

CIBELE LARROSA GARZILLO

**Evolução da função ventricular esquerda em  
pacientes portadores de coronariopatia crônica  
submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou  
angioplastia – Seguimento de 10 anos**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

**São Paulo**

**2012**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Garzillo, Cibele Larrosa

Evolução da função ventricular esquerda em pacientes portadores de coronariopatia crônica submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou angioplastia – Seguimento de 10 anos / Cibele Larrosa Garzillo. -- São Paulo, 2012.

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

Orientador: Whady Armino Hueb.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana 2.Função ventricular  
3.Revascularização miocárdica 4.Angioplastia 5.Tratamento clínico

USP/FM/DBD-078/12

## **Dedicatória**

Aos meus pais, Virginia e José Renato, meus maiores incentivadores, exemplos de honestidade e bondade, que me ajudaram em todas as etapas da minha vida.

Ao meu irmão Renato, por seu carinho e solidariedade.

Ao meu marido Fernando, companheiro de todos os momentos, por sua cumplicidade e tolerância, principalmente pela sua dedicação incondicional.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Prof. Dr. Whady Armindo Hueb, que admiro como modelo de profissionalismo, por seus ensinamentos, disponibilidade e paciência.

Aos médicos e amigos da equipe MASS: Paulo Cury Rezende, Rosa Maria Rahmi Garcia, Ricardo D' Oliveira Vieira e Eduardo Gomes Lima, pelo apoio e auxílio durante a realização deste projeto.

Às secretárias e amigas da equipe MASS: Eliana, Marcela e Laura, pela ajuda na tabulação dos dados.

Às enfermeiras e amigas da equipe MASS: Teryo, Priscyla, Myrthes e Ana, pela ajuda na orientação dos pacientes.

Ao Dr. Desidério Favarato, colega no departamento de Aterosclerose, pela disponibilidade e ensinamentos.

Ao Dr. Alexandre Costa Pereira, pela análise cuidadosa e de importância para conclusão final deste trabalho.

À Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui, pelas orientações em particular à análise dos dados ecocardiográficos, apresentados neste estudo.

À Profa. Dra. Neuza Helena Lopes, pelo incentivo no início deste projeto.

À Creusa Dal Bó, responsável pela análise estatística.

À Fátima Murad, pela correção ortográfica.

Aos **pacientes**, que em seus momentos de dor e sofrimento confiam sua vida aos profissionais da saúde, sendo o grande motivo da realização desse trabalho.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVO .....	7
3. MÉTODOS .....	9
3.1 Seleção de pacientes .....	10
3.2 Intervenções terapêuticas .....	12
3.3 Seguidamentos dos pacientes .....	14
3.4 Avaliação da função ventricular .....	15
3.5 Análise estatística .....	17
4. RESULTADOS .....	19
4.1 População selecionada.....	20
4.2 Dados clínicos .....	24
4.3 Avaliação da função ventricular .....	27
5. DISCUSSÃO .....	41
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	47
7. CONCLUSÃO .....	49
8. REFERÊNCIAS .....	51

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

DAC: doença arterial coronária

TCE: tronco da coronária esquerda

BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

BARI 2D: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes

MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II

CCS: Canadian Cardiovascular Society

IAM: infarto agudo do miocárdio

IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina

BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina

HMG-CoA redutase: hidroximetilglutaril-coenzima A redutase

ECG: eletrocardiograma

CK-MB: creatinofosfoquinase-MB

V: volume

D: diâmetro

VDF: volume diastólico final

VSF: volume sistólico final

ATC: angioplastia transluminal coronária

RM: cirurgia de revascularização miocárdica

TM: tratamento medicamentoso

DA prox.: artéria descendente anterior proximal

LDL: lipoproteína de baixa densidade

HDL: lipoproteína de alta densidade

TG: triglicérides

AVE: acidente vascular encefálico

DM: diabetes melito

CCP: circulação colateral presente

CCA: circulação colateral ausente

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	FEVE no início e após 10 anos, de acordo com tratamento recebido .....	28
<b>Figura 2 -</b>	Delta de decréscimo da FEVE de acordo com o tratamento .....	28
<b>Figura 3A -</b>	Evolução da FEVE em homens e mulheres.....	30
<b>Figura 3B -</b>	Delta de decréscimo FEVE em homens e mulheres .....	30
<b>Figura 3C -</b>	Evolução da FEVE de acordo com idade .....	31
<b>Figura 3D -</b>	Delta de decréscimo da FEVE de acordo com idade .....	31
<b>Figura 3E -</b>	Evolução da FEVE em diabéticos e não diabéticos .....	32
<b>Figura 3F -</b>	Delta de decréscimo da FEVE de acordo com presença ou ausência de diabetes .....	32
<b>Figura 4A -</b>	Evolução da FEVE e ocorrência de infarto .....	34
<b>Figura 4B -</b>	Delta de decréscimo de FEVE e ocorrência de infarto .....	34
<b>Figura 4C -</b>	Evolução da FEVE e ocorrência de angioplastia adicional .....	35
<b>Figura 4D -</b>	Delta de decréscimo de FEVE e ocorrência de angioplastia adicional .....	35
<b>Figura 4E -</b>	Evolução da FEVE e ocorrência de cirurgia de revascularização miocárdica adicional .....	36
<b>Figura 4F -</b>	Delta de decréscimo de FEVE e ocorrência de revascularização miocárdica adicional .....	36
<b>Figura 5A -</b>	Comportamento FEVE e padrão arterial .....	38
<b>Figura 5B -</b>	Delta de decréscimo de FEVE e padrão arterial .....	38
<b>Figura 5C -</b>	Evolução da FEVE e circulação colateral .....	39

<b>Figura 5D -</b>	Delta de decréscimo de FEVE e circulação colateral .....	39
<b>Figura 6 -</b>	Associação de variáveis com o desenvolvimento de disfunção ventricular (FEVE $\leq$ 45%) .....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Características basais dos pacientes com reavaliação ecocardiográfica no início do estudo .....	21
<b>Tabela 2 -</b>	Comparação das principais características basais e eventos cardiovasculares nos pacientes com e sem reavaliação ecocardiográfica .....	23
<b>Tabela 3 -</b>	Evolução do perfil lipídico .....	24
<b>Tabela 4 -</b>	Medicações utilizadas em cada grupo no 10 <sup>o</sup> ano de seguimento .....	25
<b>Tabela 5 -</b>	Angina e eventos cardiovasculares em 10 anos de seguimento .....	26
<b>Tabela 6 -</b>	Evolução FEVE de acordo com o tratamento recebido .....	27
<b>Tabela 7 -</b>	Análise da FEVE em subgrupos .....	29
<b>Tabela 8 -</b>	Comportamento da FEVE e eventos cardiovasculares .....	33
<b>Tabela 9 -</b>	Padrão arterial e evolução FEVE .....	37

**Garzillo, C.L. Evolução da função ventricular esquerda em pacientes portadores de coronariopatia crônica submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou angioplastia – Seguimento de 10 anos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.**

**INTRODUÇÃO:** Historicamente, os procedimentos de revascularização do miocárdio (cirúrgicos ou percutâneos) foram admitidos como opções terapêuticas efetivas para a proteção, em curto e médio prazo, do miocárdio isquêmico em pacientes portadores de doença arterial coronária. Todavia, não está estabelecido se tais procedimentos são essenciais para a preservação da função ventricular, nem se a ausência dos mesmos contribui para sua piora.

**OBJETIVOS:** Avaliar a evolução da fração de ejeção (FEVE) em pacientes portadores de doença multiarterial coronariana crônica estável, e com função ventricular esquerda preservada, dez anos após terem sido submetidos a três diferentes estratégias terapêuticas: revascularização cirúrgica do miocárdio (RM), angioplastia coronária percutânea (ATC) ou tratamento medicamentoso (TM) isoladamente (subestudo do MASS II).

**MÉTODOS:** Realizou-se o ecocardiograma transtorácico com doppler para avaliação da FEVE em pacientes portadores de DAC multiarterial estável no início do estudo e após dez anos das intervenções. O cálculo da FEVE foi realizado pelos métodos de Teichholz ou bidimensional.

**RESULTADOS:** Dos 611 pacientes integrantes do estudo MASS II, 422 pacientes estavam vivos ao término de 10,32 ( $\pm 1,43$ ) anos de seguimento; destes, 108 pacientes do grupo TM, 111 do RM e 131 do ATC realizaram reavaliação ecocardiográfica da função ventricular. As principais características demográficas, clínicas e angiográficas foram semelhantes nos 3 grupos, bem como a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM). A FEVE foi semelhante entre os grupos no início do estudo ( $0,61 \pm 0,07$ ,  $0,61 \pm 0,08$  e  $0,61 \pm 0,09$ , respectivamente, para os grupos ATC, RM e TM [ $p=0,675$ ]) e ao término do seguimento ( $0,56 \pm 0,11$ ,  $0,55 \pm 0,11$  e  $0,55 \pm 0,12$ , respectivamente, para os grupos ATC, RM e TM [ $p=0,675$ ]). Observou-se redução da função ventricular ( $p<0,001$ ) nos três grupos terapêuticos de forma semelhante ( $p=0,641$ ). Outras variáveis, como gênero, diabetes, idade, padrão arterial, necessidade de ATC ou RM adicionais, não influenciaram a evolução da FEVE. Porém, a ocorrência de IAM foi responsável por acentuada queda da FEVE (delta de decréscimo de  $18,29 \pm 21,22\%$  e  $6,63 \pm 18,91\%$  para pacientes com e sem IAM, respectivamente [ $p=0,001$ ]). Além disso, a presença de IAM prévio à randomização e IAM durante o seguimento foram associadas a desenvolvimento de disfunção ventricular, definida como FEVE  $\leq 45\%$ .

**CONCLUSÃO:** Pacientes do grupo clínico portadores de DAC multiarterial desprotegida pelas estratégias de revascularização não apresentaram prejuízo adicional na função ventricular em comparação ao observado nos grupos cirúrgico e angioplastia. Além disso, qualquer que tenha sido a estratégia terapêutica aplicada, a função ventricular permaneceu preservada na ausência de infarto agudo do miocárdio.

**Descritores:** doença de artéria coronariana, função ventricular, revascularização miocárdica, angioplastia, tratamento clínico.

**Garzillo, C.L. Evolution of Left Ventricular Ejection Fraction in patients with Stable Multivessel Coronary Disease Undergoing Medicine, Angioplasty or Surgery: 10-Year Follow-Up of the MASS II Trial [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012.**

**BACKGROUND:** Historically, myocardial revascularization procedures, either by coronary artery bypass graft (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI), are assumed as effective therapeutic options for the protection of the ischemic myocardium. However, it is not established if those procedures are responsible for left ventricular function preservation, or even if their absence may contribute for the deterioration of left ventricular ejection fraction (LVEF).

**OBJECTIVES:** to evaluate the evolution of LVEF in patients with chronic multivessel coronary heart disease and left ventricular function initially preserved, submitted to CABG, PCI or medical treatment (MT), after ten years of follow-up (MASS II substudy).

**METHODS:** Transthoracic echocardiography was performed in patients with multivessel coronary heart disease, participants of MASS II trial, previously to randomization for one of the three possible therapeutic strategies (CABG, PCI and MT), and after 10 years of follow-up. LVEF was measured by the biplane method (Simpson) or alternatively by the Teichholz method.

**RESULTS:** Of the 611 patients participants of MASS II trial, 422 were alive after a follow-up of 10.32 ( $\pm 1.43$ ) years. 350 had LVEF reassessed: 108 patients in MT group, 111 in CABG group and 131 in PCI group. Main baseline characteristics were similar among the three groups, including demographic, angiographic and laboratorial findings. The occurrence of acute myocardial infarction (AMI) was also similar among the 3 groups. There was no difference of LVEF either at the beginning ( $0.61 \pm 0.07$ ,  $0.61 \pm 0.08$  e  $0.61 \pm 0.09$  respectively for PCI, CABG and MT,  $p=0.675$ ) and the end of follow up ( $0.56 \pm 0.11$ ,  $0.55 \pm 0.11$  e  $0.55 \pm 0.12$  respectively for PCI, CABG and MT groups,  $p=0.675$ ). However, there was a slight, but significant reduction ( $P<0.001$ ) of LVEF, similar on the three therapeutic groups ( $p=0.641$ ). The impact of other variables over LVEF evolution, such as gender, age, diabetes, arterial pattern (including, left anterior descending coronary artery commitment) and additional revascularization, were also analyzed, with no influence on the evolution of LVEF. However, the presence of previous AMI (OR 2.50, 95% CI 1.40-4.45;  $p=0.0007$ ) and the occurrence of AMI during follow up (OR 2.73, 95% IC 1.25-5.92;  $p=0.005$ ) were associated with an increased risk of developing LVEF  $\leq 45\%$ . Also, AMI during follow-up was responsible for a greater reduction of LVEF (reduction delta of  $18.29 \pm 21.22\%$  and  $6.63 \pm 18.91\%$ , respectively for patients with and without AMI during follow-up,  $p=0.001$ ).

**CONCLUSION:** Compared with PCI or CABG, the Medical group, with unprotected coronary disease by mechanical revascularization, showed no differences in left ventricular function after 10 years of follow-up. Moreover, regardless of therapeutic strategy applied, ventricular function remained preserved without AMI.

**Descriptors:** coronary artery disease, ventricular function, myocardial revascularization, angioplasty, medical therapy.

O envelhecimento de indivíduos saudáveis está associado a modificações estruturais e funcionais em diversos órgãos e sistemas <sup>1</sup>. Esse processo é conhecido como senescência.

Quando considerado especificamente o sistema cardiovascular, entre as várias alterações do miocárdio que ocorrem com o envelhecimento, destacam-se o acúmulo de gordura intersticial, a fibrose intersticial (por aumento das fibras colágenas e elásticas), o depósito de lipofuscina nas miofibrilas (denominado atrofia fosca quando esse acúmulo é acentuado, associado eventualmente a atrofia miocárdica), a degeneração basófila (acúmulo de grânulos basófilos no citoplasma de miofibrilas, possivelmente resultante de subproduto do metabolismo anômalo de glicogênio), a hipertrofia ventricular esquerda (associada à alteração na resistência arterial periférica), a amiloidose senil (comprometendo apenas os átrios, ou estes associados aos ventrículos) e calcificações <sup>2</sup>. Várias dessas alterações são responsáveis pela disfunção diastólica do ventrículo do idoso.

Estudos sobre a evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com o envelhecimento em indivíduos saudáveis mostram resultados controversos. Alguns autores relatam que a fração de ejeção ao repouso persiste preservada, apesar do envelhecimento do coração <sup>3,4,5</sup>. Vários mecanismos adaptativos, como hipertrofia de miócitos (apesar da sua redução em número), manutenção do volume diastólico final (alteração da dinâmica diastólica, com maior importância para a contração atrial) e maior utilização do mecanismo de Frank Starling, seriam responsáveis pela manutenção do volume sistólico no repouso.

Outros estudos, no entanto, não confirmam essa estabilidade da fração de ejeção com o envelhecimento. Stefanidis e colaboradores <sup>6</sup> avaliaram parâmetros ecocardiográficos em 160 indivíduos diabéticos e 110 não-diabéticos, todos sem coronariopatia (descartada pela realização de teste ergométrico ou ecocardiograma com estresse farmacológico), de diferentes faixas etárias. Encontraram uma redução progressiva da FEVE em diabéticos e não-diabéticos (neste último grupo, sem significância estatística, possivelmente em decorrência do pequeno tamanho da amostra). Todavia, Cheng e colaboradores <sup>7</sup>, utilizando ressonância nuclear magnética para avaliação da performance ventricular em pacientes sem histórico de doença cardiovascular, descrevem um aumento paradoxal da FEVE associado ao aumento da idade.

No caso de pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC) crônica, não é conhecida a evolução da fração de ejeção em longo prazo. O estabelecimento dessa evolução é relevante, uma vez que análises univariadas e multivariadas, originadas de vários estudos multicêntricos, identificam a função ventricular como o mais importante preditor de sobrevida em longo prazo nessa população, independentemente do número de artérias comprometidas ou do grau de estenose arterial <sup>8-9</sup>.

O segundo fator em importância para o prognóstico da DAC é a distribuição e gravidade das estenoses coronarianas. O comprometimento do tronco da coronária esquerda (TCE), triarterial e proximal da artéria descendente anterior confere pior evolução e aumenta o risco de eventos isquêmicos <sup>10</sup>.

Pacientes com DAC podem apresentar função ventricular esquerda global preservada em repouso, inclusive aqueles acometidos por infarto do

miocárdio progressivo. Porém, essa função pode estar deprimida durante um esforço físico. Já a diminuição da função ventricular esquerda pode significar lesão miocárdica irreversível, causada por uma cicatriz de infarto progressivo, ou estado de hipoperfusão crônica, conhecido como miocárdio hibernante <sup>11-13</sup>.

Conceitualmente, o miocárdio hibernante é uma situação em que os miócitos diminuem o consumo de oxigênio para se adaptar à redução de oferta, preservando a viabilidade miocárdica, mas com perda da função contrátil. Trata-se, portanto, de um mecanismo adaptativo e protetor. O tempo de recuperação da função ventricular após o restabelecimento do fluxo coronariano, por cirurgia ou angioplastia, será tanto mais longo quanto maior for a duração da isquemia prévia, podendo variar de dias a meses <sup>11-13</sup>.

Há estudos que sugerem uma relação entre a disfunção diastólica e a presença de DAC <sup>14</sup>; porém, faltam estudos prospectivos que demonstrem tal associação de forma inequívoca <sup>15</sup>.

Assim, estabelecido que eventos coronarianos podem ser responsáveis pela deterioração da função ventricular, por vezes acompanhados de dilatação e remodelamento do ventrículo, admite-se que uma série de eventos, mediados, em grande parte, pela ativação do sistema neuro-humoral, tem importante papel nesse processo. A estimulação neuro-humoral crônica, associada ao comprometimento do crescimento de miócitos e tecido conjuntivo intersticial, bem como da utilização energética pelo miocárdio e da regulação de receptores, podem levar a efeitos tóxicos ao miocárdio e, conseqüentemente, a um quadro de disfunção ventricular esquerda <sup>16</sup>.

Em pacientes com DAC multiarterial e disfunção ventricular, está estabelecido que eles teriam melhor prognóstico quando submetidos a

revascularização miocárdica, preferencialmente por técnica cirúrgica <sup>17-20</sup>. É bem conhecida a melhora de função ventricular sistólica após procedimentos de revascularização miocárdica nesse grupo de pacientes, desde que exista viabilidade miocárdica <sup>21</sup>.

Todavia, pouco se sabe sobre a evolução da função ventricular sistólica, (inicialmente preservada) em pacientes portadores de DAC submetidos a diferentes estratégias terapêuticas. Não se estabeleceu ainda se os procedimentos de revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) são essenciais para a proteção do miocárdio isquêmico a longo prazo, ou se a falta deles seria prejudicial à função ventricular nesse grupo de pacientes. Assim, uma vez que a FEVE é o principal fator prognóstico nesse grupo de pacientes, o reconhecimento de tratamentos que possam contribuir com a preservação da função ventricular em pacientes com DAC é relevante.

Estudos de longo prazo objetivando avaliar a evolução da função ventricular, inicialmente preservada em portadores de DAC submetidos a diferentes tipos de tratamento, são escassos na literatura. Essa escassez justifica-se pela não consideração da função ventricular como objetivo primário ou secundário da maioria dos estudos. Em geral, o interesse é direcionado aos principais eventos na evolução da doença coronariana (morte, infarto, angina refratária ou necessidade de revascularização). Nota-se ainda a dificuldade de reconhecer a deterioração da função ventricular na ausência de eventos coronarianos agudos, visto que, muitas vezes, a disfunção é assintomática.

Uma subanálise do estudo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* – BARI identificou similaridade da fração de ejeção em pacientes coronarianos multiarteriais submetidos a revascularização cirúrgica ou a

angioplastia <sup>22</sup> , cinco anos após a intervenção <sup>23</sup> . O estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) pretende, em uma de suas subanálises, avaliar o impacto dos diferentes tratamentos empregados sobre a função ventricular em diabéticos portadores de DAC <sup>24</sup> .

O presente estudo avalia a evolução da fração de ejeção em pacientes portadores de doença multiarterial coronária crônica estável, e com função ventricular esquerda preservada, dez anos após terem sido submetidos a três diferentes estratégias terapêuticas: revascularização cirúrgica do miocárdio, angioplastia coronária percutânea ou tratamento medicamentoso isoladamente.

### 3.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes selecionados para compor a amostra desse estudo fazem parte do projeto *Medicine, Angioplasty, or Surgery Study – MASS II*. O racional, o propósito, o modelo do estudo e os métodos de investigação foram publicados previamente <sup>25</sup>.

Pacientes portadores de doença multiarterial coronária crônica estável, e com função ventricular esquerda preservada, foram randomicamente submetidos a tratamento clínico, cirúrgico e angioplastia. O objetivo primário do estudo era comparar a evolução dos três grupos quanto ao desfecho primário composto (infarto do miocárdio com surgimento de novas ondas Q, mortalidade total e angina refratária que necessitasse de revascularização). Os desfechos secundários foram a prevalência de sintomas anginosos e isquemia miocárdica esforço induzida <sup>25</sup>.

Para inclusão neste estudo, foram considerados pacientes com DAC multiarterial, com obstrução luminal proximal maior que 70%, diagnosticado visualmente pela cinecoronariografia, e com função ventricular preservada. A isquemia miocárdica foi documentada por teste ergométrico ou com sintomatologia considerada típica (graduada pela Canadian Cardiovascular Society - CCS) <sup>25</sup>.

Os critérios para não inclusão fundamentaram-se na presença de angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM), aneurisma ventricular que requeresse intervenção cirúrgica, disfunção ventricular com fração de ejeção < 45% e intervenções percutâneas ou cirúrgicas prévias. Não foram incluídos

pacientes com cardiopatias congênitas, doença valvar, miocardiopatia ou impossibilidade de cooperar com o protocolo de estudo e com acompanhamento ambulatorial. Não foram incluídos, igualmente, pacientes com presença de estenose de 50% ou mais no tronco da artéria coronária esquerda, gravidez suspeitada ou planejada, ou ainda com qualquer condição que contraindicasse os tratamentos percutâneos e cirúrgicos.

Os pacientes foram incluídos no estudo após avaliação dos médicos: clínico, cirurgião e hemodinamicista e a constatação da factibilidade das três opções terapêuticas propostas. Depois de assinarem o termo de consentimento para o estudo, foram encaminhados de maneira randômica para os tratamentos clínico, cirúrgico ou angioplastia.

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o número 946/94/11. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os termos da Declaração de Helsinque.

### **3.2. INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS**

Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos a um completo regime terapêutico, com ampla utilização de: nitratos, aspirina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) ou uma combinação destes fármacos, a menos que contraindicados. Prescreveram-se ainda inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, além da recomendação de dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos. Insulina e hipoglicemiantes orais foram prescritos para o melhor controle do diabetes. Todos os medicamentos foram prescritos para os três grupos terapêuticos e oferecidos aos pacientes, sem ônus, no Instituto do Coração.

Para os pacientes encaminhados para o tratamento percutâneo, o procedimento foi disponibilizado três semanas depois de assinado o termo de consentimento. Os recursos utilizados para terapêutica através de catéter incluíam Stents, laser, aterectomia direcional e balão. A angioplastia foi realizada de acordo com protocolo padronizado<sup>26</sup>. Nesse grupo de pacientes, não foram usados inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa, e o procedimento percutâneo foi considerado bem sucedido quando a estenose residual foi reduzida a <30% do diâmetro luminal e fluxo TIMI-3.

Para pacientes encaminhados para a revascularização cirúrgica, o procedimento foi disponibilizado quatro semanas depois de assinado o termo de consentimento. Alcançou-se revascularização completa, quando

tecnicamente factível, com o uso dos múltiplos recursos: veia safena, artérias mamárias, artéria radial ou gastroepiplóicas. A técnica cirúrgica foi utilizada de acordo com o procedimento padronizado <sup>27</sup>. O procedimento incluiu também cardioplegia. Não foi utilizada técnica cirúrgica sem circulação extracorpórea. Recomendou-se ainda aos cirurgiões a revascularização das artérias possíveis.

### **3.3. SEGUIMENTO DOS PACIENTES**

Fatores adversos, bem como eventos clínicos, foram considerados a partir da data da assinatura do termo de consentimento. Os pacientes tiveram seguimento clínico ambulatorial trimestral no primeiro ano e semestral nos anos subsequentes. Todos os pacientes, a menos que contraindicado, foram submetidos ao teste de esforço de acordo com o Protocolo de Bruce, no início do estudo e uma vez ao ano, até o 5<sup>o</sup> ano de seguimento. Depois disso, a indicação da realização do teste ergométrico dependeu de manifestações clínicas do paciente. Considerou-se positivo o surgimento de sintomas anginosos ou de depressão do segmento ST no registro de eletrocardiograma (1mm para homens e 2mm para mulheres). Exames laboratoriais de rotina foram feitos a cada seis meses durante todo o seguimento, bem como o eletrocardiograma (ECG) de repouso. Ecocardiograma transtorácico foi realizado no início do seguimento, antes da randomização.

Sintomas anginosos foram graduados, de acordo com a gravidade, pela Canadian Cardiovascular Society em I a IV <sup>28</sup>. A angina foi considerada instável somente quando os pacientes recebiam dose plena de medicamentos anti-isquêmicos sem resposta efetiva.

Infarto do miocárdio foi considerado presente na observância de novas ondas Q em pelo menos duas derivações contíguas do ECG, ou em face de dor torácica anginosa (ou sintoma sugestivo de equivalente isquêmico) associada ao aumento do nível sérico do marcador de necrose miocárdica CK-MB três vezes acima do valor normal de referência.

### 3.4. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR

A função ventricular foi avaliada no início e após 10 anos de seguimento através do ecocardiograma transtorácico com doppler. Foram considerados para esta avaliação os pacientes que estavam vivos e que realizaram ecocardiograma até 28 de fevereiro de 2011.

No início do estudo, o cálculo da fração de ejeção foi realizado pelo método cúbico (na ausência de alterações segmentares) ou pelo método bidimensional (quando presentes alterações segmentares).

O cálculo da fração de ejeção após 10 anos de seguimento foi realizado pelo método de Teichholz ou bidimensional (na ausência de alterações segmentares), e pelo método bidimensional (na presença de alterações segmentares).

Uma vez que a referência da normalidade para a fração de ejeção (FEVE) depende do método utilizado para sua aferição <sup>29</sup> (cúbico: superior a 0,65; Teichholz e bidimensional: superior a 0,55), foi necessário converter as medidas de FEVE calculadas pelo método cúbico (no início do seguimento) para o método de Teichholz <sup>30</sup>. Assim, todas as medidas da FEVE, no início do estudo, obtidas pelo método de medidas cúbicas, foram recalculadas pelo método de Teichholz. Para tal, foi necessária a conversão dos diâmetros sistólico e diastólico em seus respectivos volumes e, em seguida, a aplicação da fórmula do cálculo da FEVE, conforme o esquema abaixo <sup>30</sup>:

$$V \text{ (mL)} = \frac{7 \times D^3}{2,4 + D}$$

em que: V = volume; D = diâmetro.

A partir dos valores de volume diastólico e sistólico, a fração de ejeção foi calculada pelo método de Teichholz:

$$FEVE = \frac{VDF - VSF}{VDF}$$

VDF

em que: VDF = volume diastólico final; VSF = volume sistólico final.

### 3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

A comparação entre médias de dois grupos foi feita pelo teste t de Student<sup>31</sup>. Quando a suposição de normalidade foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney<sup>31</sup>.

Para a comparação de médias de três ou mais grupos, recorreu-se à Análise de Variância a um fator com comparações múltiplas baseadas no teste de Bonferroni<sup>31</sup>. Quando a suposição de normalidade foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas baseadas no teste de Dunn<sup>31</sup>.

A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi feita pelo teste qui-quadrado<sup>31</sup> ou, quando ocorreram frequências esperadas menores de 5, pelo teste exato de Fisher<sup>31</sup>.

Para avaliar o comportamento dos grupos ao longo das avaliações (inicial e 10 anos), foi utilizada a Análise de Variância com medidas repetidas<sup>32</sup>.

Foi feita ainda uma análise adicional exploratória para identificar variáveis associadas ao desenvolvimento de disfunção ventricular, definida como fração de ejeção inferior ou igual a 45%.

O nível de significância adotado para os testes foi de 5.

Todas as análises foram feitas seguindo o princípio da “intenção de tratar”.

Os cálculos foram realizados empregando como suporte o *software* SPSS 15.0 para Windows.

#### **4.1. POPULAÇÃO SELECIONADA**

Um universo de 2.077 pacientes portadores de DAC multiarterial era passível de ser tratado pelas três opções terapêuticas propostas e foram convocados. Desses pacientes elegíveis, 1.466 se recusaram a participar do estudo. Os restantes 611 pacientes foram randomizados para uma das três terapêuticas: 205 para a angioplastia (ATC), 203 para a cirurgia (RM) e 203 para o tratamento clínico (TM).

Após seguimento médio de 10,32 ( $\pm$  1,43) anos, 422 pacientes estavam vivos e 350 realizaram a reavaliação ecocardiográfica da função ventricular: 108 no grupo clínico, 111 no grupo cirúrgico e 131 no grupo angioplastia. Outros 72 pacientes não repetiram o ecocardiograma por motivos diversos, como distância geográfica do local de realização do exame, existência de doença severa não cardíaca (alguns institucionalizados) ou recusa a se submeter ao exame.

A média de idade dos pacientes randomizados era de 58,42 anos no grupo angioplastia, 58,10 anos no grupo cirúrgico e 57,87 anos no grupo clínico. A prevalência de diabetes e hipertensão, bem como o perfil lipídico, a presença de infarto do miocárdio prévio e o padrão arterial eram semelhantes entre os grupos. Todavia, o grupo clínico apresentava menor frequência de sintomas anginosos (graduados pela Canadian Cardiovascular Association) em comparação com os outros dois grupos. Quanto ao histórico de tabagismo, a prevalência era superior no grupo angioplastia. As principais características demográficas, clínicas, laboratoriais e angiográficas, de acordo com a estratégia terapêutica adotada, estão sumarizadas na Tabela 1.

**Tabela 1 - Características basais dos pacientes com reavaliação ecocardiográfica no início do estudo**

	<b>ATC</b> <b>(N=131)</b>	<b>RM</b> <b>(N=111)</b>	<b>TM</b> <b>(N=108)</b>	<b>p</b>
<b>Perfil Demográfico</b>				
Idade (anos)	58,42±9,04	58,10±7,68	57,87±8,76	0,886
Idade ≥ 65 anos (%)	30,53	22,52	25	0,346
Sexo Masculino (%)	63,36	68,47	70,37	0,485
Tabagista atual ou prévio (%)	57,25	49,55	49,08	0,038
<b>História Clínica</b>				
Infarto prévio (%)	50,38	43,24	37,96	0,152
Hipertensão (%)	58,78	57,66	49,07	0,275
Diabetes (%)	24,43	36,04	34,26	0,106
Presença Angina (%)	92,37	89,19	80,56	0,018
<b>Perfil Laboratorial</b>				
Colesterol total (mg/dL)	229,66±49,42	216,42±44,35	222,07±41,02	0,485
LDL colesterol (mg/dL)	153,25±44,56	146,49±41,48	147,69±34,16	0,521
HDL colesterol (mg/dL)	37,22±10,02	36,95±9,65	37,38±8,73	0,213
Triglicérides (mg/dL)	195,42±98,97	174,29±80,14	190,82±102,52	0,082
<b>Isquemia esforço induzida (%)</b>	<b>55,83</b>	<b>53,46</b>	<b>49,49</b>	<b>0,59</b>
<b>Dados Angiográficos</b>				
Biarterial (%)	41,98	43,24	45,37	0,870
Triarterial (%)	58,02	56,76	54,63	0,870
Biarterial com DA prox. (%)	78,18	77,08	85,71	0,579
Presença Circulação Colateral (%)	38,58	42,57	43,30	0,736

ATC: angioplastia transluminal coronária; RM: cirurgia de revascularização miocárdica; TM: tratamento medicamentoso; p= nível estatístico de significância; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; DA prox.= artéria descendente anterior proximal.

Para os pacientes que não tiveram a função ventricular reavaliada (17,06% do total de 422 pacientes vivos ao término de 10,32 anos de seguimento), optamos por comparar suas principais características basais (demográficas, clínicas, laboratoriais e angiográficas) e a ocorrência de eventos cardiovasculares com os mesmos parâmetros daqueles que se submeteram à reavaliação (350 pacientes). Todas as variáveis analisadas tinham prevalência semelhante nos dois grupos, com exceção da presença de diabetes, mais frequente nos pacientes que não realizaram o ecocardiograma (tabela 2).

**Tabela 2 - Comparação das principais características basais e eventos cardiovasculares nos pacientes com e sem reavaliação ecocardiográfica**

Variável	FEVE	FEVE	p
	disponível (N=350)	não-disponível (N=72)	
Sexo masculino (%)	67,4	73,6	0,374
Idade (anos)	58 ± 9	60 ± 9	0,073
Hipertensão (%)	55,14	65,3	0,146
Diabetes (%)	31,4	47,2	0,013
Infarto prévio (%)	44,28	37,5	0,353
Tabagista atual ou prévio (%)	35,14	31,9	0,701
Biarterial (%)	42,85	47,2	0,532
Triarterial (%)	57,14	52,8	
Biarterial com DAP (%)	90	86	0,445
Colesterol total (mg/dL)	223,12 ± 44,85	225,83 ± 54,91	0,649
LDL colesterol (mg/dL)	148,10 ± 39,83	150,81 ± 44,85	0,630
HDL colesterol (mg/dL)	37,12 ± 8,89	37,12 ± 10,05	0,828
Triglicérides (mg/dL)	187,93 ± 98,99	196,83 ± 129,93	0,554
Randomizado ATC (%)	37,42	29,2	0,278
Randomizado RM (%)	31,42	40,3	
Randomizado TM (%)	31,14	30,6	
Novo infarto (%)	12,28	6,94	0,193
ATC adicional (%)	15,71	8,33	0,104
RM adicional (%)	13,71	8,33	0,213

ATC: angioplastia transluminal coronária; RM: cirurgia de revascularização miocárdica; TM: tratamento medicamentoso; p= nível estatístico de significância; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; DAP= artéria descendente anterior proximal, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## 4.2. DADOS CLÍNICOS

A análise do perfil lipídico no início e após 10 anos de seguimento identificou semelhança no comportamento entre os grupos quanto a redução do LDL colesterol ( $p=0,521$ ), elevação dos níveis de HDL colesterol ( $p=0,213$ ) e redução dos níveis de triglicérides ( $p=0,082$ ). A evolução do perfil lipídico é apresentada na tabela 3.

**Tabela 3 - Evolução do perfil lipídico**

	<b>ATC</b>	<b>RM</b>	<b>TM</b>	<b>p</b>
<b>LDLi</b>	153,25 ± 44,56	146,49 ± 41,48	147,68 ± 34,16	
<b>LDL10</b>	99,98 ± 36,35	100,60 ± 45,92	98,95 ± 40,20	<0,001
<b>HDLi</b>	37,22 ± 10,02	36,95 ± 9,65	37,38 ± 8,73	
<b>HDL10</b>	42,71 ± 10,51	40,60 ± 8,93	41,58 ± 9,09	<0,001
<b>TGi</b>	195,42 ± 98,97	174,29 ± 80,14	190,82 ± 102,52	
<b>TG10</b>	148,71 ± 88,72	139,58 ± 67,78	129,62 ± 75,83	<0,001

ATC: angioplastia transluminal coronária; RM: cirurgia de revascularização miocárdica; TM: tratamento medicamentoso; p= nível estatístico de significância; LDLi: lipoproteína de baixa densidade no início do seguimento (mg/dL); LDL10: lipoproteína de alta densidade após 10 anos (mg/dL); HDLi lipoproteína de alta densidade no início do seguimento (mg/dL); HDL10: lipoproteína de alta densidade, após 10 anos (mg/dL); TGi: triglicérides no início do seguimento (mg/dL); TG10: triglicérides após 10 anos (mg/dL); valores expressos em média ± desvio padrão.

Em relação à utilização de medicações, foram encontradas algumas diferenças entre os grupos ao término dos 10 anos de seguimento. Os pacientes do grupo clínico fizeram uso de betabloqueadores mais

frequentemente, em comparação com o grupo cirúrgico e angioplastia. O grupo angioplastia fez maior uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, em comparação com o grupo cirúrgico e clínico. Já para os nitratos e bloqueadores de canal de cálcio, o grupo angioplastia fez menor uso em comparação com os outros dois grupos. A administração de estatinas e antiagregantes plaquetários foi semelhante entre os grupos. A tabela 4 mostra a utilização dos medicamentos nos 3 grupos.

**Tabela 4 - Medicamentos utilizados em cada grupo no 10º ano de seguimento**

	ATC (N=131)	RM (N=111)	TM (N=108)	p
Betabloqueador (%)	79	82	91	0,047
Bloqueador canal cálcio (%)	34	51	44	0,022
Antiagregantes Plaquetários (%)	96	94	97	0,404
Estatinas (%)	99	99	100	0,762
I-ECA (%)	83	67	72	0,012
Nitratos (%)	22	38	44	<0,001

ATC: angioplastia transluminal coronária; RM: cirurgia de revascularização miocárdica; TM: tratamento medicamentoso; p= nível estatístico de significância; I-ECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

A prevalência de angina foi semelhante entre os grupos, como mostra a tabela 5, onde se apresenta também a ocorrência dos principais eventos cardiovasculares. Os grupos não diferem em relação à ocorrência de infarto agudo do miocárdio. Porém, diferem em relação à necessidade de novas

intervenções. O grupo angioplastia evidenciou maior necessidade de novas intervenções percutâneas (27,48%) em comparação com o grupo cirúrgico (9,01%) e clínico (13,89%). O grupo clínico foi submetido a cirurgia de revascularização miocárdica com maior frequência (28,70%) em comparação com o grupo angioplastia (11,45%) e com o grupo cirúrgico (3,60%).

**Tabela 5 - Angina e eventos cardiovasculares em 10 anos de seguimento**

	ATC (N=131)	RM (N=111)	TM (N=108)	p
Presença Angina N (%)	29 (22,31)	26 (23,85)	24 (22,43)	0,954
IAM N (%)	13 (9,92)	9 (8,11)	16 (14,81)	0,255
ATC adicional N (%)	36 (27,48)	10 (9,01)	15 (13,89)	<0,001
RM adicional N (%)	15 (11,45)	4 (3,60)	31 (28,70)	<0,001
Eventos Combinados N (%)	64 (48,45)	23 (20,72)	62 (57,41)	<0,001
AVE N (%)	3 (2,29)	7 (6,31)	6 (5,56)	0,277

ATC: angioplastia transluminal coronária; RM: cirurgia de revascularização miocárdica; TM: tratamento medicamentoso; p= nível estatístico de significância; IAM: infarto agudo do miocárdio; Eventos combinados: IAM + ATC adicional + RM adicional; AVE: acidente vascular encefálico.

### 4.3. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR

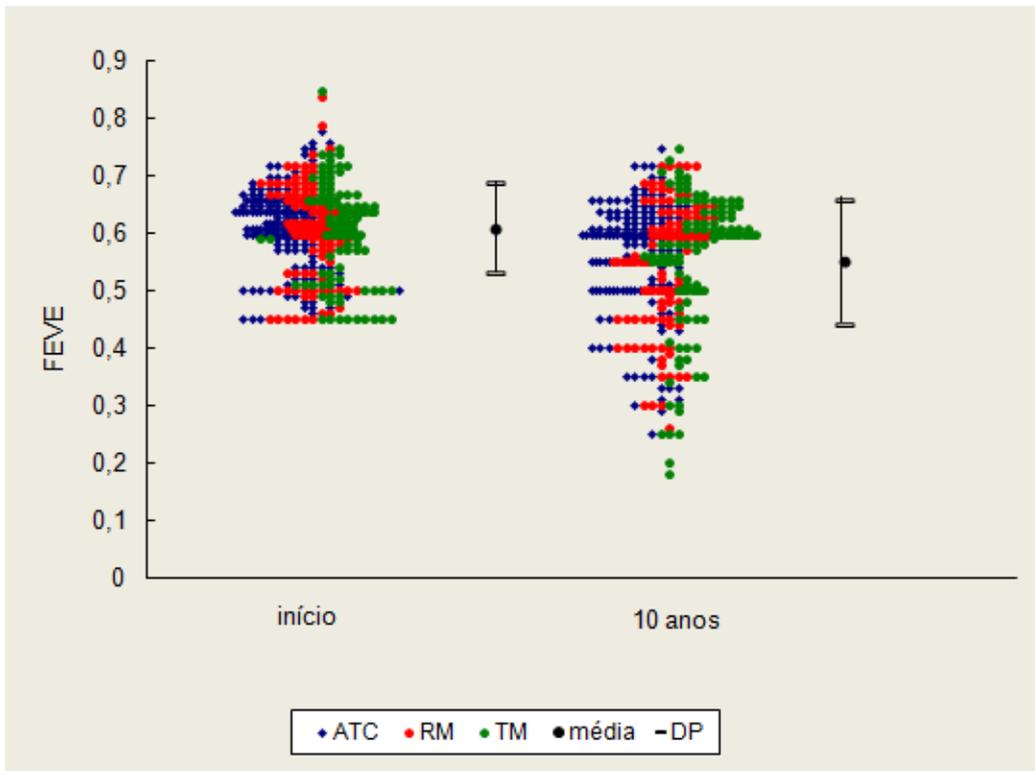
A avaliação ecocardiográfica identificou semelhança da FEVE nos três grupos, tanto no início como ao término do seguimento de 10 anos ( $p=0,675$ ; tabela 6). Os três tiveram comportamento semelhante em relação à FEVE ( $p=0,641$ ), com queda igualmente significativa na reavaliação de 10 anos ( $p<0,001$ ), independentemente do tratamento empregado (figura 1). O delta de decréscimo ( $p=0,631$ ) também foi semelhante entre os grupos (tabela 6 e figura 2).

**Tabela 6 - Evolução FEVE de acordo com o tratamento recebido**

	<b>ATC</b>	<b>RM</b>	<b>TM</b>	<b>p</b>
<b>FEVE início</b>	0,61 ± 0,07	0,61 ± 0,08	0,61 ± 0,09	0,675
<b>FEVE 10 anos</b>	0,56 ± 0,11	0,55 ± 0,11	0,55 ± 0,12	0,675
<b>Delta decréscimo (%)</b>	- 7,2 ± 17,13	- 9,08 ± 18,77	- 7,54 ± 22,74	0,631

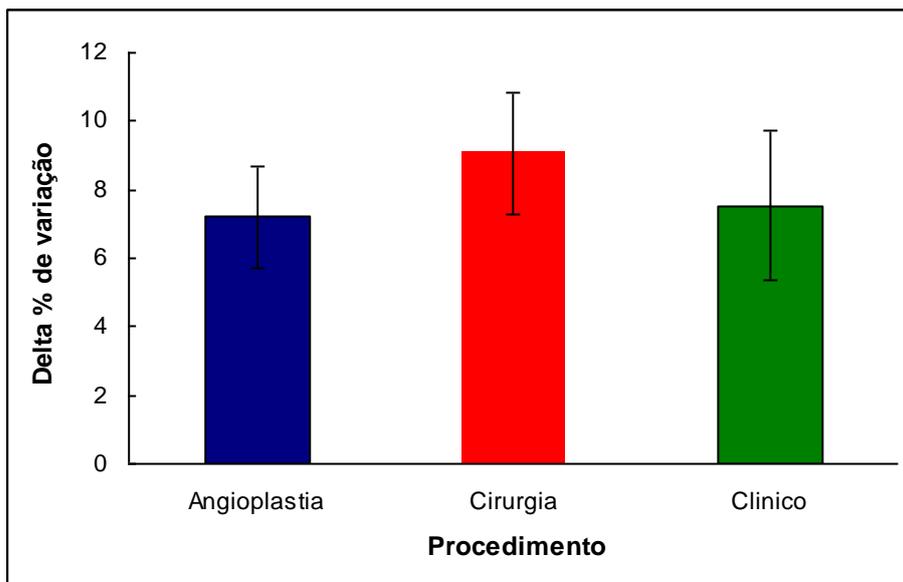
ATC: angioplastia transluminal coronária; RM: cirurgia de revascularização miocárdica; TM: tratamento medicamentoso; delta de decréscimo =  $100 \times (\text{FEVE 10 anos} - \text{FEVE início}) / \text{FEVE início}$ ; p= nível estatístico de significância; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; valores expressos em média ± desvio padrão.

**Figura 1 - FEVE no início e após 10 anos, de acordo com tratamento recebido**



ATC: angioplastia; RM: cirurgia de revascularização miocárdica; TM: tratamento clínico.  $p=0,641$ : comportamento semelhante entre os grupos;  $p=0,675$ : média da FEVE semelhante no início e término de 10 anos entre os grupos;  $p<0,001$ : decréscimo significativo da FEVE ao longo do tempo;

**Figura 2 - Delta de decréscimo da FEVE de acordo com o tratamento**



$p=0,631$ : os grupos não apresentam diferença significativa em relação ao delta de decréscimo; valores expressos em média  $\pm$  erro padrão.

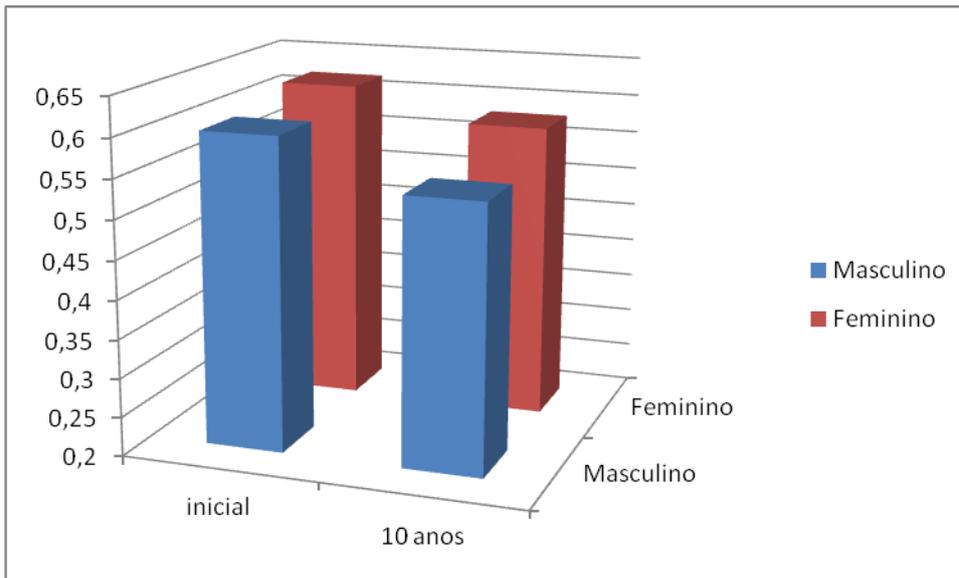
Uma vez que o tipo de tratamento não interferiu na evolução da FEVE, optamos por analisar se outras variáveis poderiam implicar em diferentes evoluções de FEVE. Quando avaliado sexo, identificamos que a FEVE inicial e ao término de 10 anos nas mulheres é superior à dos homens ( $p < 0,001$ , tabela 7). Porém, o comportamento entre ambos é semelhante ( $p = 0,471$ ), com decréscimo significativo de FEVE ao longo do tempo ( $p < 0,001$ ; figuras 3A e 3B). Em relação à idade, não há diferença da FEVE inicial e em 10 anos nos pacientes com idade inferior ou superior a 65 anos ( $p = 0,245$ , tabela 6), bem como no comportamento entre os dois grupos ( $p = 0,398$ ), mas há redução progressiva da FEVE ao longo do tempo ( $p < 0,001$ , figuras 3C e 3D). A presença de diabetes também não alterou a evolução da FEVE (tabela 7); contudo, assim como nos outros subgrupos, há redução significativa da FEVE ao longo do tempo ( $p < 0,001$ ), independentemente da presença dessa variável ( $p = 0,762$ , figuras 3E e 3F).

**Tabela 7 - Análise da FEVE em subgrupos**

	FEVEi	p	FEVE10	p	Delta decrescente (%)	p
Homem (n=235)	0,60±0,08	<0,001	0,54±0,12	<0,001	-8,71 ± 20,00	0,278
Mulher (n=115)	0,62±0,08		0,58±0,10		-6,23 ± 18,34	
DM (n=109)	0,62±0,08	0,108	0,57±0,11	0,108	-7,27 ± 18,96	0,779
NDM (n=241)	0,60±0,08		0,55±0,12		-8,18 ± 19,75	
<65 anos (n=258)	0,60±0,08	0,245	0,55±0,12	0,245	-7,51 ± 19,48	0,336
≥65 anos (n=92)	0,62±0,08		0,56±0,11		-9,00 ± 19,56	

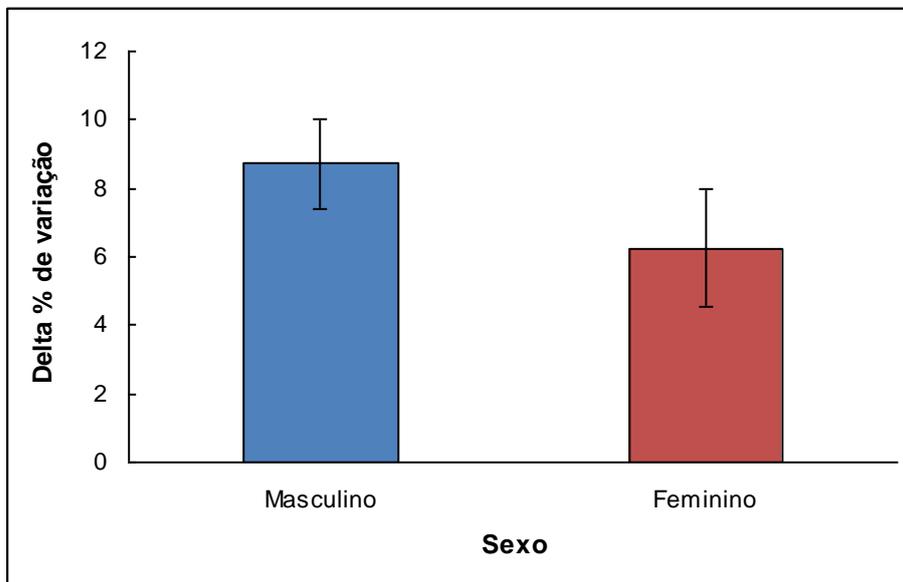
FEVEi= fração de ejeção inicial; FEVE10= fração de ejeção de 10 anos; p= nível estatístico de significância; DM: diabéticos; NDM: não-diabéticos; delta de decréscimo =  $100 \times (\text{FEVE } 10 \text{ anos} - \text{FEVE início}) / \text{FEVE início}$ ; valores de FEVEi, FEVE10 e valores de delta decresc. expressos em média ± desvio padrão.

**Figura 3A - Evolução da FEVE em homens e mulheres**



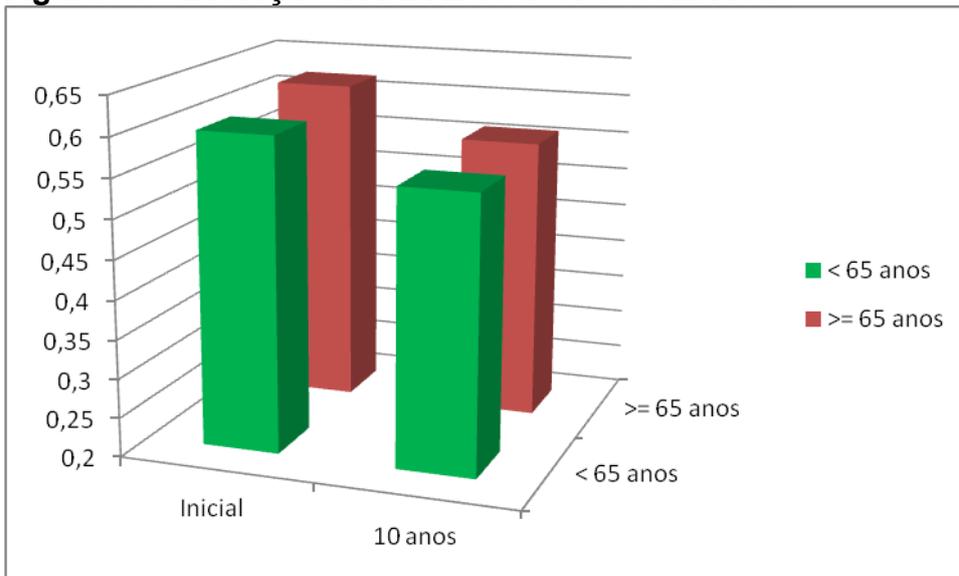
$p=0,471$ : comportamento semelhante entre os grupos  
 $p<0,001$ : média da FEVE superior nas mulheres no início e término de seguimento  
 $p<0,001$ : decréscimo significativo da FEVE ao longo do tempo

**Figura 3B - Delta de decréscimo FEVE em homens e mulheres**



$p=0,278$ : os grupos não apresentam diferença significativa em relação ao delta de decréscimo; valores expressos em média  $\pm$  erro padrão.

**Figura 3C - Evolução da FEVE de acordo com idade**

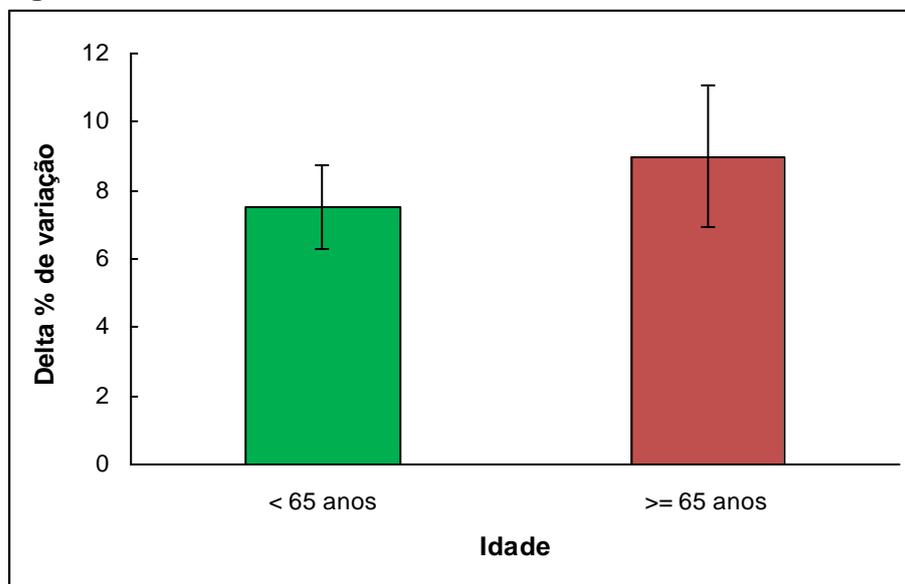


$p=0,389$ : comportamento semelhante entre os grupos

$p=0,245$ : os grupos não diferem em relação à média inicial e final

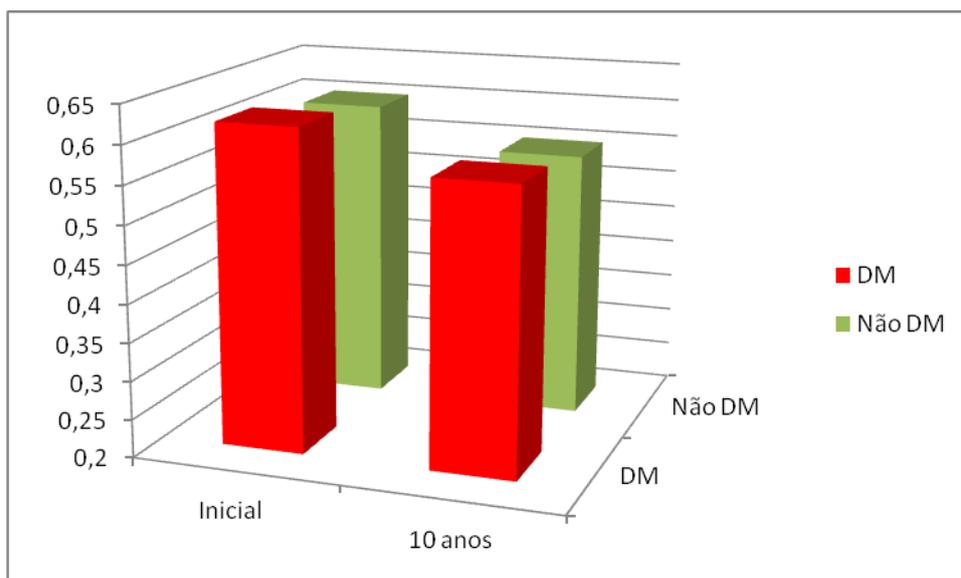
$p<0,001$ : decréscimo significativo da FEVE ao longo do tempo nos dois grupos

**Figura 3D - Delta de decréscimo da FEVE de acordo com idade**



$p=0,336$ : os grupos não apresentam diferença significativa em relação ao delta de decréscimo; valores expressos em média  $\pm$  erro padrão.

**Figura 3E - Evolução da FEVE em diabéticos e não-diabéticos**



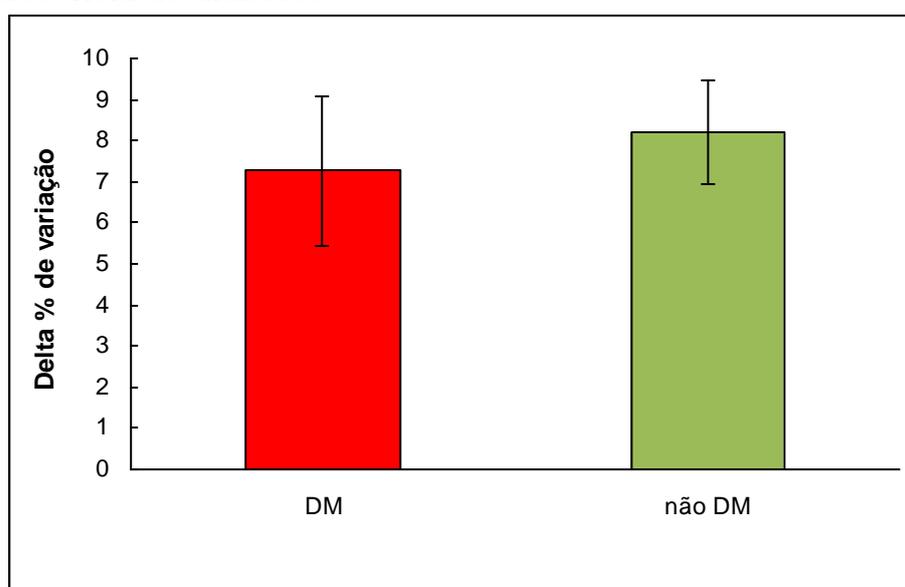
DM: pacientes com diabetes; Não DM: pacientes sem diabetes.

$p=0,762$ : comportamento semelhante entre os grupos

$p=0,983$ : os grupos não diferem em relação à média inicial e final

$p<0,001$ : decréscimo significativo da FEVE ao longo do tempo nos dois grupos

**Figura 3F - Delta de decréscimo da FEVE de acordo com presença ou ausência de diabetes**



DM: pacientes com diabetes; Não DM: pacientes sem diabetes.

$p=0,915$ : os grupos não apresentam diferença significativa em relação ao delta de decréscimo; valores expressos em média  $\pm$  erro padrão.

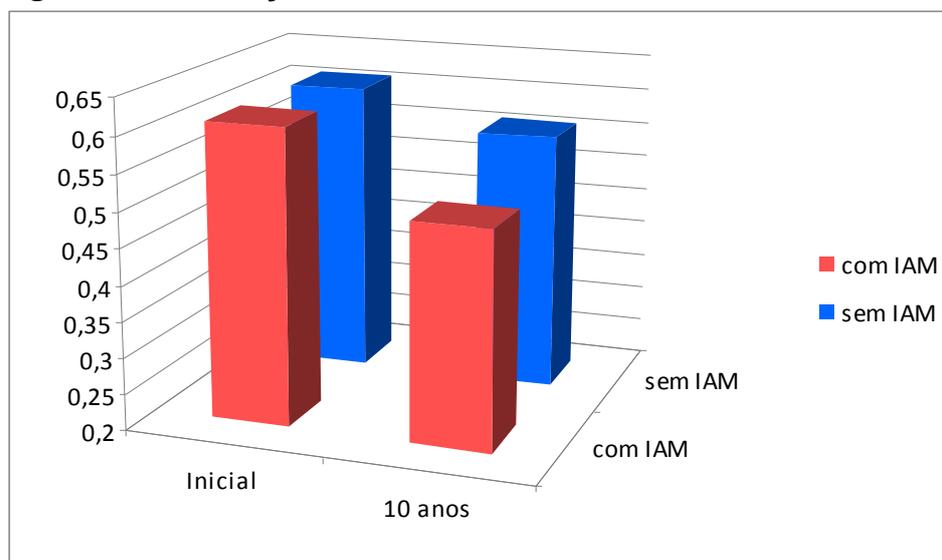
Quando avaliada a evolução da FEVE de acordo com a ocorrência de eventos cardiovasculares, observou-se queda superior desta nos pacientes que sofreram IAM (tabela 8 e figuras 4A e 4B). Os pacientes que foram submetidos a novas ATC apresentam FEVE significativamente maior no início e no término dos 10 anos em comparação com os pacientes sem ATC adicional; porém, o comportamento de ambos os grupos é semelhante no que se refere à redução progressiva da FEVE (tabela 8 e figuras 4C e 4D). O comportamento dos pacientes submetidos a RM adicional foi semelhante ao dos que não foram, com redução progressiva da FEVE nos dois grupos (tabela 8 e figuras 4E e 4F).

**Tabela 8 - Comportamento da FEVE e eventos cardiovasculares**

	<b>FEVEi</b>	<b>p</b>	<b>FEVE10</b>	<b>p</b>	<b>Delta decréscimo (%)</b>	<b>p</b>
<b>IAM (n=38)</b>	0,61±0,08	0,64	0,50±0,14	<0,001	-18,29±21,22	0,001
<b>NIAM (n=312)</b>	0,60±0,07		0,56±0,11		-6,63±18,91	
<b>ATC (n=61)</b>	0,63±0,08	0,031	0,57±0,11	0,031	-8,30±18,97	0,884
<b>NATC (n=289)</b>	0,60±0,08		0,55±0,11		-7,80±19,62	
<b>RM (n=50)</b>	0,61±0,07	0,434	0,54±0,13	0,434	-11,15±23,08	0,152
<b>NRM (n=300)</b>	0,61±0,08		0,56±0,11		-7,36±18,81	

FEVEi= fração de ejeção inicial; FEVE10= fração de ejeção de 10 anos; p= nível estatístico de significância; IAM: pacientes que apresentaram infarto agudo do miocárdio; NIAM: pacientes que não apresentaram infarto agudo do miocárdio; ATC: pacientes submetidos a angioplastia adicional; NATC: pacientes que não foram submetidos a angioplastia adicional; RM: pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica adicional; NRM: pacientes que não foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica adicional; delta de decréscimo = 100 X (FEVE 10 anos-FEVE início)/ FEVE início; valores expressos em média ± desvio padrão.

**Figura 4A - Evolução da FEVE e ocorrência de infarto**



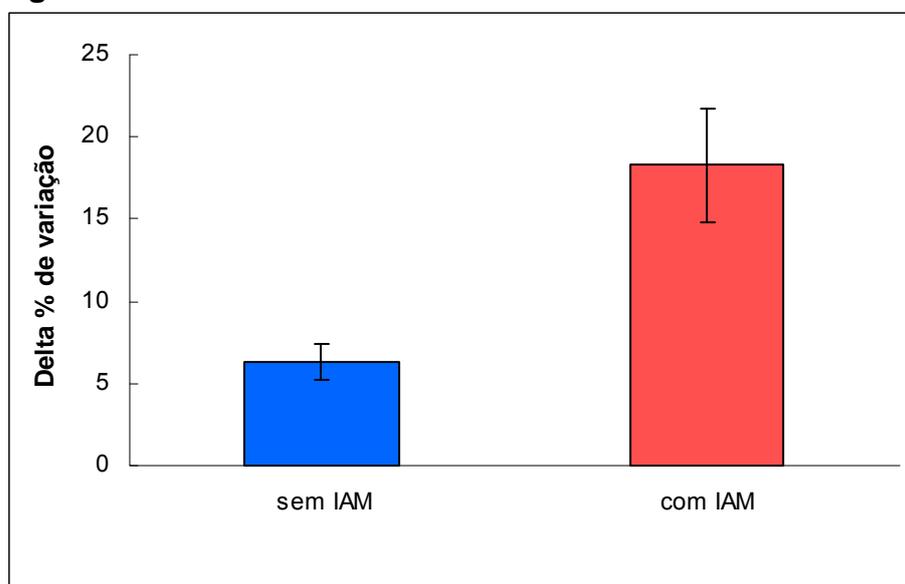
IAM: infarto agudo do miocárdio

$p < 0,001$ : há diferença de comportamento entre os grupos

$p = 0,001$ : o grupo sem IAM apresenta decréscimo significativo de FEVE

$p < 0,001$ : o grupo com IAM apresenta decréscimo significativo de FEVE

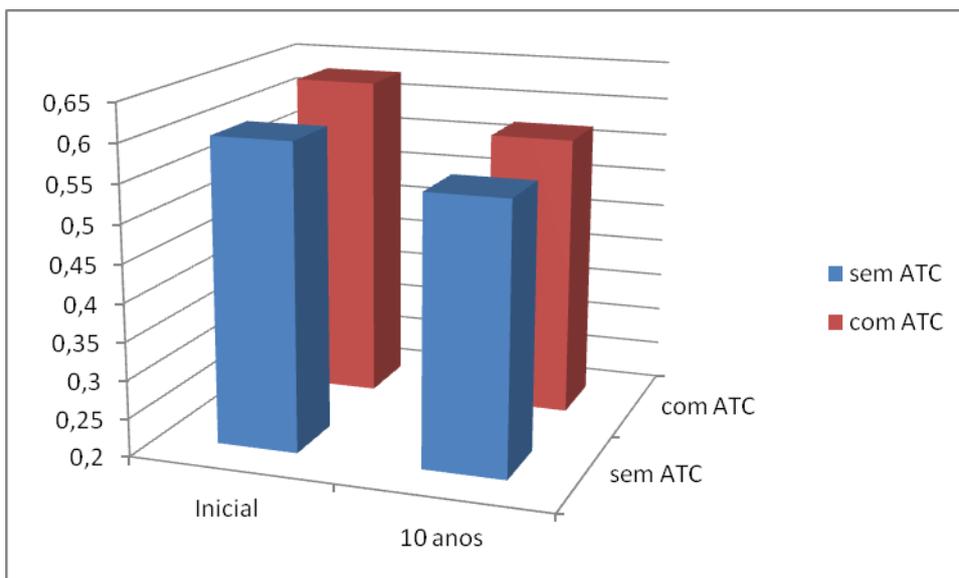
**Figura 4B - Delta de decréscimo de FEVE e ocorrência de infarto**



IAM: infarto agudo do miocárdio

$p = 0,001$ : o grupo com IAM apresenta delta de decréscimo significativamente maior de FEVE quando comparado ao grupo sem IAM; valores expressos em média  $\pm$  erro padrão.

**Figura 4C - Evolução da FEVE e ocorrência de angioplastia adicional**



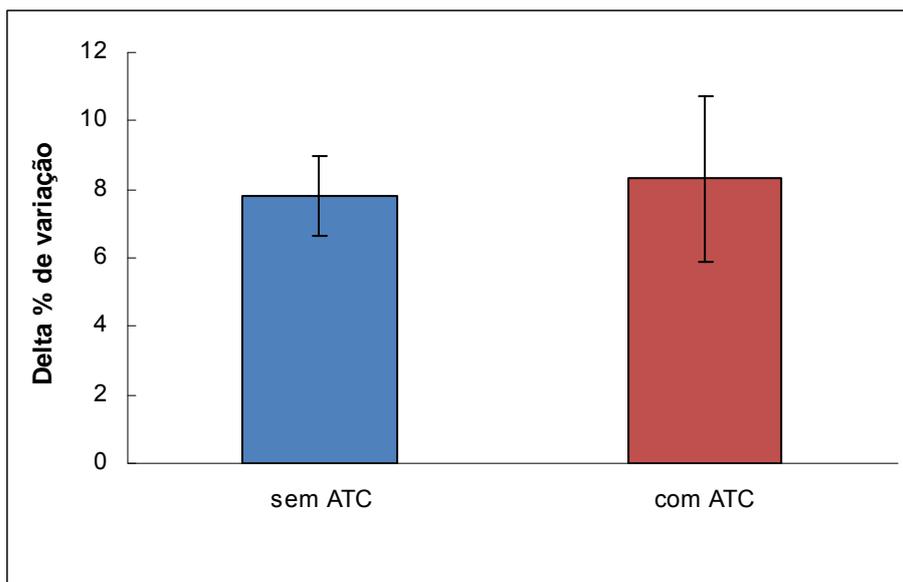
ATC: angioplastia

$p=0,795$ : não há diferença de comportamento entre os grupos

$p=0,031$ : os grupos diferem em relação às médias iniciais e 10 anos (o grupo ATC apresenta média maior no início e fim de seguimento)

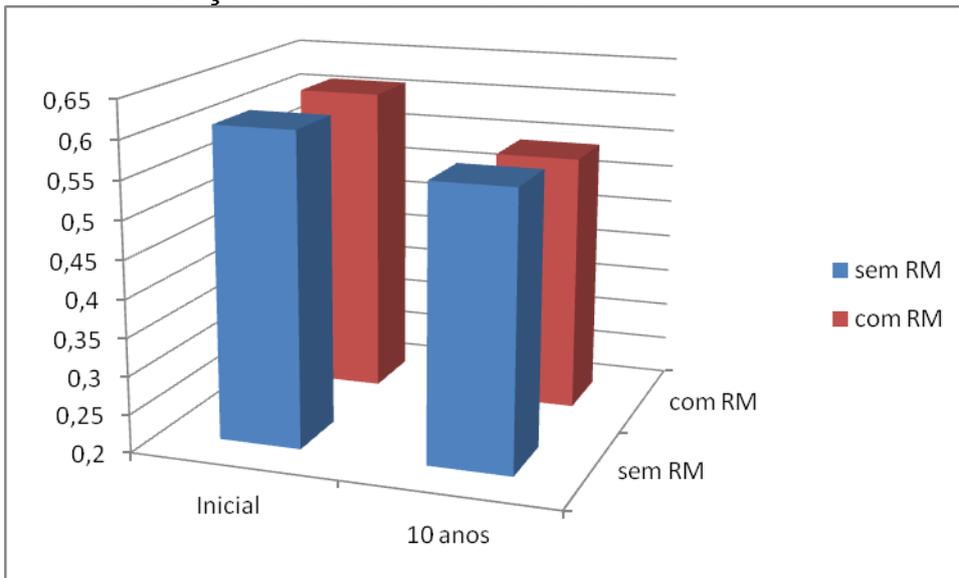
$p<0,001$ : os dois grupos têm decréscimo significativo de FEVE

**Figura 4D - Delta de decréscimo de FEVE e ocorrência de angioplastia adicional**



$p=0,884$ : os grupos não apresentam diferença no delta de decréscimo; valores expressos em média  $\pm$  erro padrão.

**Figura 4E - Evolução da FEVE e ocorrência de cirurgia de revascularização miocárdica adicional**



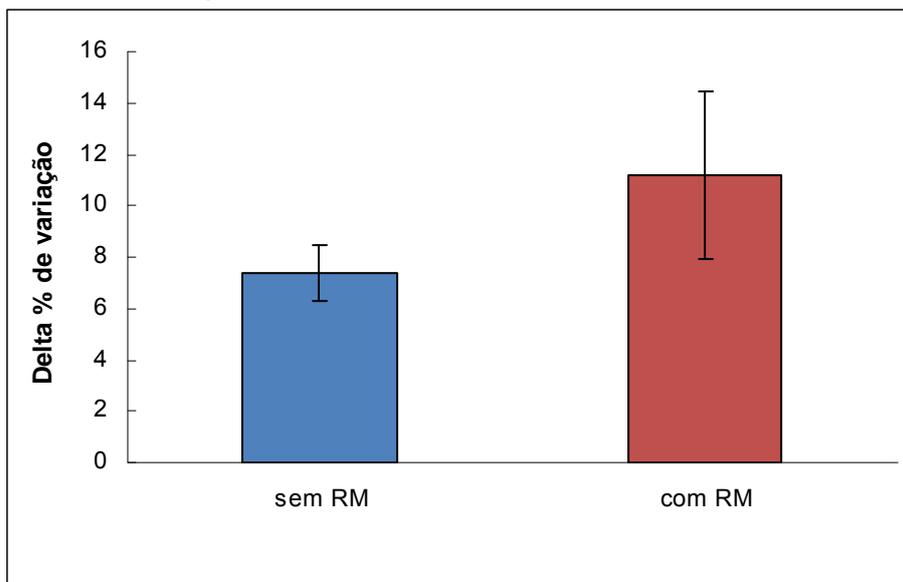
RM: cirurgia de revascularização miocárdica.

p=0,229: não há diferença de comportamento entre os grupos

p=0,434: os grupos não diferem em relação às médias iniciais e 10 anos

p<0,001: os dois grupos têm decréscimo significativo de FEVE

**Figura 4F - Delta de decréscimo de FEVE e ocorrência de cirurgia de revascularização miocárdica adicional**



RM: cirurgia de revascularização miocárdica.

p=0,152: os grupos não apresentam diferença no delta de decréscimo; valores expressos em média ± erro padrão.

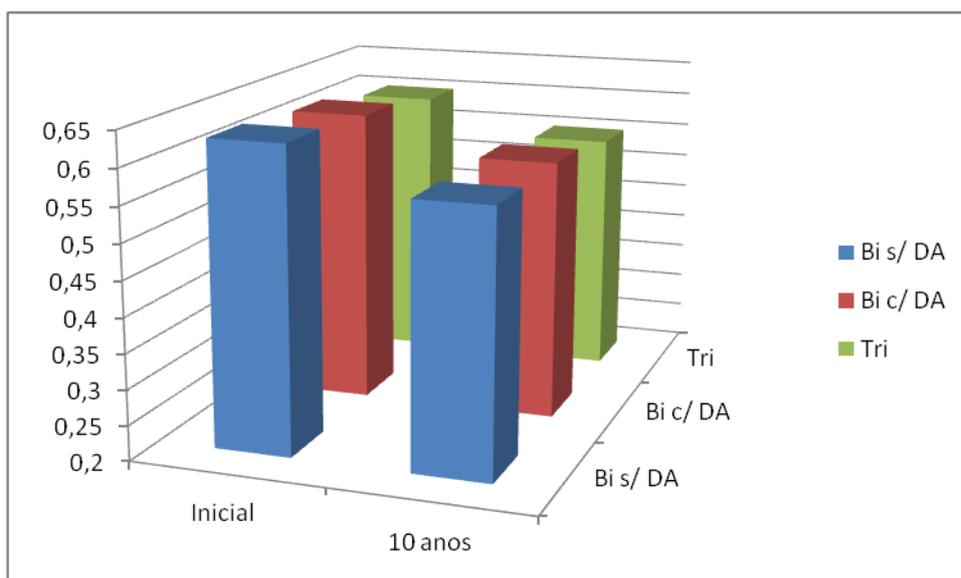
O padrão arterial e a presença de circulação colateral também não influenciaram a evolução da FEVE. No caso do padrão arterial, as médias, tanto iniciais quanto ao término de 10 anos de seguimento, são semelhantes em pacientes biarteriais (com ou sem comprometimento da artéria descendente anterior) e triarteriais, há redução significativa da FEVE independentemente do padrão arterial (tabela 9 e figuras 5A e 5B). Há igualmente redução significativa da FEVE independentemente da presença ou não de circulação colateral (tabela 9 e figuras 5C e 5D).

**Tabela 9 - Padrão arterial e evolução FEVE.**

	FEVEi	p	FEVE10	p	Delta decréscimo (%)	p
<b>BI s/DA (n=30)</b>	0,63±0,07		0,57±0,11		-9,29±17,63	
<b>BI c/DA (n=122)</b>	0,62±0,08	0,051	0,57±0,11	0,051	-6,78±20,05	0,727
<b>TRI (n=198)</b>	0,60±0,08		0,55±0,12		-8,37±19,46	
<b>CCP (n=144)</b>	0,61±0,08	0,607	0,56±0,11	0,607	-8,10±18,55	0,825
<b>CCA (n=206)</b>	0,61±0,08		0,55±0,12		-7,75±20,15	

FEVEi= fração de ejeção inicial; FEVE10= fração de ejeção de 10 anos; BI s/ DA: biarterial sem comprometimento de DA proximal; BI c/ DA: biarterial com comprometimento de DA proximal; TRI: triarterial; CCP= circulação colateral presente; CCA= circulação colateral ausente; delta de decréscimo = 100 X (FEVE 10 anos-FEVE início)/ FEVE início; valores expressos em média ± desvio padrão.

**Figura 5A - Comportamento FEVE e padrão arterial**



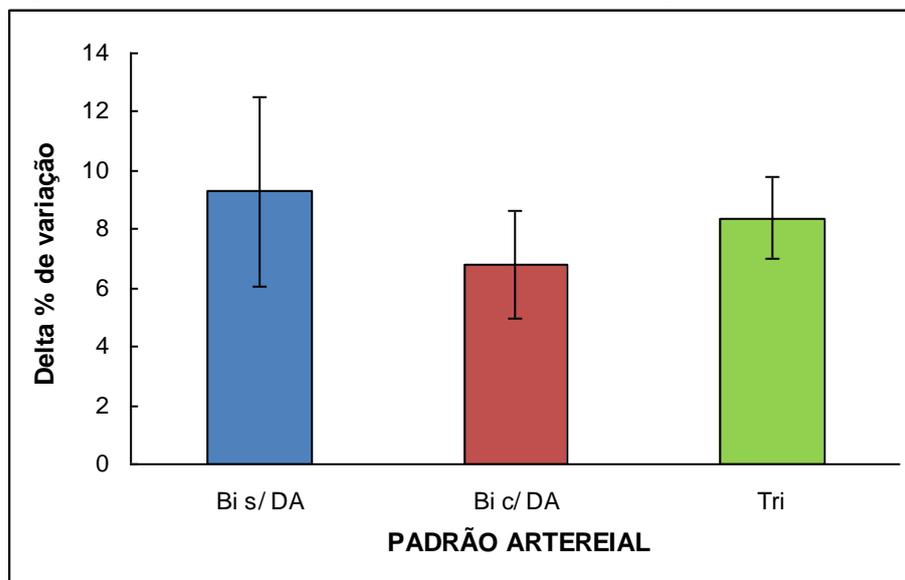
Bi s/ DA: biarterial sem comprometimento da artéria descendente anterior; Bi c/ DA: biarterial com comprometimento da artéria descendente anterior; Tri: triarterial.

$p=0,832$ : não há diferença de comportamento entre os grupos

$p=0,051$ : os grupos não diferem em relação às médias iniciais e 10 anos

$p<0,001$ : os 3 grupos tem decréscimo significativo de FEVE

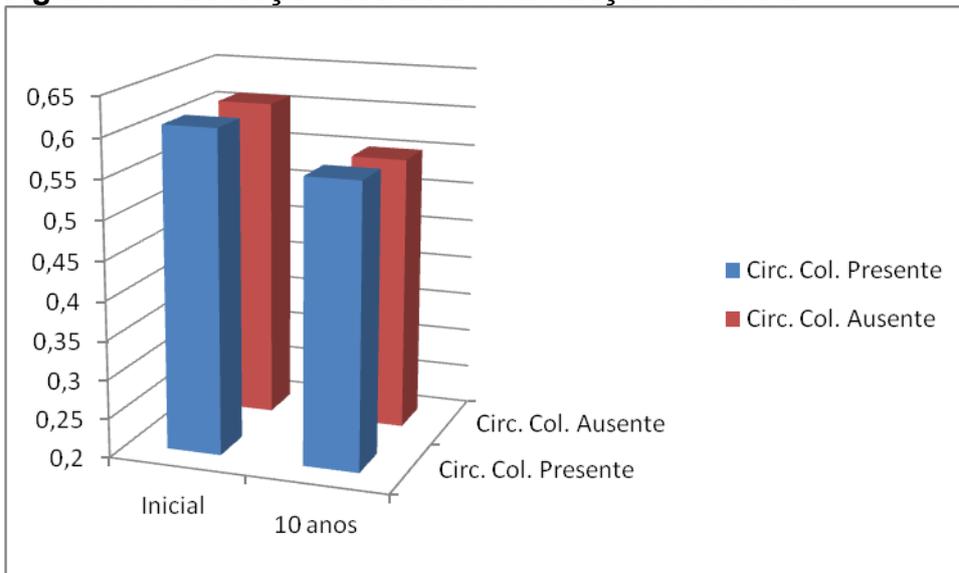
**Figura 5B - Delta de decréscimo de FEVE e padrão arterial**



Bi s/ DA: biarterial sem comprometimento da artéria descendente anterior; Bi c/ DA: biarterial com comprometimento da artéria descendente anterior; Tri: triarterial.

$p=0,727$ : os grupos não apresentam diferença no delta de decréscimo; valores expressos em média  $\pm$  erro padrão.

**Figura 5C - Evolução da FEVE e circulação colateral**



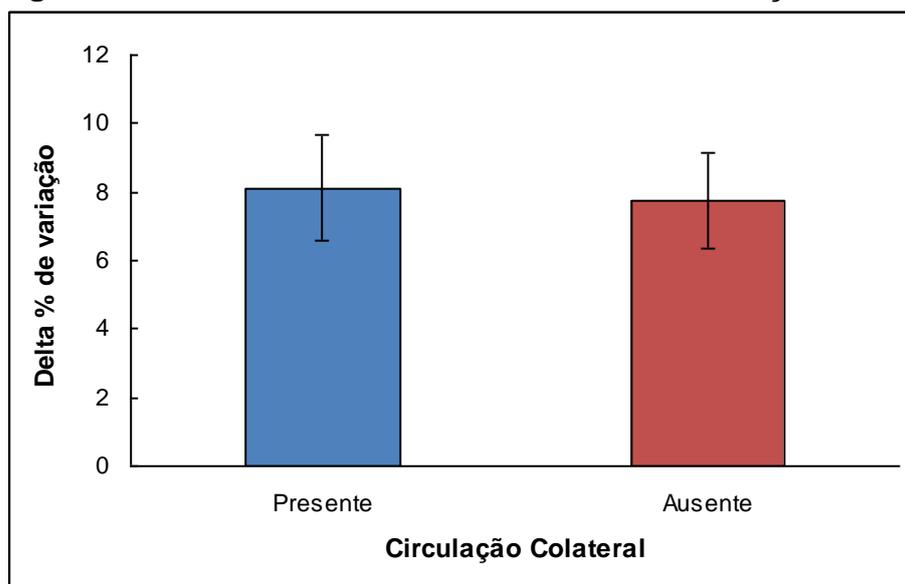
Circ. Col.: circulação colateral.

$p=0,828$ : não há diferença de comportamento entre os grupos

$p=0,607$ : os grupos não diferem em relação às médias iniciais e 10 anos

$p<0,001$ : os dois grupos têm decréscimo significativo de FEVE

**Figura 5D - Delta de decréscimo de FEVE e circulação colateral**

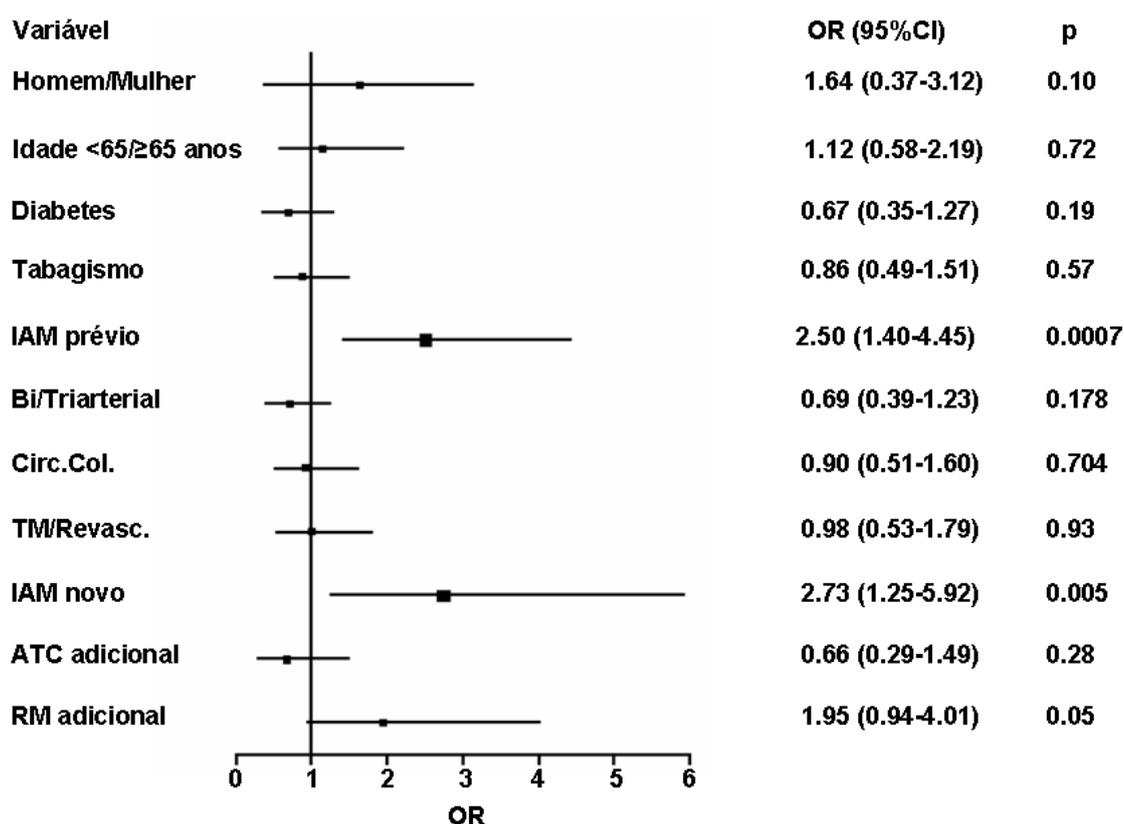


Circ. Col.: circulação colateral.

$p=0,825$ : os grupos não apresentam diferença no delta de decréscimo: valores expressos em média  $\pm$  erro padrão.

Avaliamos também a possibilidade de todas as variáveis analisadas até o momento (sexo, idade, hipertensão, diabetes, presença de infarto prévio à randomização, padrão arterial e eventos cardiovasculares) estarem associadas ao desenvolvimento de disfunção ventricular, definido como FEVE menor ou igual a 45%. Identificamos que apenas a presença de infarto agudo prévio à randomização ou sua ocorrência durante a evolução foi associado com maior chance de desenvolvimento de disfunção ventricular (figura 6).

**Figura 6 - Associação de variáveis com o desenvolvimento de disfunção ventricular (FEVE  $\leq$  45%)**



Tabagismo: refere-se à presença de tabagismo no momento ou previamente à randomização; IAM: infarto agudo do miocárdio; Bi/Triarterial: comprometimento biarterial vs. Triarterial; Circ. Col: presença de circulação colateral; TM/Revasc.: tratamento clínico vs. revascularização (percutânea e cirúrgica) de acordo com o tratamento definido na randomização; ATC adicional: angioplastia adicional; RM adicional: revascularização cirúrgica adicional;

Este estudo, realizado em uma única instituição, avaliou a evolução da função ventricular, após dez anos de seguimento, em pacientes coronarianos submetidos a diferentes opções terapêuticas. Os resultados finais revelaram que, independentemente do tratamento empregado e na ausência de um evento coronariano, a função ventricular permaneceu preservada após esse período de seguimento.

Os resultados indicaram também que, qualquer que fosse o número de artérias comprometidas, e mesmo com o envolvimento da artéria coronária descendente anterior, a função ventricular permaneceu dentro dos níveis normais.

Uma análise mais refinada dos resultados revelou que houve uma diminuição homogênea da função ventricular esquerda nos três grupos terapêuticos. Essa diminuição, no entanto, não apresentou magnitude suficiente para interferir na normalidade da função ventricular.

Estudos direcionados a avaliar o envelhecimento do coração em idosos saudáveis revelaram dados discordantes. Lakatta e colaboradores descreveram que a função sistólica permanece inalterada, mas a função diastólica piora<sup>3-5</sup>. Mecanismos adaptativos, tais como hipertrofia de miócitos e alterações da dinâmica diastólica, provavelmente influenciaram nessas condições. Entretanto, Stefanidis e colaboradores<sup>6</sup> identificaram uma acentuada diminuição da função ventricular em idosos portadores ou não de diabetes. Cheng e colaboradores<sup>7</sup>, por sua vez, descrevem um aumento paradoxal da FEVE com o envelhecimento.

Uma vez que os dados na literatura são discordantes em relação à evolução da função ventricular com o envelhecimento em pessoas sem doença cardíaca aparente, é legítimo considerar que esse fator possa estar interferindo na perda relativa da função ventricular na população de nosso estudo, independentemente da terapêutica aplicada, nos dez anos de seguimento.

Por outro lado, considerando-se que nossa amostra incluiu pacientes com DAC multiarterial grave associada a outras morbidades, e que as artérias coronárias são vasos epicárdicos, nenhum tipo de intervenção mecânica contemplaria, em princípio, os vasos intramiocárdicos e a microcirculação. Assim, esses vasos ficaram desprotegidos de intervenção mecânica e o miocárdio foi comprometido, qualquer que tenha sido a terapêutica aplicada. Anormalidades na vasodilatação dependente do endotélio, tanto nos vasos epicárdicos como na microcirculação, têm sido descritas em pacientes com aterosclerose estabelecida nas coronárias, bem como naqueles com fatores de risco para desenvolvimento da aterosclerose (sem estenose de artérias epicárdicas) <sup>33-34</sup>. Em pacientes com DAC uniarterial e FEVE preservada, estudos descrevem comprometimento da reserva de fluxo coronariano em regiões supridas pelas outras coronárias, angiograficamente normais <sup>35</sup>.

Nesse cenário, é natural inferir que ambas as terapêuticas intervencionistas, cirurgia ou angioplastia, nesse grupo de pacientes, tiveram papel pouco relevante na proteção do miocárdio isquêmico, uma vez que os pacientes desprovidos de revascularização miocárdica apresentaram evolução da FEVE semelhante à daqueles que foram revascularizados. Assim, a

ausência dessas intervenções não foi associada a risco adicional de piora da função ventricular.

Pode-se considerar relevante, portanto, a manutenção da função ventricular sistólica preservada, na presença de DAC multiarterial, em pacientes sem proteção intervencionista e na ausência de eventos coronarianos durante 10 anos de seguimento.

Por outro lado, os dados revelados pela análise da FEVE, independentemente da opção terapêutica, mostraram que a função ventricular ficou comprometida somente após o infarto do miocárdio, e ainda que o risco de desenvolver disfunção ventricular (definida como FEVE  $\leq$  45%) está associado à presença de infarto prévio à randomização ou à ocorrência do mesmo durante o seguimento. Outras variáveis foram analisadas, incluindo sexo, idade, hipertensão, diabetes, tabagismo, padrão arterial e necessidade de revascularização miocárdica adicional (cirúrgica ou percutânea) durante o seguimento. Nenhuma delas foi associada ao desenvolvimento de disfunção ventricular; o comprometimento da função ventricular só foi observado na presença de infarto agudo do miocárdio.

Nessa mesma linha de pesquisa, o *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* – BARI, em uma subanálise de 1.220 pacientes, avaliou a FEVE de pacientes multiarteriais com função ventricular preservada, cinco anos depois de terem sido submetidos a angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica. Após esse período, foi observada similaridade da FEVE nos dois grupos; porém, não há menção a estudo

estatístico referente à redução da FEVE observada em ambos os grupos comparativos <sup>23</sup>.

Apesar da similaridade desses resultados com os de nosso trabalho, o estudo BARI não contemplou na amostra, o tratamento clínico. Além disso, o BARI reavaliou a função ventricular de 1.220 dos 1.617 pacientes vivos no 5º ano de seguimento (portanto, 75% da amostra). Foram descritas diferenças importantes nas características basais na comparação entre o grupo que foi submetido à reavaliação da FEVE e o que não foi reavaliado, sendo que neste último foram encontrados pacientes com maior gravidade (mais idosos, com maior prevalência de hipertensão, diabetes, histórico prévio de infarto e doença arterial periférica).

Em nossa avaliação, 350 dos 422 pacientes vivos (portanto 82,93% da amostra) tiveram a FEVE reavaliada. A comparação das características basais dos pacientes que repetiram o ecocardiograma e dos que não repetiram mostrou semelhança entre os dois grupos, com exceção do diabetes, que foi mais frequente no grupo sem reavaliação da função ventricular. É importante salientar que, em nosso estudo, a presença de diabetes não foi associada à pior evolução da FEVE, nem ao desenvolvimento de FEVE  $\leq$  45%.

Outra subanálise de 100 pacientes em uma população de 988, do estudo multicêntrico SoS (Stent or Surgery) trial <sup>36</sup>, avaliou a FEVE nos períodos de 30 dias, 04 anos e 10 anos após intervenção cirúrgica ou percutânea.

Esse estudo encontrou melhora da função ventricular após 30 dias nos dois grupos terapêuticos, e continuidade dessa melhora após 04 e 10 anos. Esses resultados apresentam viés metodológico de difícil transposição, pois representam somente 10% da amostra total e incluem pacientes com disfunção ventricular. Esse último dado é importante, uma vez que é conhecido o benefício do tratamento cirúrgico em pacientes com disfunção ventricular associada à presença do miocárdio hibernante, com recuperação de função após a revascularização (o que explica a melhora da FEVE nos pacientes do SoS).

Todavia, a manutenção da FEVE ao longo de 10 anos, mesmo em pacientes desprovidos da proteção das intervenções mecânicas, deveu-se principalmente ao rigoroso controle clínico dos fatores de risco, e também da medicação administrada. Além disso, o uso de estatinas, dos betabloqueadores, dos inibidores da ECA e dos antiplaquetários contribuiu marcadamente para a proteção contra futuros eventos cardiovasculares e, conseqüentemente, para a preservação da FEVE. Destaque-se que esses cuidados foram dedicados aos pacientes das três opções terapêuticas.

Admitindo-se que a função ventricular constitui o maior preditor de sobrevivência do paciente portador da doença coronariana, e que a manutenção dessa função é a grande tarefa do médico, é imperativo salientar que esse objetivo somente será alcançado quando usadas todas as ferramentas para essa proteção.

A revascularização do miocárdio (cirúrgica e percutânea) em pacientes com angina estável, foi imposta como alternativa indiscutível para essa proteção, tornando-se assim a pedra angular na prevenção da disfunção miocárdica de origem isquêmica.

Os resultados deste estudo apresentam-se como uma mudança de paradigma dessa assertiva, pois, durante 10 anos de seguimento nos pacientes com tratamento medicamentoso, a função ventricular esquerda manteve-se praticamente inalterada, mesmo sem essa proteção.

Isso mostra que o rigoroso controle clínico, aliado ao combate massivo dos fatores de risco, bem como o uso de medicamentos eficazes na prevenção de eventos coronarianos, tem um papel importante que não pode deixar de ser considerado.

Pacientes do grupo clínico, portadores de DAC multiarterial desprotegida pelas estratégias de revascularização, não apresentaram prejuízo adicional na função ventricular em comparação ao observado nos grupos cirúrgico e angioplastia. Além disso, qualquer que tenha sido a estratégia terapêutica aplicada, a função ventricular permaneceu preservada na ausência de infarto agudo do miocárdio.

- 1) Affiune A. Envelhecimento cardiovascular. In: Freitas EV, Py L, Cançado FAX, Doll J, Gorzoni ML. *Tratado de geriatria e gerontologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. pp 396-401.
- 2) Décourt LV, de Assis RV, Pileggi F. Alterações estruturais no coração do idoso. *Arq Bras Cardiol*. 1988 Jul;51(1):7-22.
- 3) Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):346-54.
- 4) Lakatta EG. Changes in cardiovascular function with aging. *Eur Heart J*. 1990 May;11 Suppl C:22-9.
- 5) Pugh KG, Wei JY. Clinical implications of physiological changes in the aging heart. *Drugs Aging*. 2001;18(4):263-76.
- 6) Stefanidis A, Bousboulas S, Kalafatis J, Baroutsi K, Margos P, Komninou K, Pappas S, Papasteriadis E. Left ventricular anatomical and functional changes with ageing in type 2 diabetic adults. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jul;10(5):647-53.
- 7) Cheng S, Fernandes VR, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JA. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 May;2(3):191-8.

- 8) Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HE. Variables predictive of survival in patients with coronary artery disease: selection by univariate and multivariate analysis from the clinical, electrocardiographic exercise, arteriographic and quantitative angiographic evaluation. *Circulation* 1979; 59: 421-430.
- 9) Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzylo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006, 332(7536):262-7
- 10) Fox K, Garcia MAG, Ardissimo D, Buszman P, Camaci PG, Crea F, Daly C, Backer G, Hjemdahl P, Sendon JL, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. *Eur Heart J*. 2006.
- 11) Braunwald, E. and Rutherford J D.: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the Hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-1472.
- 12) Marban E. Myocardium stunning and hibernation: The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; 83: 681-689.
- 13) Rahimtoola, S H.: The hibernating myocardium. *Am.Heart J* 1989; 117: 112-116.
- 14) Bonow R, Udelson J. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1992; 117: 502-510.

- 15) Choudhury L, Gheorghide M, Bonow R. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 719-722.
- 16) Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in hearth failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-254.
- 17) Pigott JD, Kouchoukos NT, Oberman A, Cutter GR. Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depresses left ventricular function. *J. Am Coll Cardiol* 1985; 5(5): 1036-45.
- 18) Killip T, Passamani E, Davis K. Coronary arter surgery study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight years follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation* 1985; 72(6 Pt 2):V102-109.
- 19) Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS, Jones EL, Guyton RA, Craver JM. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(5):1632-9.
- 20) Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, Davis KB, Kaiser GG, Killip T, Mock MB, Pettinger M, Robertson TL. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized coronary arter surgery study (CASS). *Circulation* 1990; 82(5):1629-46.
- 21) Lytle B. The hole of revascularization in the treatment of ischemic cardiomiopathy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1531-1536.
- 22) Chaitman BR, Rosen AD, Willians DO, et al, on behalf of the BARI investigators. Myocardial infarction and cardiac mortality in the Bypass

Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Circulation*, 1997; 96:2162-2170.

23) Gibbson RJ, Miller DD, Liu P, Guo P, Brooks MM, Schwaiger M. Similarity of ventricular function in patients alive 5 years after randomization to surgery or angioplasty in the BARI trial. *Circulation*, 2001; 103 (8): 1076-82.

24) Iskandrian AE, Heo J, Mehta D, Tauxe EL, Yester M, Hall MB, MacGregor JM. Gated SPECT perfusion imaging for the simultaneous assessment of myocardial perfusion and ventricular function on the BARI 2d trial: an initial report from the Nuclear Core Laboratory. *J Nucl Cardiol* 2006; 13 (1): 83-90.

25) Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira AS, Ramires JA. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: 1-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-51.

26) Douglas JR Jr, King SB III, Roubins GS. Technique of percutaneous transluminal angioplasty of coronary, renal, mesenteric and peripheral arteries. In: Hurst JW, Schlant RC, Rackely CE, Sonnenblick EH, Wenger NK, eds. *The Heart, Arteries and Veins*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1990:2131-2153.

27) Jones EL, Craver JM, King SB 3rd, Douglas JS, Bradford JM, Brown CM, Boné DK, Hatcher CR Jr. Clinical, anatomical and functional descriptors influencing morbidity, survival and adequacy of revascularization following coronary bypass. *Ann Surg* 1980; 192:390-402.

28) Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-23. Letter

- 29) Filho O C, Gil M A, Tatani S B. Ecocardiografia Doppler. In: Nobre F, Serrano CV. *Tratado de Cardiologia Socesp*. São Paulo: Manole; 2005. PP 179-216.
- 30) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2:358-67.
- 31) Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. Second edition. Boston: PWS Publishers, 1986.
- 32) Timm N.H. *Multivariate Analysis with Applications in Educations and Psychology*. Monterrey: CA Brooks/Cole, 1975.
- 33) Panza JA. Coronary atherosclerosis: extending to the microcirculation? *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):905-7.
- 34) Rubinshtein R, Yang EH, Rihal CS, Prasad A, Lennon RJ, Best PJ, Lerman LO, Lerman A. Coronary microcirculatory vasodilator function in relation to risk factors among patients without obstructive coronary disease and low to intermediate Framingham score. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):936-42
- 35) Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):830-40.
- 36) Buszman P, Wiernek S, Szymanski R, Bialkowska B, Buszman P, Fil W, Stables R, Bochenek A, Martin J, Tendera M. Percutaneous versus surgical

revascularization for multivessel coronary artery disease: a single center 10 year follow-up of SOS trial patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Sep 1;74(3):420-6.