04:00 – 04:45) | <0,001 |
| Transfusão sanguínea | 2 (5,9%) | 2 (12,5%) | 0,584 |
| Número de vasos com ICP | | | <0,001 |
| 1 | 4 (12,5%) | 0 (0%) | |
| 2 | 13 (40,6%) | 0 (0%) | |
| 3 | 13 (40,6%) | 0 (0%) | |
| 4 | 2 (6,3%) | 0 (0%) | |
| Procedimento planejado realizado | 32 (94,1%) | 16 (100%) | 1,000 |
| Crossover de tratamento | 1 (2,9%) | 0 (0%) | 1,000 |

RMH: Revascularização híbrida do miocárdio; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; CEC: Circulação extracorpórea; ICP: Intervenção coronariana percutânea

5.4 Pós-Operatório Intra-hospitalar

No grupo de RMH, dois pacientes sofreram IAM, um com IAM inferior nas primeiras horas após a chegada na UTI e submetido à ICP; o outro com IAM 24 horas após a randomização e submetido à CRM de urgência. No primeiro caso, o infarto foi caracterizado com elevação das enzimas cardíacas, acima de 4 vezes o valor basal, e alteração do eletrocardiograma com elevação do segmento ST em parede inferior. O paciente foi prontamente encaminhado ao laboratório de hemodinâmica, recebeu dose de ataque de clopidogrel e, em seguida, lhe foram

implantados três *stents* farmacológicos nas artérias não tratadas cirurgicamente. Foi observado também que o enxerto ATIE encontrava-se pérvio e sem alterações na anastomose com a IVA. Algumas horas após seu retorno a UTI, iniciou-se um quadro de sangramento através dos drenos pleural esquerdo e mediano, sendo necessária a revisão da hemostasia cirúrgica. Apesar dessas complicações, o paciente permaneceu estável hemodinamicamente durante todo o período e recebeu alta hospitalar em boas condições clínicas e sem alteração da função ventricular.

No segundo caso, o paciente apresentou supradesnivelamento do seguimento ST em parede anterior, nas primeiras 24 após a randomização. Encaminhado em caráter de urgência para a sala de operação, foi convertido (único *crossover* do estudo) para toracotomia total, realizada a CRM completa com anastomose da ATIE com a artéria IVA e duas pontes de safena, uma para a artéria marginal e outra para a artéria descendente posterior. O paciente foi desconectado da circulação extracorpórea com altas doses de drogas vasopressoras. Manteve-se instável na UTI, com choque cardiogênico refratário e, 26h após a intervenção cirúrgica, foi declarado seu óbito.

Dois pacientes do grupo RMH foram a óbito. O primeiro caso já foi descrito acima. Por intenção de tratamento foi mantido no grupo híbrido. No segundo caso o paciente foi admitido na UTI, sem alterações do eletrocardiograma, com baixas doses de drogas inotrópicas e vasopressoras e estável hemodinamicamente. A Fluxometria da ATIE, realizada ao final da cirurgia, mostrava bom fluxo e baixa resistência (Figura 7), comprovando a qualidade da anastomose da ATIE com a IVA.

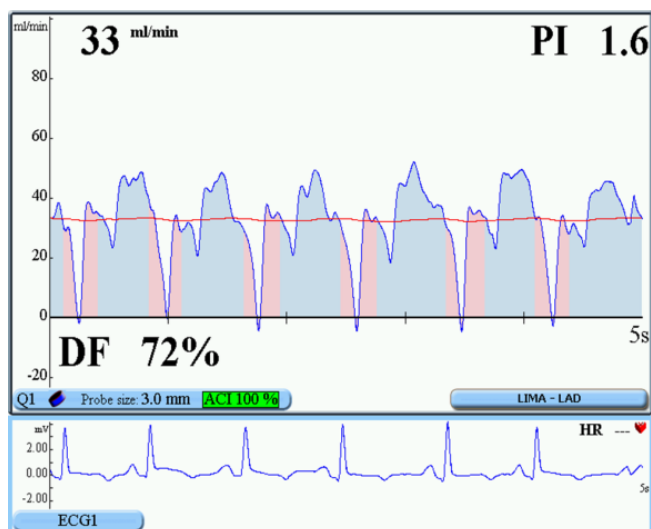


Figura 7. Fluxometria do enxerto ATIE – IVA; Fluxo: 33 ml/min; PI: Índice de pulsatilidade; DF: Fração diastólica.

Não ocorreram complicações no intra-operatório. Após 6 horas, com o paciente já acordado e consciente, foi realizada a extubação orotraqueal e iniciada a ventilação não invasiva de rotina. Alguns minutos depois, o paciente iniciou um quadro de queda rápida e progressiva da saturação de oxigênio, bradicardia e assistolia. As manobras de ressuscitação foram iniciadas imediatamente, porém sem sucesso.

Nenhum paciente desenvolveu insuficiência renal aguda com necessidade de diálise e também não foi encontrado nenhum caso de mediastinite. Os resultados do pós-operatório intra-hospitalar são mostrados na tabela 6.

Tabela 6. Eventos pós-operatório até 30 dias ou intra-hospitalares

| Variáveis intra-hospitalares | RMH n=34 | CRM n=16 | P |
|---|-------------|-------------|-------|
| Eventos cerebrais e cardiovasculares combinados | 3 (8,8%) | 0 (0%) | 0,541 |
| IAM | 2 (5,9%) | 0 (0%) | 1,000 |
| Nova revascularização | 0 (0%) | 0 (0%) | 1,000 |
| AVE | 0 (0%) | 0 (0%) | 1,000 |
| Óbito | 2 (5,9%) | 0 (0%) | 1,000 |

RMH: Revascularização híbrida do miocárdio; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVE: Acidente vascular encefálico

5.5 Seguimento de um ano

No seguimento de um ano apenas um paciente do grupo CRM necessitou de nova revascularização. Passados 6 meses da cirurgia, o paciente deu entrada no pronto-socorro do hospital com quadro de angina instável. Foi encaminhado ao laboratório de hemodinâmica e realizado o cateterismo cardíaco. Todas os enxertos estavam pérvios e foi encontrado um ramo diagonal com uma lesão ostial. Foi realizada angioplastia com colocação de *stent* com sucesso. O paciente permaneceu estável durante todo procedimento, recebeu alta hospitalar no 2º dia do pós-operatório e mantém-se assintomático até o momento (Tabela 7).

Tabela 7. Desfechos clínicos com um ano de seguimento

| Seguimento de 1 ano | RMH n=34 | CRM n=16 | P |
|---|---------------------|---------------------|----------|
| Eventos cerebrais e cardiovasculares combinados | 0 (0%) | 1 (6,25%) | 0,351 |
| IAM | 0 (0%) | 1 (6,25%) | 0,351 |
| Nova revascularização | 0 (0%) | 1 (6,25%) | 0,351 |
| AVE | 0 (0%) | 0 (0%) | 1,000 |
| Óbito | 0 (0%) | 0 (0%) | 1,000 |

RMH: Revascularização híbrida do miocárdio; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVE: Acidente vascular encefálico

Do total de 50 pacientes, dois do grupo RMH faleceram; entre os 48 indivíduos restantes do estudo, todos (100%) permanecem em seguimento clínico e comparecem em visitas periódicas no ambulatório, não sendo necessário o contato por telefone. Todos os dados estão armazenados na plataforma do *Red Cap*.

6 Discussão

O desenvolvimento de novas tecnologias possibilitou a busca por tratamentos cirúrgicos menos invasivos, com menor morbimortalidade e menores taxas de infecção.^(154,155) No presente estudo, pacientes com doença aterosclerótica coronariana multiarterial e *Syntax Score* >22 e com indicação para realizar a CRM foram randomizados para o grupo de RMH tendo bons resultados iniciais.

As últimas diretrizes publicadas pelas sociedades americana e europeia de cardiologia, reconheceram a RMH como uma alternativa viável à cirurgia de CRM em pacientes selecionados, classe II A, nível de evidência B pela diretriz americana e classe II B, nível de evidência C pela diretriz europeia.^(156,157)

A artéria IVA é uma coronária de grande importância para o coração, fornecendo nutrição para 50% a 60% da massa ventricular, valor duas vezes superior quando comparada com a nutrição fornecida pela artéria circunflexa ou artéria coronária direita. A anastomose da ATI com a artéria IVA mostrou-se mais efetiva em termos de sobrevida a longo prazo do que o tratamento da ICP com *stents*.^(118,158)

A RMH surgiu com a expectativa de unir as vantagens da cirurgia de revascularização do miocárdio, a qual leva ao aumento da sobrevida e diminuição do infarto agudo do miocárdio, quando utilizamos o enxerto de ATI para artéria IVA, com a utilização de novos *stents* farmacológicos, os quais apresentam resultados comparáveis com os enxertos de veia safena.^(118,121) Esses fatos, associados ao menor trauma da cirurgia minimamente invasiva, sem manipulação da artéria aorta, podem ser uma alternativa no tratamento da doença arterial coronariana, diminuindo o longo tempo de recuperação do paciente e também o AVE. Nessa série inicial

nenhum paciente apresentou AVE e apenas dois indivíduos do grupo RMH evoluíram com IAM pós-operatório.

Recentemente, Puskas et al. relataram, em um estudo multicêntrico observacional, não haver diferença significativa, nas taxas de eventos maiores (morte, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio) entre pacientes multiarteriais operados por RMH ou CRM. Foram observados 0,195% de IAM e 0,26% de AVE em 30 dias e após 12 meses 0,024% de IAM e 0,085% de AVE.⁽¹⁵⁸⁾

Apesar de toda expectativa sobre o tema, o crescimento da RMH tem acontecido de forma lenta e muito relacionada a pequenos grupos e experiências individuais. A falta de estudos prospectivos com um maior número de pacientes e a pouca cooperação entre cirurgiões e cardiologistas intervencionistas podem explicar em parte esse fato.

Na literatura experiência com a RMH é limitada: a maioria dos trabalhos publicados são retrospectivos podendo, no máximo, gerarem hipóteses. Em um período de 10 anos, os artigos encontrados somam, aproximadamente, 500 pacientes e refletem os resultados de séries com poucos indivíduos e de centros únicos.⁽¹⁵⁸⁾

Nosso trabalho é o início, fase piloto, de um projeto maior e multicêntrico, no qual diferentemente do encontrado na literatura, procuramos estudar os resultados da RMH, comparados com a CRM, em pacientes com *Syntax Score* alto, ou seja, pacientes cirúrgicos, com doença complexa e multiarterial. Não encontramos, na revisão bibliográfica, nenhum trabalho com as características descritas acima, o que mostra a importância e relevância do tema, além da natureza inédita do estudo. Gasior et al., em estudo semelhante ao nosso, randomizado CRM *versus* RMH

também mostrou bons resultados com o procedimento híbrido, entretanto vários pacientes tinham doença biarterial e o *Syntax Score* médio foi de 23.⁽¹⁵²⁾

Restam ainda muitas dúvidas sobre o melhor caminho a ser seguido no tratamento com a RMH. Excluindo os casos de síndromes coronarianas agudas, com elevação do segmento ST no eletrocardiograma, nas quais o tratamento imediato, quando possível, com ICP é a melhor opção, ainda não encontramos respostas, por exemplo, se é melhor realizar primeiro: a cirurgia, a angioplastia ou ambas em um mesmo momento.

Segundo Shen L et al.⁽¹⁵⁹⁾ e Garsion M et al.⁽¹⁵²⁾ a realização da RMH em um único estágio, mostrou-se uma técnica segura e eficaz quando comparada com a CRM, não havendo diferença na morbimortalidade dos pacientes.

Modrau JS et al.⁽¹⁶⁰⁾ e Choi HJ et al.⁽¹⁶¹⁾ demonstraram que ambas as técnicas estagiadas, seja ICP ou CRM primeiro, são seguras, tampouco encontrando diferenças estatísticas significativas de morbidade e mortalidade entre os grupos, quando comparados com a CRM.

Harskamp RE et al.⁽¹⁶²⁾ realizaram uma extensiva análise do banco de dados do *STS Database* nacional e também não encontraram diferenças entre as possíveis formas de implementação da RMH. De um total de 950 pacientes, a RMH foi realizada de maneira concomitante em 14,85% e estagiada em 85,15%. Importante ressaltar que, tanto na terapia concomitante quanto na terapia estagiada, a CRM foi realizada primeiro, seguida da ICP, em 66,8%.⁽¹⁶²⁾

No presente estudo, optamos por realizar primeiro a CRM e alguns dias depois a ICP. Alguns fatores nos motivaram a essa escolha. No início do projeto, dispúnhamos de uma sala híbrida, uma sala com os recursos tanto para a realização de cirurgias cardiovasculares e também com equipamentos do laboratório de

hemodinâmica. Sabemos também que o alto custo de uma sala híbrida, faz com que essa opção não seja disponível na maioria dos serviços de cirurgia cardiovascular do país, ficando difícil a reprodução desse projeto nacionalmente. Outro fator é a possibilidade, em realizando a angioplastia primeiro, do aumento do risco de sangramento, pela utilização da medicação antiplaquetária, fundamental para atingir melhores resultados com o uso dos *stents* ou o risco de trombose do *stent*, caso opte-se pela suspensão do anti-agregante antes da CRM.

Evidentemente o caminho adotado não é livre de preocupações. Enquanto acreditamos diminuir o risco de sangramento com a realização da cirurgia primeiro, aumentamos o tempo em que o paciente permanece com a revascularização incompleta. Durante nosso estudo, a maior parte dos eventos encontrados, inclusive os dois óbitos, ocorreu entre os dois estágios do tratamento, ou seja, na fase de espera entre a cirurgia e o tratamento com ICP. Apesar de não termos encontrado diferença estatística significativa, provavelmente pelo baixo número de pacientes, este é um sinal de alerta importante nesse tipo de terapia.

As vantagens nesse tipo de abordagem são a realização da cirurgia sem o efeito da DAP, com possível diminuição do risco de sangramento, a possibilidade de realização da angioplastia em horário flexível ao da cirurgia, facilitando a atuação do time multidisciplinar, e a opção de estudar a qualidade da anastomose da artéria torácica interna com a artéria interventricular anterior. Neste trabalho, como não teríamos estudo dessa anastomose no grupo controle, CRM, optamos por também não realizar no grupo RMH.

Importante destacar, que após a realização do *Syntax Score II*, encontramos apenas um paciente (2,0%) com recomendação de ICP, 36 dos indivíduos (72,0%)

tinham indicação tanto de ICP ou CRM e 13 (26,0%) com indicação de CRM, mais uma vez, comprovando a extensa doença desse grupo estudado.

Atualmente, uma grande preocupação com o incremento da tecnologia é o custo que esse desenvolvimento gera ao sistema pagador. Além do alto preço de uma sala híbrida, muitos trabalhos da literatura utilizam o sistema de robô para a realização da RMH. Por outro lado, apesar de um elevado custo inicial, estudos têm mostrado que o tempo de internação diminui significativamente conforme a equipe multiprofissional ganha experiência. Em um estudo recente, o grupo de London no Canadá, mostrou uma média de permanência hospitalar muito baixa, além de evitar a necessidade de internação na UTI.⁽¹⁶³⁾ Outro ponto importante é que, com a rápida recuperação, o paciente retoma suas atividades normais em um curto período de tempo. Esses fatores somados, em um longo prazo, podem compensar os investimentos iniciais.

Em nosso trabalho, não encontramos diferença no tempo de internação, porém, houve muitos casos de pacientes operados perto dos finais de semana e a intervenção percutânea acabava postergada para a outra semana. Apesar disso, não se aumentou o tempo de internação. Provavelmente, com um maior número de pacientes e desenvolvimento da equipe multiprofissional, a permanência hospitalar possa diminuir. Por outro lado, a realização a RMH estagiada, pode realmente não conseguir diminuir o período de internação como ocorre na RMH realizada em um mesmo momento.

No momento, apenas pacientes cuidadosamente selecionados são considerados candidatos para a RMH, como mostra uma análise recente de 198.622 pacientes tratados com CRM nos Estados Unidos entre 2011 e 2013, dos quais apenas 0,5% foram submetidos a RMH.⁽¹⁶⁴⁾

Com os estudos randomizados mais atuais e as grandes publicações observacionais, as quais comparam a ICP com *stents* farmacológicos *versus* a CRM, mostrando melhores resultados com a CRM, o cirurgião ganha confiança com a eficiência e o aumento de sobrevida proporcionados pela cirurgia e o cardiologista intervencionista encontra seus melhores resultados em artérias que não a IVA, comparáveis aos enxertos de veias safenas.⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁸⁾

Em 2002, uma pesquisa entre cirurgiões cardíacos nos Estados Unidos da América, revelou que apenas 10% deles eram a favor da RMH.⁽¹⁶⁹⁾ Mais recentemente, em 2015, segundo resultados de uma nova pesquisa, agora também englobando os cardiologistas, 75% dos entrevistados acreditam que a RMH deverá expandir nos próximos dez anos.⁽¹⁷⁰⁾ Soma-se a esses fatos acima descritos o interesse dos pacientes por cirurgias minimamente invasivas, encontramos uma excelente oportunidade para a expansão do tratamento híbrido. Entretanto, para que a RMH torne-se rotina, é essencial a realização de trabalhos prospectivos e multicêntricos para maior evidência científica.

7 Limitações e Perspectivas

O baixo número de pacientes da amostra não nos fornece precisão na análise e necessitamos de estudos multicêntricos randomizados para melhor compreensão dos resultados da RMH. A falta de experiência dos grupos com o novo método de tratamento e a dificuldade inicial na integração de todas as pessoas envolvidas é também uma limitação.

8 Conclusões

A análise do estudo demonstrou que a estratégia de revascularização pela técnica híbrida foi possível e segura em 94,1% dos casos, não sendo estatisticamente diferente do grupo controle, quanto à incidência de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias e um ano.

Todos os pacientes que apresentaram desfechos clínicos maiores estavam alocados no braço híbrido e os eventos ocorreram entre os dois estágios do procedimento, isto é, antes da ICP, e este pode ser um sinal de alerta importante para esse tipo de população estudada.

No seguimento de um ano, nenhum evento ocorreu no grupo híbrido. No entanto, devido ao baixo número de pacientes incluídos faz-se necessária a realização de um estudo multicêntrico para obtermos uma melhor evidência clínica.

9 Referências Bibliográficas

1. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al .Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377:1949-61.
2. Portal Brasil – [on line] Doenças cardiovasculares causam 30% das mortes no Brasil. (www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais).
3. Tatouli J, Buxton B, Fuller J. Patencies of 2127 arterial coronary conduits over 15 years. *Ann Thoracic Surg*. 2004;77:93-101.
4. Hayward P, Buxton B. Contemporary coronary graft patency: 5-year observational data from a randomized trial of conduits. *Ann Thoracic Surg*. 2007;84:795-9.
5. Harskamp RE, Walker PF, Alexander JH, Xian Y, Liberman HA, de Winter RJ, Clinical outcomes of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J*. 2014;168:471-8.
6. Swaminathan M, Morris RW, De Meyts DD, Podgoreanu MV, Jollis JG, Grocott HP, et al. Deterioration of regional wall motion immediately after coronary artery bypass graft surgery is associated with long-term major adverse cardiac events. *Anesthesiology*. 2007;107:739-45.
7. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical of percutaneous

- revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290-5.
8. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ, et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1008-15.
 9. Resano FG, Kapetanakis EI, Hill PC, Haile E, Corso PJ. Clinical outcomes of low-risk patients undergoing beating-heart surgery with or without pulmonary artery catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20:300-6.
 10. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:2020-5.
 11. Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, Nette AF, Wijeyesundera DN, Beattie WS, et al. Renal Dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2148-53.
 12. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:797-808.

13. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization. *Circulation*. 2012;125:2827-35.
14. Feit F, Brooks MM, Sopko G, Keller NM, Rosen A, Krone R, et al. Long-term clinical outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation registry: comparison with the randomized trial. BARI Investigators. *Circulation*. 2000;101:2795-802.
15. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121:2645-53.
16. 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.
17. Chakravarty T, Buch MH, Noaik H, White AJ, Doctor N, Schapira J, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol*. 2011;107:360-6.
18. Kim YH, Park DW, Kim WJ, Lee JY, Yun SC, Kang SJ, et al. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) score for

- prediction of outcomes after unprotected left main coronary revascularization. *J Am Cardiol Intv.* 2010;3:612-23.
19. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. late Thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;634:1519-21.
 20. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent Thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1020-9.
 21. Bonatti J, Schachner T, Bonaros N, Jonetzko P, Ohlinger A, Ruetzler E, et al. Simultaneous hybrid coronary revascularization using totally endoscopic left internal mammary artery bypass grafting and placement of rapamycin eluting stents in the same interventional session: The COMBINATION pilot study. *Cardiology.* 2008;110:92-5.
 22. Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, Maisano F. Hybrid coronary revascularization. promising, but yeat to take off. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:85-97.
 23. Cass Principal Investigators and Their Associates. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation.* 1983;68:939-50
 24. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996;335:217-25

25. BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1600-6.
26. Serruys P, Morice M, Kappetein A, 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.
27. Otsuka F, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Ann Cardiothorac Surg*. 2004;2:519-26.
28. Puskas J, Willians W, Mahoney E, Huber PR, Block PC, Duke PG, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA*. 2004;291:1841-9.
29. Sabik J, Lytle B, Blasckstone E, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:544-51.
30. Cho K, Jeong D, Kim K. Influence of vein graft use on postoperative 1-year results after off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:718-23.
31. Desai N, Naylor C, Kiss A, Cohen EA, Feder-Elituv R, Miwa S, et al. Impact of patient and target-vessel characteristics on arterial and venous bypass graft patency: insight a randomized trial. *Circulation*. 2007;32:718-23.
32. Kim K, Cho K, Jeong D. Midterm angiographic follow-up after off-pump coronary artery bypass: serial comparison using early 1-year, and 5-year postoperative angiogram. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:300-7.

33. Navarese E, Tandjung K, Cleessen B, Andreotti F, Kowalewski M, Kandzari DE, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6530.
34. Stone G, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:1903-13.
35. Carrie D, Bertland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R, et al. A multicenter randomized trial comparing amphilimus with placitaxel-eluting stents in de novo native coronary lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1371-6.
36. Stefanini GG, Serruys PW, Silber S, Khattab AA, van Geuns RJ, Richardt G, et al. The impact of patient and lesions complexity on clinical and angiographic outcomes after revascularization with zotarolimus and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial (a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stents with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2221-32.
37. Farcoq V, Serruys P, Zang Y, Mack M, Stähle E, Holmes DR, et al. Short-term and long-term clinical impact os stent thrombosis and graft occlusion in the SYNTAX Trial at 5-years: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2360-9.

38. Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. *Ann Surg.* 1910;52:83-95.
39. Carrel A. Ultimate results of aortic transplantations. *J Exp Med.* 1912;15:389-92.
40. Jonnesco T. Angine de poitrine guerie par la resection du sympathique cervicothoracique. *Bull Acad Med Paris.* 1920;84:93-102.
41. Sussman ML. The treatment of angina pectoris by paravertebral short wave radiation. *Am J Roentgenol.* 1930;24:163-8.
42. Blumgart HL, Levine SA, Berline DD. Congestive heart failure and angina pectoris. The therapeutic effect of thyroidectomy on patients without clinical and pathological evidence of thyroid toxicity. *Arch Intern Med.* 1933;51:866-77.
43. Beck CS. Development of new blood supply to heart by operation. *Ann Surg.* 1935;102:801-13.
44. O'Shaughnessy L. Experimental method of providing collateral circulation to the heart. *Br J Surg.* 1936;23:665-70.
45. McCallister FP, Leighninger D, Beck CS. Revascularization of the heart by grafts of systemic artery into coronary sinus. *JAMA.* 1938;137:436-432
46. Thompson SA. Development of cardio-pericardial adhesions following the use of talc. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1938;40:260-1.
47. Fauteux M, Palmer JH. Treatment of angina pectoris of atheromatus origin by ligation of great cardiac veins. *Can Med Assoc J.* 1941;45:295-9.
48. Fieschi D. Criteri anatomo-fisiologici per intervalo chirurgico lieve in malati di infarto and cuore e di angina. *Arch Ital Chir.* 1942;63:305-10.

49. Vineberg AM. Development of anastomosis between coronary vessels and transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J.* 1946;55:117-19.
50. Shumacher HB. A surgeon to remember: notes about Vladimir Demikhov. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:1196-98.
51. Murray G, Porcheron R, Hilario J, Roschlau W. Anastomosis of a systemic artery to the coronary. *Can Med Assoc J.* 1954;71:594-97.
52. Absolon KB, Aust JB, Varco RL, Lillehei CW. Surgical treatment of occlusive coronary artery disease by endarterectomy or anastomotic replacement. *Surg Gynec & Obst.* 1956;103:180-5.
53. Thal A, Perry JF, Miller FA, Wagensteen OH. Direct suture anastomosis of the coronary artery in the dog. *Surgery.* 1956;40:1023-29.
54. Julian OC, Lopez-belio M, Moorehead D, Lima A. Direct surgical procedures on the coronary arteries: experimental studies. *J Thorac Surg.* 1957;34:654-60.
55. Carter EL, Roth EJ. Direct non-suture coronary artery anastomosis in the dog. *Ann Surg.* 1958;148:212-8.
56. Bailey CP, May A, Lemmon WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *JAMA.* 1957;164:641-6.
57. Senning A. Strip-graft technique. *Acta Chir Scandinav.* 1959;118:81-5.
58. Senning A. Strip grafting in coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961;41:542-49.
59. Sones Jr FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1962;31:375-8.

60. Goetz RH, Robman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961;41:378-68.
61. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54:535-44.
62. Bailey CP, Hirose T. Successful internal mammary-coronary artery anastomosis using a "minivascular" suturing technic. *Int Surg.* 1968;49:416-27.
63. Dubost C, Blondeau P, Piwnica A, Weiss M, Lenfant C, Passelecq J, et al. Syphilitic coronary obstruction: Correction under artificial heart-lung and profound hypothermia. *Surgery.* 1960;48:540-7.
64. Effler DB, Groves LK, Somes FM, Shirey EK. Endarterectomy in the treatment of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1964;47:98-108.
65. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;58:178-85.
66. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1968;67:1505-6.
67. Green GE, Stertzer SH, Gordon RB, Tice DA. Anastomosis of the internal mammary artery to the distal left anterior descending coronary artery. *Circulation.* 1970;41:79-84.
68. Garret HE, Dennis EW, de Bakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven- Year Jollow-Up. *JAMA.* 1973;223:792-4.
69. Sabiston DC. The coronary circulation. *Hopkins Med. J.* 1974;134:314-29.

70. Favalaro RG, Effler DB, Groves LK, Sheldon WC, Sones FM Jr. Direct Myocardial revascularization by saphenous vein graft. Present operative technique and indications. *Ann Thorac Surg.* 1970;10:97-111.
71. Johnson WD, Flemma RJ, Lepley D. Direct coronary surgery utilizing multiple vein bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1970;9:436-44.
72. Morris JR GC, Howell JF, Crawford S, Reul GJ, Chapman DW, Beazley HL. The distal coronary bypass. *Ann Surg.* 1970;172:652-62.
73. Zerbini EJ, Sousa JEMR, Jatene A, Bittencourt D, Pillegi F, Campos Filho Cde M. Tratamento cirúrgico da insuficiência coronária. *Arq Bras Cardiol.* 1968;21:33-40.
74. Jatene AD, Paulista PP, Souza LCB. Tratamento cirúrgico da insuficiência coronária com ponte de safena. *Arq Bras Cardiol.* 1970;23:85-90.
75. Oliveira SA. Tese (Doutorado). São Paulo, 1972. Contribuição para o estudo da revascularização miocárdia. Anastomose aorto-coronária com ponte de veia safena.
76. Benetti FJ, Ballester C. Use of thoracoscopy and a minimal thoracotomy, in mammary-coronary bypass to left anterior descending artery, without extracorporeal circulation. Experience in 2 cases. *J Cardiovasc Surg.* 1995;36:159-61.
77. Benetti FJ, Ballester C, Sani G, Doonstra P, Grandjean J. Video assisted coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Surg.* 1995;10:620-5.

78. Robinson MC, Gross DR, Zeman W, Stedje-Larsen E. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: a new method using an anterior mediastinotomy. *J Cardiovasc Surg.* 1995;10:529-6.
79. Stanbridge R, Symons GV, Banwell PE. Minimal-access surgery for coronary artery revascularisation. (Letter). *Lancet.* 1996;346:837.
80. Subramanian VA, Sani G, Benetti FJ, Calafiore AM. Minimally invasive coronary bypass surgery: a multi-center report of preliminary clinical experience. *Circulation.* 1995;92:645.
81. Acuff TE, Landreneau RJ, Griffith BP, Mack MJ. Minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:135-7.
82. Arom KV, Emery RW, Nicoloff DM. Mini-sternotomy for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1271-2.
83. Calafiore AM, Angelini GD. Left anterior small thoracotomy (LAST) for coronary artery revascularisation. *Lancet.* 1996;347:263-4.
84. Cooley DA. Limited access myocardial revascularization. A preliminary report. *Tex Heart Inst J.* 1996;23:81-4.
85. Calafiore AM, Giammarco G, Teodori G, Bosco G, D'Annunzio E, Barsotti A, et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1658-65.
86. Schaff HV, Cable DG, Rihal CS, et al. Minimal thoracotomy for coronary artery bypass: Value of immediate postprocedure graft angiography. *Circulation.* 1996;94:1-51.

87. Alessandrini F, Gaudino M, Glieca F, Luciani N, Piancone FL, Zimarino M, et al. Lesions of the target vessel during minimally invasive myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:1349-53.
88. Alessandrini F, Luciani N, Marchetti C, Guadino M, Possati G. Early results with the minimally invasive thoracotomy for myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11:1081-5.
89. Pagni S, Qaqish NK, Senior DG, Spence PA. Anastomotic complications in minimally invasive coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:S64-7.
90. Teles CA, Aguiar LF, Petrizzo E, Ribeiro E, Silva LA, Buffolo E. Revascularização do miocárdio através de minitoracotomia esquerda. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68:113-16.
91. Kettering K, Dapunt O, Eichstaedt HC, et al. Early results after minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 1998;98:I-710.
92. Doty JR, Fonger JD, Salazar JD, Walinsky PL, Salomon NW. Early experience with minimally invasive direct coronary artery bypass grafting with the internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:873-80.
93. Borst C, Jansen EWL, Tulleken CAF, Gründeman PF, Mansvelt Beck HJ, van Dongen JW, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device (Octopus). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1356-64.

-
94. Jansen EWL, Grundeman PF, Borst C, Eefting F, Diephuis J, Nierich A, et al. Less invasive off-pump CABG using a suction device for immobilization: the octopus method. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:406-12.
 95. Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA. Improved method for direct coronary grafting without CPB via anterolateral small thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:567-9.
 96. Calafiore AM, Teodori G, Giammarco GD, Vitolla G, Contini M. Minimally invasive coronary artery surgery: The Last operation. *Semin Thoracic Cardiovasc Surg.* 1997;9:305-11.
 97. Holubkov R, Zenati M, Akin JJ, Erb L, Courcoulas A. MIDCAB characteristics and results: the Cardio Thoracic Systems (CTS) registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;14:S25-30.
 98. Tyras DH, Kaiser GC, Barner HB, Codd JE, Pennington DG, Willman VL. The rationale for operative therapy of symptomatic single-vessel coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:73-8.
 99. Cosgrove DM, Loop F, Sheldon WC. Results of myocardial revascularization: A 12-year experience. *Circulation.* 1982;65:II37-43.
 100. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW. Determinants of 10 year survival after primary myocardial revascularization. *Ann Surg.* 1985;202:480-90.
 101. Iqbal J, Serruys PW, Taggart DP. Optimal revascularization for complex coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:635-47.
 102. Loop FD. Coronary artery surgery: the end of the beginning. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;14:554-71.

-
103. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Borsh JA, Goormastic M, et al. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:657-62.
 104. Daily PO. Early and five-year results for coronary artery bypass grafting. A benchmark for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:67-77.
 105. Killen DA, Arnold M, Mcconahay DR, Wathanacharoen S, Reed WA. Fifteen-year results of coronary artery bypass for isolated left anterior descending coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 1989;47:595-9.
 106. Hennessy TG, Coddit MB, Donnelly S, Hartigan C, McCann HA, McCarthy C, et al. Long-term clinical outcome following coronary artery bypass grafting for isolated stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Eur Heart J.* 1998;19:447-57.
 107. McCarthy PM, Lytle BW, Loop FD, et al. The gold standard for isolated left anterior descending revascularization: Clássica internal thoracic artery bypass. *Circulation.* 1997; 96(Supl I):I681.
 108. Stevens JH, Burdon TA, Siegel LC, Peters WS, Pompili MF, St Goar FG, et al. Port-access coronary artery bypass with cardioplegic arrest: Acute and chronic canine studies. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:435-41.
 109. Shennib H. Evolving strategies in minimally invasive coronary artery surgery. *Int J Cardiol.* 1997;18:237-53.

110. Soulez G, Gagner M, Therasse E, Basile F, Prieto I, Pibarot P, et al. Catheter assisted totally thoracoscopic coronary artery bypass grafting: A feasibility Study. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:1036-40.
111. Mack MJ, Acuff TE, Casimir-ahn H, Lönn UJ, Jansen EW. Video-assisted coronary bypass grafting on the beating heart. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:S100-3.
112. Mack MJ, Acuff T, Osborne JA. Minimally invasive direct coronary artery bypass: technical considerations and instrumentation. *J Card Surg.* 1998;13:290-6.
113. Loulmet D, Carpentier A, Attellis N, Berrebi A, Cardon C, Ponzio O, et al. Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:4-10.
114. Reichenspurner H, Damiano RJ, Mack M, Boehm DH, Gulbins H, Detter C, et al. Use of the voice-controlled and computer-assisted surgical system zeus for endoscopic coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:11-6.
115. Oliveira SA, Lisboa LAF, Dallan LA, Rojas SO, Poli de Figueiredo LF. Minimally invasive single-vessel coronary artery bypass with the internal thoracic artery and early postoperative angiography: midterm results of a prospective study in 120 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:505-10.
116. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare metal satens:

- Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2496-2507.
117. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg.* 1968; 5:334-9.
118. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med.* 1986; 314:1-6.
119. Stamou S, Dangas G, Dullum M, Pfister AJ, Boyce SW, Bafi AS, et al. Beating heart surgery in octagenarians: perioperative outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1140-45.
120. Kappeten A, Feldman T, Mack M, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for treatment of left main and three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX Trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2125-34.
121. Mohr F, Morice M, Kappeten A, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized clinical SYNTAX Trial. *Lancet.* 2013;381:629-81
122. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, Bosco G, Calafiore AM. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularization. *Lancet.* 1996;347:757-8.
123. Simoons ML. Myocardial revascularization-bypass surgery or angioplasty? *N Engl J Med.* 1996;335:275-7.

124. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC, et al. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial: ATLANTIC Investigators. Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison. *Lancet*. 1999;354:885-90.
125. Allen KB, Dowling RD, DelRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA, et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:540-9.
126. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE, et al. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol*. 2003;91:785-9.
127. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. *Eur Heart J*. 2006;27:413-8.
128. Narasimhan S, Sirinivias V, De Rose J. Hybrid Coronary Revascularization: a review. *Cardiol Rev*. 2011;19:101-7.
129. Kon Z, Brown E, Tran R, Joshi A, Reicher B, Grant MC, et al. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:367-75

130. Bachinsky W, Abdelsalam M, Boga G, Kiljanek L, Mumtaz M, McCarty C. Comparative study of same sitting hybrid coronary artery revascularization versus off-pump coronary artery bypass in multivessel coronary artery disease. *J Interv Cardiol.* 2012;25:460-8.
131. Hills L, Smith P, Anderson J, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. ACC/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. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:123-210.
132. Byrne J, Leacche M, Vaughan D, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2008;1:459-68.
133. Halkos ME, Walker PF, Vassiliades TA, Douglas JS, Devireddy C, Guyton RA. Clinical and angiographic results after hybrid coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:484-90.
134. Halkos M, Vassiliades T, Douglas J, Morris DC, Rab ST, Liberman HA, et al. Hybrid coronary revascularization versus off pump coronary artery bypass grafting for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1695-701.
135. Bonatti J, Zimrin D, Lehr E, Vesely M, Kon ZN, Wehman B, et al. Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: perioperative outcomes and 5-year results. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1920-6.
136. Shen L, Hu S, Wang H, Xiong H, Zheng Z, Li L, et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease:

- 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2525-33.
137. Adams C, Burns D, Chu M, Jones PM, Shridar K, Teefy P, et al. Single-stage hybrid coronary revascularization with long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:438-43.
138. Kiali B, McClure R, Stewart P, Rayman R, Swinamer SA, Suematsu Y, et al. Simultaneous integrated coronary artery revascularization with long-term angiographic follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:702-8.
139. Reicher B, Poston RS, Mehra MR, Joshi A, Odonkor P, Kon Z, et al. Simultaneous “hybrid” percutaneous coronary intervention and minimally invasive surgical bypass grafting: feasibility, safety and clinical outcomes. *Am Heart J.* 2008;155:661-7.
140. Zao D, Leacche M, Balaguer J, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization: results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:232-41.
141. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:166-81.
142. Leacche M, Zhao D, Umakanthan R, Byrne JG. Do hybrid procedures have proven clinical utility and are they the wave of the future? Hybrid procedures

have no proven clinical utility and are not the wave of the future. *Circulation*. 2012;125:2504-10.

143. Harskamp R, Williams J, Halkos M, Lopes RD, Tijssen JG, Ferguson TB Jr, et al. Meta-analysis of minimally invasive coronary artery bypass versus drug-eluting stents for isolated left anterior descending coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:1837-42.
144. Repossini A, Tespili M, Sano A, Kotelnikov I, Moggi A, Di Bacco L, et al. Hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:288-93.
145. Holzhey D, Jacobs S, Mochalski M, Merk D, Walther T, Mohr FW, et al. Minimally invasive hybrid coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1856-60.
146. Rab S, Douglas J, Lyons E, Puskas JD, Bansal D, Halkos ME, et al. Hybrid coronary revascularization for the treatment of left main coronary stenosis: a feasibility study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:238-44.
147. Bonaros N, Schachner T, Wiedemann D, Weidinger F, Lehr E, Zimrin D, et al. Closed chest hybrid coronary revascularization for multivessel disease-current concepts and techniques from a two center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:783-7.
148. Leacche M, Byrne J, Solenkova N, Reagan B, Mohamed TI, Fredi JL, et al. Comparison of 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting surgery versus hybrid coronary revascularization stratified by Syntax and EuroSCORE. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:1004-12.

149. Shannon J, Colombo A, Alfieri O. Do hybrid procedures have proven clinical utility and are they the wave of the future? Hybrid procedures have proven clinical utility and are the wave of the future. *Circulation*. 2012;125:2492-503.
150. Fritzgibbon G, Burton J, Leach A. Coronary bypass graft fate: angiographic grading of 1400 consecutive grafts early after operation and 1132 after one year. *Circulation*. 1978;57:1070-4.
151. Vassiliades T, Kilgo P, Douglas J, Babaliaros VC, Block PC, Samady H, et al. Clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass: a prospective evaluation. *Innovations*. 2009;4:299-306.
152. Gasior M, Zembala MO2, Tajstra M, Filipiak K, Gierlotka M, Hrapkowicz T, Hawranek M, et al. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1277-83.
153. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93:879-88.
154. Gandaglia G, Glani KR, Sood A, Meyers JR, Sammon JD, Schmid M, et al. Effect of minimally invasive surgery on the risk for surgical site infections: results from the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) Database. *JAMA Surg*. 2014;149:1039-44.
155. Antoniou SA, Antoniou GA, Antoniou AI, Granderath FA. Past, Present and Future of minimally invasive abdominal surgery. *JSLs*. 2015;19:1-4.
156. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/ AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and

- management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60: e44-e164.
157. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31:2501-55.
158. Puskas JD, Halkos ME, DeRose JJ, Bagiella E, Miller MA, Overbey J, et al. Hybrid coronary revascularization for the treatment of multivessel coronary artery disease: a multicenter observational study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:356-65.
159. Liuzhong S, Shengshou H, Hadran W et al. One-Stop Hybrid Coronary Revascularization Versus Coronary Artery Bypass Grafting and Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2525-33.
160. Modrau IS, Holm NR, Maeng M, Botker HE, Christiansen EH, Kristensen SD, et al. Hybrid Coronary Revascularization Study Group. One-year clinical and angiographic results of hybrid coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:1181-6.
161. Choi HJ, Kang J, Song H, Kim DY, Choi KB. Comparison of coronary artery bypass graft-first and percutaneous coronary intervention-first approaches for 2-

- stage hybrid coronary revascularization. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;50:247-54.
162. Harskamp RE, Brennan JM, Xian Y, Halkos ME, Puskas JD, Thourani VH, et al. Practice patterns and clinical outcomes after hybrid coronary revascularization in the United States: an analysis from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *Circulation.* 2014;130:872–9 .
163. Tarola CL, Al-Amodi HA, Balasubramanian S, Fox SA, Harle CC, Iglesias I, et al. Ultrafast track robotic-assisted minimally invasive coronary artery surgical revascularization. *Innovations* 2017;12:346-50.
164. Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD. Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization. *Circulation.* 2017;136:1331-45.
165. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375–84.
166. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1204–12.
167. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final 1-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J.* 2014;35:2821–30.
168. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med.* 2012;366:1467–76.

169. D'Ancona G, Vassiliades TA, Boyd WD, Donias HW, Stahl KD, Karamanoukian H. Is hybrid coronary revascularization favored by cardiologists or cardiac surgeons? *Heart Surg Forum*. 2002;5:393–95.
170. Harskamp RE, Halkos ME, Xian Y, Szerlip MA, Poston RS, Mick SL, et al. A nationwide survey on perception, experience, and expectations of hybrid coronary revascularization among top-ranked US hospitals. *Am Heart J*. 2015;169:557–63.