Rodrigo Barbosa Esper

**Aplicação do escore angiográfico SYNTAX em pacientes
diabéticos, com doença aterosclerótica coronária obstrutiva
multiarterial submetidos à terapia de revascularização
miocárdica**

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. Expedito Eustáquio Ribeiro
da Silva

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Esper, Rodrigo Barbosa

Aplicação do escore angiográfico SYNTAX em pacientes diabéticos, com
doença aterosclerótica coronária obstrutiva multiarterial submetidos à terapia de
revascularização miocárdica / Rodrigo Barbosa Esper. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva.

Descritores: 1.Angioplastia 2.Diabetes Mellitus 3.SYNTAX escore
4.Revascularização miocárdica/cirurgia 5.Doença da artéria coronária 6.Fatores de
risco

USP/FM/DBD-280/15

Dedicatória

A **Priscila**, o amor da minha vida, que nos pequenos gestos do dia a dia, me ensina e demonstra o sentimento mais puro da existência... Sempre ao meu lado...

Aos meus pais **Wanderley e Elisa** que no exemplo de amor, bondade e carinho, me mostraram o melhor caminho a seguir.

Aos meus **avós**

Artur, que não conheci, mas que sigo em busca do exemplo e histórias que todos contam;

José, que me mostrou que nada supera a bondade e o amor;

Nice, que me tinha como filho;

Joana, que me fez sorrir com a sua luz de vida, que sempre iluminará minha trajetória.

A **Juliana, Giulia e Felipe** que me alegram a cada encontro.

À **família e amigos**, porto seguro para todas as horas.

Aos meus **pacientes**, que fazem sentido a tudo isso.

Agradecimentos

Ao professor Expedito Ribeiro, meu orientador, que me ensinou o ofício da cardiologia intervencionista e me mostrou a importância da pesquisa clínica... Gratidão por tudo.

Ao professor Whady Hueb, fundamental em todas as etapas desta tese, professor e pesquisador exemplar... Homem à frente de nossos tempos.

Aos amigos do grupo MASS, em especial a Eliana, que sempre estiveram ao meu lado durante esse projeto.

Ao professor Eulógio Martinez e Dr. Paulo Soares, que muito contribuíram na banca de qualificação da minha tese.

A Patrícia Gomes Pereira, pessoa maravilhosa e competente, que foi fundamental para a revisão dos dados deste projeto. Obrigado por tudo!

Ao amigo e colega Carlos Campos, que tenho como exemplo de bom médico e pesquisador, pela contribuição ímpar nos desafios estatísticos que a tese me impôs. Um futuro brilhante o espera.

Aos amigos e colegas Roger Renault Godinho e Celso Lopes, pelo estímulo e apoio. Seguiremos juntos, amigos.

Ao amigo e colega Henrique Ribeiro pela parceria e contribuição no artigo desta tese.

Aos colegas médicos, enfermeiros, técnicos e secretaria do setor de hemodinâmica do InCor-FMUSP.

Ao setor de informática do InCor-FMUSP, pelo auxílio no levantamento de dados dos pacientes deste estudo.

Ao setor de pós-graduação do InCor-FMUSP, em especial a Neusa Rodrigues Dini e Juliana Lattari Sobrinho, pela cordialidade, competência e disponibilidade de sempre.

Ao professor Edison Gonçalves, sogro, amigo e exemplo de espírito curioso e investigativo. Nossas conversas agregaram muito valor a esta tese.

A Alice Helena, pela revisão gramatical do texto.

A Nanci e Leandro, pela torcida e apoio a este sonho!

Ao amigo Aécio Goes, sempre presente em meus pensamentos e parte integrante dessa história.

Aos amigos da Escola Paulista e InCor, Giordano Ginani, José Luiz Pedroso, Pedro Barros, Gustavo Hironaka, Gustavo Rique, Guilherme Mendes, Jorge Restaino, Remo Holanda, Eduardo Gomes Lima, Ricardo D'Oliveira, Paulo Cury Rezende, Breno Falcão e todos que estiveram ao meu lado.

À família Delascio Lopes, Carla, Renato, Márcio, Vera e Prof. Antônio Carlos Lopes, por estarem sempre, de forma direta ou indireta, acompanhando meu caminho.

À família Nascimento e família Parrillo, por me possibilitarem novas fronteiras e possibilidades de aprendizado.

A Seleide Rocha de Jesus, querida e parte integrante da minha família.

Aos irmãos e amigos eternos de faculdade, Jefferson, Guilherme Pires, Zuzo, José Carlos Losito, Gustavo Mendes, Guilherme Capela, Luis Gustavo Garavelli, Pablo Saa, Maurice Francis, Marcelo Tannous. Essa conquista é nossa!

Aos meus padrinhos Ricardo, Rosângela e Athayde, juntos, sempre.

A Fernando Terassi, Sol Martines e Ricardo Miglino, amigos do peito e torcedores dessa história.

Aos amigos do coração, que tornam fantástica a experiência de viver.

Obrigado por tudo!

São Paulo, Vinhedo, Santos e São Vicente.

Escrita entre fevereiro de 2011 a 26 de julho de 2015

*“...Hoje me sinto mais forte
Mais feliz, quem sabe
Eu só levo a certeza
De que muito pouco eu sei
Ou nada sei...*

*Cada um de nós compõe
A sua própria história
E cada ser em si
Carrega o dom de ser capaz...”*

Renato Teixeira e Almir Sater

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adotado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

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

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

Sumário

Lista de gráficos	
Lista de tabelas	
Lista de símbolos	
Lista de abreviaturas	
Lista de siglas	
Resumo	
Summary	

1 INTRODUÇÃO	1
.....	
2 OBJETIVOS	11
.....	
3 MÉTODOS	13
.....	
3.1 Formato do estudo	14
3.2 População de pacientes	15
3.3 Critérios de inclusão	16
3.4 Critérios de exclusão	17
3.5 Cálculo do SYNTAX score	19
3.6 Procedimento de revascularização por angioplastia	20
3.7 Procedimento de revascularização cirúrgica	20
3.8 Manejo medicamentoso dos pacientes	21
3.9 Definições dos desfechos clínicos.....	21
3.10 Análise estatística	23
4 RESULTADOS	27
.....	
5 DISCUSSÃO	62
.....	
6 CONCLUSÕES	78
.....	
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
.....	

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva ROC do SYNTAX score para ECAM na população total do estudo.

..... 41

Gráfico 2. Curva ROC do SYNTAX score para ECAM no grupo ATC.

..... 43

Gráfico 3. Curva ROC do SYNTAX score para ECAM no grupo RM.

..... 45

Gráfico 4. Incidência de ECAM na população total do estudo em relação às diferentes categorias do SYNTAX score.

..... 48

Gráfico 5. Descrição da ocorrência de ECAM nos 12 primeiros meses conforme categoria do SYNTAX score separado por grupos e resultado dos testes de associação.

..... 50

Gráfico 6. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes do grupo Angioplastia segundo categorias do SYNTAX score.

..... 52

Gráfico 7. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes do grupo Cirurgia de Revascularização Miocárdica segundo categorias do SYNTAX score.

..... 54

Gráfico 8. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM entre os grupos angioplastia (ATC) e cirurgia (RM).

..... 56

Gráfico 9. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes com SYNTAX escore baixo (≤ 22) nos grupos Angioplastia (ATC) versus Cirurgia (RM).

..... 58

Gráfico 10. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes com SYNTAX escore intermediário (22 a 33) nos grupos Angioplastia (ATC) *versus* Cirurgia (RM).

..... 59

Gráfico 11. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes com SYNTAX escore alto (≥ 33) nos grupos Angioplastia (ATC) *versus* Cirurgia (RM).

..... 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas, angiográficas, laboratoriais e do procedimento na população total dos pacientes do estudo.

..... 30

Tabela 2. Descrição das características clínicas, laboratoriais e angiográficas avaliadas segundo grupos de tratamento e resultados dos testes estatísticos.

..... 33

Tabela 3. Ocorrência de ECAM segundo características dos pacientes e resultado da regressão de Cox univariada e multivariada para cada característica na população total do estudo.

..... 35

Tabela 4. Ocorrência de ECAM segundo características dos pacientes e resultado da regressão de Cox univariada e multivariada para cada característica no grupo angioplastia.

..... 37

Tabela 5. Ocorrência de ECAM segundo características dos pacientes e resultado da regressão de Cox univariada e multivariada para cada característica no grupo cirurgia.

..... 39

Tabela 6. Calibração do SYNTAX score através do cálculo do Δmid .

..... 46

Tabela 7. Descrição da ocorrência de ECAM e dos eventos separados segundo grupos de tratamento separado por categorias do SYNTAX score e resultado dos testes log-rank.

..... 61

LISTA DE SÍMBOLOS

< menor que

= igual a

> maior que

$\leq$ menor igual a

$\geq$ maior igual a

cm centímetro

kg quilograma

Kg/m² quilograma por metro quadrado

mg miligrama

mg/dL miligrama por decilitro

mm milímetros

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	ácido acetil salicílico
ATC	angioplastia coronária
AVC	acidente vascular cerebral
B.Bloq	beta bloqueador
CABG	cirurgia de revascularização miocárdica
DA	artéria descendente anterior
DAC	doença arterial coronária
DP	desvio padrão
Dr.	doutor
ECAM	eventos cardíacos adversos maiores
ECG	eletrocardiograma
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	hemoglobina glicada
HR	hazard ratio (razão de chances)
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC 95%	intervalo de confiança de 95 por cento.
IECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	índice de massa corpórea
Máx.	máximo
Mín.	mínimo
n	número
Prof.	professor
P	probabilidade
PCI	angioplastia coronária
RM	cirurgia de revascularização miocárdica
SI	Índice Simples de Separação
TCE	tronco da coronária esquerda
vs	versus
Δ mid	diferença entre a probabilidade de evento do grupo intermediário observado e a probabilidade de evento do grupo intermediário previsto.

LISTA DE SIGLAS

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ARTS	Arterial Revascularization Therapies Study
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
FREEDOM	The Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease
MASS	The medicine, angioplasty, or surgery study
SYNTAX	Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery
USP	Universidade de São Paulo

Esper RB. *Aplicação do escore angiográfico SYNTAX em pacientes diabéticos, com doença aterosclerótica coronária obstrutiva multiarterial submetidos a terapia de revascularização miocárdica*. (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: O SYNTAX escore avalia a complexidade da doença arterial coronária (DAC). As diretrizes de revascularização miocárdica recomendam a sua utilização para auxiliar na escolha da melhor estratégia de tratamento (cirurgia ou angioplastia) nos pacientes com DAC estável. O diabetes está associado a DAC de maior complexidade. Poucos estudos avaliaram a aplicação do SYNTAX escore em pacientes diabéticos com DAC multiarterial. **OBJETIVOS:** Avaliar o SYNTAX escore como preditor de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) nos grupos angioplastia coronária (ATC) e cirurgia de revascularização miocárdica (RM) em pacientes diabéticos com DAC multiarterial. Comparar a RM e ATC em relação aos ECAM nas categorias do SYNTAX escore baixo, intermediário e alto. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo, centro único, com pacientes diabéticos com DAC multiarterial randomizados para ATC ou RM. O SYNTAX escore foi calculado *post hoc* por avaliador independente. Pacientes foram categorizados de acordo com o SYNTAX escore: baixo (≤ 22), intermediário (> 22 e < 33) e alto (≥ 33). Foi avaliada prospectivamente a incidência de ECAM compostos por infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, necessidade de nova revascularização e mortalidade. **RESULTADOS:** Pacientes diabéticos ($n=191$) com DAC multiarterial, foram randomizados para realização de RM ($n=95$) ou ATC com stent farmacológico ($n=96$). Foram excluídos da população 3 pacientes: um caso devido a desistência da RM após randomização e dois casos com coronariografias sem condições técnicas de cálculo do SYNTAX escore. Total de 188 pacientes, 96 no grupo ATC e 92 no grupo RM, foram acompanhados por tempo mediano de 6,5 anos (variando de 0,1 a 8,6 anos). Foi observada maior incidência de ECAM nos pacientes com SYNTAX escore intermediário no grupo ATC (17,6% baixo, 52,5% intermediário e 40,9% alto, $p=0.02$). Não foi observada diferença de ECAM entre as diferentes categorias de SYNTAX escore no grupo RM (13,5% baixo, 15,6% intermediário e 34,8% alto, $p=0.10$). O SYNTAX escore não foi fator de risco independente para ECAM no grupo ATC ($HR=1,02$; IC de 95% de 0,99 a 1,06, $p=0,115$). O SYNTAX escore apresentou calibração inadequada ($\Delta_{mid}=23,25$) e baixa capacidade discriminatória (área abaixo da curva ROC = 0.63) para ECAM no grupo ATC. No grupo RM o SYNTAX escore não foi preditor independente de ECAM ($HR=1,03$; IC de 95% de 0,99 a 1,07, $p=0,14$). Quando comparados os grupos ATC e RM de acordo com a categoria de SYNTAX escore foi observada maior incidência de ECAM no grupo angioplastia com SYNTAX escore intermediário (52,5% no grupo ATC vs 15,6% no grupo RM, $p=0.002$). Não foi observada diferença de ECAM nos pacientes com SYNTAX escore baixo (17,6% no grupo ATC vs 13,5% no grupo RM, $p=0,59$) e alto (40,9% no grupo ATC vs 34,8% no grupo RM, $p=0.68$) entre a ATC e RM. **CONCLUSÕES:** O SYNTAX escore não foi preditor independente de ECAM nos grupos angioplastia e cirurgia. Quando comparados os grupos ATC e RM foi observada maior incidência de ECAM no grupo ATC com SYNTAX escore intermediário.

Descritores: 1.Angioplastia 2.Diabetes Mellitus 3.Syntax escore 4.Revascularização miocárdica/cirurgia 5.Doença da artéria coronariana 6.Fatores de risco.

Summary

Esper RB. SYNTAX Score application in diabetic patients with multivessel coronary artery disease randomized to CABG versus PCI – insights on the long-term follow-up [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

AIMS: Evaluate the SYNTAX score (SS) in predicting major adverse cardiovascular events (MACCE) in coronary angioplasty (PCI) and surgery (CABG) groups in diabetic patients with symptomatic multivessel Coronary Artery Disease (CAD). Comparing CABG and PCI according SS category. **METHODS AND RESULTS:** Single center study including 188 patients randomized to PCI (n=96) or CABG (n=92), followed for a median of 6.5 (0.1 to 8.6) years. There were no differences in MACCE in the CABG group regardless of the SS categories (13.5% low, 15.6% intermediate, 34.8% higher, $p=0.10$), while in the PCI group significant differences in MACCE were detected (17.6% low, 52.5% intermediate and 40.9% higher, $p=0.02$). In the PCI and CABG groups SS did not predict MACCE in the Cox regression analysis ($p>0,05$). Comparing PCI and CABG according SS category there was a higher incidence of MACCE in patients with intermediate SS in the PCI group (52.5% in PCI group vs 15.6% in CABG group, $p=0.002$) and no difference were observed in patients with low (17.6% in PCI vs 13.5% in CABG, $p=0.59$) and high SS (40.9% in PCI vs 34.8% in CABG, $p=0.68$). **CONCLUSIONS:** In diabetic patients with multivessel CAD the SS was not an independent risk factor for MACCE in the PCI and CABG groups. Diabetic patients with intermediate SS showed higher MACCE in the PCI group versus CABG.

Descriptors: 1.Angioplasty 2.Diabetes Mellitus 3.Syntax score 4.Myocardial revascularization/surgery 5.Coronary artery disease 6.Risk factors.

1. Introdução

O Diabetes Mellitus é uma doença associada à maior morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (1). Atualmente, aproximadamente 170 milhões de pessoas possuem o diagnóstico de Diabetes Mellitus no mundo (2,8% da população mundial). Em 2030 estima-se que 366 milhões de pessoas no mundo serão diagnosticadas como diabéticas (4,4% da população mundial)(2).

A doença aterosclerótica coronária obstrutiva é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos. Nos diabéticos a apresentação da doença aterosclerótica coronária é, em geral, mais complexa, com maior incidência de lesão de tronco de coronária esquerda, doença arterial coronária (DAC) multiarterial, além de haver comprometimento arterial difuso (3).

A melhor estratégia de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) em diabéticos é tema frequente de discussão e controvérsia na prática clínica. Dos pacientes submetidos à terapia de revascularização miocárdica, aproximadamente 25% são diabéticos. Vários estudos demonstraram maior incidência de eventos mórbidos cardiovasculares em diabéticos submetidos à terapia de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) (4-6).

Diversos fatores clínicos associados ao diabetes influenciam os resultados da revascularização miocárdica neste grupo de pacientes. A dislipidemia do diabetes confere elevado risco cardiovascular, caracterizando-se por aumento dos triglicérides, diminuição do HDL colesterol e alterações qualitativas do LDL colesterol, que a tornam mais aterogênica (LDL pequena e densa). Além disso, a obesidade, a hiperinsulinemia, estados de hipercoagulabilidade e disfunção endotelial, todos com alta prevalência entre os diabéticos, agravam o prognóstico da doença aterosclerótica.

Comparados a não diabéticos, diabéticos têm menor tendência à formação de vasos colaterais para suprir territórios isquêmicos (7) e menor reserva de fluxo coronariano (8), sugerindo alterações funcionais e doença da microcirculação. O fenômeno do remodelamento positivo arterial coronário, responsável pela acomodação do material da placa aterosclerótica na parede arterial, sem que haja redução significativa da luz do vaso, é menos intenso em diabéticos (9).

Nos pacientes diabéticos estudo BARI, que comparou a angioplastia coronária convencional com balão *versus* cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com DAC multiarterial, foi observada menor mortalidade nos pacientes do grupo Cirurgia (10, 11).

O estudo BARI 2D (12) avaliou a estratégia terapêutica em pacientes diabéticos com doença aterosclerótica coronariana estável, comparando a terapia medicamentosa intensiva *versus* a terapia de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica), associada à terapia medicamentosa. Após cinco anos de acompanhamento, não foram observadas diferenças significativas quanto a eventos cardiovasculares maiores (mortalidade, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) entre as duas estratégias. Porém, deve-se levar em conta que, ao final de cinco anos, 42,1% dos pacientes do grupo medicamentoso foram submetidos à terapia de revascularização miocárdica (angioplastia ou revascularização cirúrgica).

O estudo MASS 2 demonstrou que, no subgrupo de pacientes diabéticos, não havia diferença entre a mortalidade ao final do primeiro ano nos grupos de tratamento cirúrgico, percutâneo e clínico (13-15). Porém, após o segundo ano

de acompanhamento, foi demonstrada menor mortalidade nos pacientes diabéticos submetidos à terapia de revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea), quando comparados aos pacientes do grupo de tratamento clínico. Não foi demonstrada diferença de mortalidade entre os pacientes diabéticos dos grupos Angioplastia e Cirurgia, após cinco anos de seguimento (5, 16).

Poucos estudos na literatura compararam a cirurgia de revascularização miocárdica (RM) *versus* a angioplastia (ATC) com stent farmacológico em pacientes diabéticos e com DAC obstrutiva multiarterial.

Metanálise publicada sobre cinco estudos, comparando a estratégia de revascularização cirúrgica *versus* angioplastia com stent farmacológico em pacientes diabéticos com DAC multiarterial, demonstrou menor número de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) no grupo cirúrgico, justificado principalmente pela menor necessidade de nova revascularização (17).

O estudo FREEDOM comparou a revascularização cirúrgica do miocárdio *versus* a angioplastia com stent farmacológico de primeira geração em pacientes diabéticos, que apresentavam doença arterial coronária multilateral, com tempo de seguimento de 3,8 anos. Esse estudo foi realizado de forma prospectiva e randomizado, incluindo 1900 pacientes, em 140 centros mundiais (18), e contou com importante participação do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP, como maior centro de inclusão de pacientes do estudo. Nos resultados, foi observado que a incidência após cinco anos de eventos cardíacos combinados de mortalidade, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral foi maior no grupo de pacientes tratados com

angioplastia coronária (26,6% do grupo Angioplastia *versus* 18,7% do grupo Cirurgia, $p=0,005$). O benefício da cirurgia, neste grupo de pacientes, esteve relacionado à menor mortalidade (10,9% *versus* 16,3%, $p=0,049$) e infarto agudo do miocárdio (13,9% *versus* 6,0%, $p<0,001$). No grupo angioplastia foi demonstrada menor incidência de acidente vascular cerebral após cinco anos de seguimento (2,4% *versus* 5,2%, $p=0,03$) (18).

Os escores de risco para predição de eventos cardiovasculares são ferramentas importantes de auxílio na prática clínica e estratificação de pacientes, para decisão da melhor estratégia terapêutica de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica).

Para a avaliação do impacto da complexidade anatômica da DAC de pacientes submetidos à revascularização miocárdica do estudo *Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery* (SYNTAX) nos resultados da revascularização, foi desenvolvido o escore angiográfico SYNTAX escore (19, 20).

O SYNTAX escore é um escore angiográfico semi-quantitativo (19), que foi desenvolvido baseado em classificações pré-existentes e em consenso de especialistas. Abaixo seguem as classificações utilizadas na composição do SYNTAX escore:

- Classificação dos segmentos da árvore coronariana da American Heart Association (AHA) modificada pelo estudo ARTS (21, 22).
- Escore de Leaman (23).

- Sistema de classificação de lesões do AHA / American College of Cardiology (ACC) (24).
- Classificação de Medina para bifurcações coronárias (25).
- Classificação de oclusão crônica coronária (26).
- Consulta de experts.

O SYNTAX score divide a árvore coronária em 16 segmentos que são representados de acordo com a dominância da circulação coronária (direita ou esquerda). Cada um desses segmentos possui um fator de pontuação multiplicativo em relação à área de suprimento da circulação do ventrículo esquerdo. As lesões consideradas para o cálculo do SYNTAX score devem ter componente obstrutivo maior ou igual a 50% (por estimativa visual), em vasos de calibre maior ou igual a 1,5mm. Outras características da anatomia coronária fazem parte do SYNTAX score, como: dominância coronária, presença de oclusão crônica, circulação colateral, calcificação severa, tortuosidade, lesão aorto-ostial, extensão da lesão, presença de trombo, bifurcação, trifurcação, doença difusa e afilamento do vaso. O SYNTAX score é a somatória das pontuações atribuídas a todas as lesões analisadas, portanto, quanto maior o SYNTAX score, maior a complexidade anatômica das lesões coronárias (19).

O estudo SYNTAX comparou a estratégia de revascularização miocárdica cirúrgica e percutânea, com implante de stent farmacológico, para pacientes com doença aterosclerótica coronária obstrutiva multiarterial e ou lesão obstrutiva de tronco da artéria coronária esquerda (20).

No braço randomizado do estudo SYNTAX, os pacientes foram avaliados de acordo com a complexidade da anatomia coronária e divididos em três grupos, conforme a pontuação do SYNTAX score: Baixo (zero a ≤ 22), Intermediário (22 a 33) e Alto (≥ 33). Após o primeiro ano de acompanhamento, foi demonstrado que os pacientes com SYNTAX score alto (≥ 33) apresentaram maior número de eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização) quando comparados os pacientes submetidos à angioplastia versus os pacientes que realizaram revascularização cirúrgica (23,4% versus 10,9%, $p < 0,01$) (20). Após três anos de acompanhamento, os pacientes com SYNTAX score alto e intermediário, apresentaram maior incidência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) de infarto do miocárdio, morte, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização no grupo Angioplastia, quando comparado ao Cirurgia. Nos pacientes com SYNTAX score baixo, não foram observadas diferenças de ECAM entre os grupos Angioplastia e Cirurgia (27). Esses resultados foram mantidos, após 5 anos de acompanhamento, favorecendo o tratamento cirúrgico em pacientes com anatomia coronária mais complexa com SYNTAX score intermediário e alto (28).

Diversos estudos publicados demonstraram a capacidade de comparação do risco cardiovascular do SYNTAX score em pacientes submetidos à angioplastia coronária e à revascularização miocárdica.

O SYNTAX score foi validado como ferramenta de estratificação de risco cardiovascular em pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda,

apresentando boa capacidade de discriminação e calibração do método nos pacientes do grupo de revascularização por angioplastia (29-35).

Alguns estudos exploraram o papel do SYNTAX score no contexto de doença coronária obstrutiva multiarterial tratados por via percutânea ou cirúrgica.

No subgrupo de pacientes com doença coronária triarterial do estudo SYNTAX, o SYNTAX score não apresentou boa calibração entre os grupos SYNTAX score baixo, intermediário, alto, quanto ao ECAM aos 24 meses no grupo Angioplastia (índice simples de separação de 0,049) e Cirurgia (índice simples de separação de -0,032) (36). Porém, na análise pos hoc do estudo ARTS II, que comparou a cirurgia versus angioplastia com stent farmacológico de primeira geração em pacientes com DAC multiarterial, foi demonstrada uma calibração adequada do SYNTAX score (alto, intermediário e baixo) no grupo Angioplastia (índice simples de separação de 0,192) (36).

Metanálise publicada de 6508 pacientes submetidos à angioplastia com stent farmacológico demonstrou que o SYNTAX score maior ou igual a 23 foi fator independente de risco cardiovascular para eventos cardíacos adversos maiores, mortalidade e trombose de stent (37).

O SYNTAX score, quando aplicado para pacientes submetidos à terapia de revascularização cirúrgica, não possui capacidade de predição de eventos cardiovasculares, na maioria dos estudos publicados (20, 36, 38, 39). Trabalho com pacientes submetidos a procedimento de revascularização cirúrgica sem circulação extracorpórea demonstrou capacidade de predição de ECAM com o SYNTAX score (40). Foi descrito score angiográfico para pacientes submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica (CABG SYNTAX), onde são descontadas as lesões, as quais estão irrigadas por enxertos cirúrgicos

pérvios. Estudos maiores prospectivos devem ser realizados para avaliar a predição de eventos com o CABG SYNTAX nos pacientes operados (41).

As diretrizes atuais recomendam a utilização do SYNTAX score como ferramenta de estratificação, para auxílio na decisão da estratégia de revascularização miocárdica (angioplastia ou cirurgia) em pacientes com doença aterosclerótica coronária (42-46).

Poucos estudos aplicaram o SYNTAX score em populações de pacientes diabéticos submetidos à terapia de revascularização miocárdica.

No subgrupo de pacientes diabéticos do estudo SYNTAX, foi observado que, após um ano, os desfechos de seguridade (mortalidade, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) foram semelhantes entre o grupo Cirúrgico e Angioplastia, quando divididos em SYNTAX score baixo (0 a 22), intermediário (23-32) e alto (≥ 33). Os pacientes do grupo Angioplastia apresentaram maior número de ECAM quando comparados ao tratamento cirúrgico, nos grupos com SYNTAX score intermediário (12,9% versus 26%, $p=0,046$) e alto (12,2% versus 32,4%, $p=0,003$). (47) Após cinco anos de acompanhamento, não foi observada diferença de ECAM entre a cirurgia e a angioplastia nos pacientes com SYNTAX score baixo (42,5% no grupo Angioplastia *versus* 33,7% no grupo Cirurgia, $p=0,38$). Foi demonstrada tendência a maior ECAM para os pacientes diabéticos que realizaram angioplastia e que apresentavam SYNTAX score intermediário (41,5% versus 28,6%, $p=0,078$). Nos pacientes diabéticos com SYNTAX score alto foi observada diferença significativa de maior ECAM no grupo Angioplastia, quando comparado com o grupo Cirurgia (56,7% versus 25,5%, $p < 0,001$). Após cinco anos, os desfechos de seguridade foram semelhantes entre o grupo

Cirurgia e Angioplastia com SYNTAX escore baixo e intermediário. Nos diabéticos que realizaram angioplastia do grupo SYNTAX escore alto, foi demonstrada maior incidência agrupada de mortalidade, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, quando comparados ao grupo cirúrgico (31% versus 16%, $p=0,034$) (48).

Foi pouco explorada na literatura a avaliação do SYNTAX escore como preditor de eventos cardiovasculares maiores (morte, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e necessidade de nova revascularização), através de estudo prospectivo, randomizado, com longo tempo de seguimento, em pacientes diabéticos submetidos à terapia de revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea). Portanto, a realização de estudo que avalie a aplicação do escore angiográfico SYNTAX em pacientes diabéticos com DAC multiarterial submetidos à revascularização cirúrgica ou percutânea é de grande importância para o melhor entendimento da aplicação do SYNTAX escore neste grupo de pacientes.

2. Objetivos

Este estudo possui como objetivos:

- Avaliar o SYNTAX score quanto à predição de eventos cardiovasculares adversos maiores (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, necessidade de nova revascularização miocárdica e mortalidade) nos grupos Angioplastia e Cirurgia em pacientes diabéticos com doença aterosclerótica obstrutiva multiarterial.
- Comparar a revascularização cirúrgica e a angioplastia com stent farmacológico, em relação aos eventos cardiovasculares adversos maiores nas categorias do SYNTAX score baixo, intermediário e alto, em pacientes diabéticos com doença aterosclerótica obstrutiva multiarterial.

3. Métodos

3.1 Formato do estudo

Estudo prospectivo randomizado, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Pacientes diabéticos, com DAC obstrutiva multiarterial e indicação de revascularização miocárdica, acompanhados em um único centro, foram randomizados para realização de revascularização miocárdica, cirúrgica ou percutânea (angioplastia coronária com implante de stent farmacológico) e acompanhados de forma prospectiva com equipe clínica local. As cinecoronariografias índices realizadas antes da revascularização miocárdica dos pacientes foram analisadas *pos hoc*, para cálculo do escore angiográfico SYNTAX, por cardiologista intervencionista, cego em relação à estratégia de revascularização randomizada e desfechos clínicos dos pacientes. Os desfechos clínicos de eventos cardíacos adversos maiores (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, necessidade de nova revascularização e mortalidade) foram analisados no grupo Angioplastia e Cirurgia, de acordo com a categoria do SYNTAX escore.

3.2 População de pacientes

Pacientes com o diagnóstico de diabetes, com doença aterosclerótica coronária multiarterial obstrutiva estável, com indicação de revascularização miocárdica, foram avaliados por equipe de cardiologistas clínicos, intervencionistas e de cirurgia cardíaca. Para o paciente ser admitido no estudo, a equipe médica de cardiologistas clínicos, hemodinamicistas e cirurgiões cardíacos deveria estar de acordo que a revascularização miocárdica do paciente poderia ser feita por ambas as técnicas (revascularização cirúrgica ou percutânea). Todos os pacientes receberam informações sobre os procedimentos realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e este protocolo está de acordo com a declaração de Helsink. Após a assinatura do termo de consentimento, o paciente foi randomizado de forma eletrônica, para a revascularização cirúrgica do miocárdio ou angioplastia com stent farmacológico.

Pacientes incluídos neste estudo fazem parte de protocolo de estudo conduzido pelo grupo de pesquisa MASS do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.3 Critérios de inclusão no estudo

- Homens ou mulheres ≥ 18 anos.
- Diabetes Mellitus (tipo 1 ou 2), definido de acordo com os critérios da American Diabetes Association:
 - a) Presença de sintomas clássicos de diabetes com glicêmica plasmática pós-prandial maior que 200 mg/dL.
 - b) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL em mais de uma ocasião.
- Doença coronária obstrutiva $\geq 70\%$ em duas ou mais artérias coronárias em dois ou mais territórios arteriais coronários (territórios da artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita).
- Características angiográficas, passíveis de tratamento por ambas as técnicas de revascularização miocárdica (intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica).
- Indicação de revascularização miocárdica baseada em sintomas clínicos e ou evidência objetiva de isquemia miocárdica.
- Cinecoronariografia passível de análise técnica para cálculo do escore angiográfico SYNTAX.
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo.

3.4 Critérios de exclusão do estudo

- Cinecoronariografia com condições técnicas insuficientes para análise e cálculo do escore angiográfico SYNTAX.
- Pacientes com insuficiência cardíaca severa (classe III ou IV, de acordo com a classificação da New York Heart Association ou edema pulmonar) no momento da admissão.
- Cirurgia cardíaca prévia de revascularização miocárdica.
- Cirurgia valvar cardíaca prévia.
- Angioplastia prévia com implante de stent nos últimos seis meses.
- Acidente vascular cerebral (AVC) prévio nos últimos seis meses, ou pacientes com AVC há mais que seis meses com envolvimento neurológico significativo residual com pontuação no escore de Rankin maior que um.
- Reestenose intra-stent do vaso tratado.
- História prévia de sangramento significativo nos últimos seis meses.
- Duas ou mais oclusões crônicas nos principais territórios coronários considerados alvos para revascularização.
- Pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda (TCE) $\geq 50\%$.
- IAM com supra de ST no período de 72 horas antes da admissão no estudo, necessitando de revascularização.
- CKMB 2 vezes maior que o limite superior da normalidade no dia da randomização.

- Planejamento de realização de outra cirurgia no mesmo tempo da revascularização miocárdica (exemplo: cirurgia de troca valvar, endarterectomia carotídea e etc.).
- Contra indicação para revascularização miocárdica devido à condição clínica.
- Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia ou diátese hemorrágica conhecida.
- Intolerância ou contra indicação ao uso da aspirina e ou clopidogrel.
- Demência com escore de mini mental teste < 20.
- Doença extra cardíaca com expectativa de vida menor que cinco anos (exemplo: DPOC avançado, insuficiência hepática e insuficiência renal).
- Suspeita de gravidez.
- Paciente inscrito em outro estudo.

3.5 Cálculo do escore angiográfico SYNTAX

O algoritmo de análise do escore SYNTAX está descrito em detalhes e disponível no website do SYNTAX escore (www.syntaxscore.com).

Diversos estudos publicados demonstraram reprodutibilidade e variabilidade adequadas do cálculo do SYNTAX escore intraobservador e interobservador (49-51).

Neste presente estudo, o SYNTAX escore foi calculado através da análise da cinecoronariografia índice dos pacientes incluídos no estudo. Todas as variáveis angiográficas relacionadas ao SYNTAX escore foram analisadas e calculadas por cardiologista intervencionista com treinamento em cálculo do escore SYNTAX. O avaliador desconhecia, no momento do cálculo do escore SYNTAX, a terapia de revascularização, à qual o paciente foi submetido através da randomização e evolução clínica do paciente (análise cega). Todas as lesões coronarianas, por estimativa visual, em vasos de calibre $\geq 1,5\text{mm}$ e com obstrução luminal $\geq 50\%$ foram consideradas para a análise e pontuação do SYNTAX escore.

Os pacientes foram categorizados, de acordo com a complexidade da anatomia coronária, em três grupos, conforme a pontuação do SYNTAX escore: Baixo (zero a ≤ 22), Intermediário (22 a 33) e Alto (≥ 33).

3.6 Procedimento de revascularização por angioplastia

O procedimento de angioplastia coronária foi realizado, de acordo com a técnica padrão estabelecida, com uso de stents farmacológicos de primeira geração eluídos com Sirolimus ou Paclitaxel e objetivando a revascularização mais completa possível. Todos os pacientes receberam dose de ataque de Clopidogrel de 300mg e AAS 100mg antes do procedimento. A infusão de Glicoproteína IIb/IIIa foi realizada durante o procedimento e manutenção por 24 horas após a angioplastia. Na alta hospitalar, os pacientes receberam dose de manutenção de Clopidogrel de 75mg ao dia, por pelo menos um ano, e 100 mg de AAS para uso contínuo. No grupo Angioplastia, foi considerada revascularização completa anatômica, quando foram tratadas todas as lesões com obstrução maior que 70% em vasos de calibre maiores que 2,5 mm.

3.7 Procedimento de revascularização cirúrgica

A recomendação do estudo foi de realizar a revascularização miocárdica da forma mais completa possível, sendo recomendado o uso rotineiro de enxerto da artéria mamária esquerda para a artéria descendente anterior. A estratégia da cirurgia de revascularização miocárdica, com e sem circulação extracorpórea ficou a critério do cirurgião. O uso do AAS foi recomendado e utilizado por uso contínuo após o procedimento. No grupo Cirurgia foi considerada revascularização completa anatômica, quando foram realizados enxertos para todos os territórios arteriais que possuíam lesões com obstrução maior que 70% em vasos de calibre maior ou igual a 2,5 mm.

3.8 Manejo medicamentoso dos pacientes

A importância do controle dos fatores de riscos cardiovasculares foi enfatizada aos pacientes e médicos clínicos assistenciais. O tratamento medicamentoso ficou a critério do médico clínico, objetivando nível de hemoglobina glicosilada menor que 7%. A terapia anti-hipertensiva foi preferencialmente realizada com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e beta-bloqueadores (B-bloq.). Foi recomendada meta de controle da pressão arterial menor que 130/80 mm de Hg. A terapia com estatina foi recomendada para todos os pacientes, objetivando valor de LDL menor que 70 mg/dL.

3.9 Definições dos desfechos clínicos

Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (ECAM): Constituídos por mortalidade, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização.

Mortalidade: Morte por todas as causas.

Infarto agudo do miocárdio (IAM): Nos primeiros 30 dias, o IAM foi definido pela presença de nova onda Q no eletrocardiograma (ECG) em $\geq$ duas derivações contíguas, comparados com o ECG de base. Após 30 dias do procedimento índice de revascularização (angioplastia ou cirurgia), o IAM foi definido como elevação típica de troponina ou CKMB associada a $\geq$ dois dos critérios a seguir:

- Sintomas de isquemia ou sintomas atípicos de isquemia;
- Novas ondas Q patológicas no ECG;
- Novas alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST);
- Necessidade de nova revascularização;
- Achados patológicos de IAM.

A elevação de troponina é definida como elevação superior ao limite da normalidade.

A elevação da CKMB é definida como maior que duas vezes o limite superior da normalidade.

O IAM após angioplastia ou cirurgia foi considerado como elevação enzimática na presença de onda Q patológica, a elevação enzimática isolada não foi considerada IAM peri-procedimento.

Acidente vascular cerebral (AVC):

AVC foi definido com presença de um ou mais dos critérios descritos a seguir:

- Déficit neurológico focal novo nas últimas 72 horas.
- Déficit neurológico focal novo nas últimas 24 horas, com evidência de imagem de infarto cerebral ou hemorragia intracraniana.
- Encefalopatia não focal originada nas últimas 24 horas, com evidência de imagem de infarto cerebral ou hemorragia intracraniana que pode explicar o quadro clínico apresentado.
- A isquemia aguda retiniana foi incluída na definição de AVC.

Para se enquadrar na definição de AVC, o déficit neurológico deve ser novo, de aparecimento abrupto e não atribuído a nenhuma outra causa alternativa.

Necessidade de nova revascularização: A necessidade de nova revascularização foi definida como qualquer procedimento de revascularização por angioplastia ou revascularização miocárdica cirúrgica, após o procedimento índice de revascularização.

3.10 Análise estatística

As variáveis quantitativas avaliadas foram descritas segundo a população total do estudo e grupos de tratamento com uso medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas entre os grupos (Angioplastia e Cirurgia) com uso de testes t-Student (52). As variáveis qualitativas avaliadas foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a existência de associação com os grupos com uso de testes qui-quadrado.

Foram avaliadas as características clínicas, angiográficas e laboratoriais mensuradas no estudo, na população total e grupos de tratamento, e verificada a influência dessas características na ocorrência de ECAM com uso de regressão de Cox univariada com as estimativas dos hazard ratios (HR) com os respectivos intervalos com 95% de confiança. As variáveis que apresentaram níveis descritivos inferiores a 0,10 ($p < 0,10$) nos testes univariados foram testadas conjuntamente em um modelo de regressão de Cox múltipla,

permanecendo no modelo final apenas as variáveis com significância estatística ($p < 0,05$).

Foram calculados os eventos de ECAM nos primeiros 12 meses de seguimento e verificada a existência de associação do ECAM com as categorias do SYNTAX score separadamente em cada grupo de tratamento com uso de testes da razão de verossimilhanças.

A presença de ECAM, ao longo de todo o seguimento, foi comparada entre as categorias do SYNTAX score separadamente em cada grupo de tratamento com uso da função Kaplan-Meier e testes log-rank .

Para cada categoria do SYNTAX score, foram estimadas as funções Kaplan-Meier, segundo grupos de tratamento (Cirurgia e Angioplastia) e comparados os grupos com uso de testes log-rank para a ocorrência de ECAM e para cada evento separado de AVC, IAM, nova revascularização e óbito.

Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) foram realizadas para avaliar a acurácia do SYNTAX score para predizer ECAM na população total do estudo e grupos de tratamento (Angioplastia e Cirurgia). Foram calculadas as áreas abaixo da curva (AUC) ROC na população total do estudo, grupo ATC e grupo RM. Cálculos do delta mid (Δ_{mid}) foram realizados para avaliar a calibração do SYNTAX score como preditor de ECAM.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada com o software SPSS 20.0 (IBM®)

Avaliação da calibração e discriminação do SYNTAX escore

O desempenho de um escore de risco (acurácia) é avaliado pela sua capacidade de discriminação e calibração.

Discriminação é a probabilidade de o teste atribuir valores mais elevados de risco a pacientes que irão ter eventos em comparação àqueles que não apresentarão eventos. A capacidade discriminatória do teste é medida através da área abaixo da curva ROC, que varia de 0,50 (sem discriminação) a 1,0 (discriminação perfeita).

A calibração é a relação do risco previsto com o risco observado, em especial no grupo intermediário do escore (36). Quando estratificamos a população do estudo em três grupos (Ex: SYNTAX escore alto, intermediário e baixo), o escore deverá ter um grupo intermediário, no qual o risco observado neste grupo (P do grupo intermediário observada) idealmente corresponderia ao risco previsto deste grupo (P do grupo intermediário prevista) definida como: $(P_{\text{pior}} + P_{\text{melhor}}) / 2$; assumindo P_{pior} como a probabilidade (P) prevista de evento para um paciente no grupo com a maior pontuação do SYNTAX escore (grupo SYNTAX escore alto) e P_{melhor} como a Probabilidade do mesmo evento para um paciente no grupo com a menor pontuação do escore (grupo SYNTAX escore baixo) (53). Quanto mais o risco do grupo intermediário observado é próximo ao valor do P do grupo intermediário previsto, a sua diferença será mais próxima de zero ($\Delta_{\text{mid}} = P \text{ do grupo intermediário observado} - P \text{ do grupo intermediário previsto}$). Desta forma, mais o estrato intermediário será calibrado e a estratificação de risco bem equilibrada entre os grupos (54).

A precisão do SYNTAX score para predição de ECAM, no contexto dos dados avaliados no estudo, foi abordada com base em duas habilidades:

- Capacidade de discriminação, avaliada pela área abaixo da curva ROC na população total do estudo, grupo Angioplastia e grupo Cirurgia.
- Capacidade de fornecer uma estimativa do risco calibrada do grupo intermediário através do cálculo do delta Δ_{mid} (quanto mais próximo de zero for o Δ_{mid} , melhor a calibração do score).

3. Resultados

No período de maio de 2006 a abril de 2010, foram cadastrados no banco de dados do grupo MASS do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 20769 pacientes, submetidos à cinecoronariografia, por apresentarem suspeita clínica de DAC. Deste banco, foram selecionados 191 pacientes diabéticos com doença arterial coronária multiarterial, com indicação de revascularização miocárdica baseada em sintomas clínicos e ou evidência objetiva de isquemia miocárdica, para participarem do presente estudo. Os pacientes foram incluídos no caso de concordância entre cirurgiões, hemodinamicistas e médicos clínicos, quanto à possibilidade de realização de qualquer uma das opções de tratamento de revascularização miocárdica (cirurgia e angioplastia). Após receberem informações detalhadas do estudo e sanarem suas dúvidas, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O Total de 191 pacientes diabéticos com doença aterosclerótica coronária multiarterial foram incluídos e randomizados no estudo. Noventa e cinco pacientes foram randomizados para o grupo de cirurgia de revascularização miocárdica (RM) e 96 pacientes para realização de angioplastia coronária (ATC).

As cinecoronariografias índices pré-procedimento de revascularização foram avaliadas para cálculo do SYNTAX score. De um total de 191 pacientes, 189 (98,95%) possuíam cinecoronariografias com condições técnicas para análise e cálculo do SYNTAX score. Um paciente desistiu de realizar procedimento de revascularização após a randomização e foi excluído desta análise. A amostra final para análise deste estudo foi de 188 pacientes, sendo 96 pacientes do grupo Angioplastia e 92 pacientes do grupo Cirurgia de revascularização miocárdica.

O tempo mediano de seguimento dos pacientes do estudo foi de 2370 dias (6,4 anos) desde a randomização, variando entre 10 a 3148 dias e não houve diferença no tempo mediano de seguimento entre os grupos Angioplastia e Cirurgia (2371 dias, variando de 33 a 3112 dias no grupo ATC vs 2370 dias, variando de 10 a 3148 dias no grupo RM, $p=0,89$). **Tabela 1.**

Características clínicas, angiográficas, laboratoriais e do procedimento da população total do estudo

Quando analisamos as características clínicas, laboratoriais e angiográficas de todos os pacientes incluídos no estudo, sem considerar o tipo de tratamento ao qual o paciente foi submetido, encontramos idade média de 61 anos ($\pm 8,1$), 63,8% do sexo masculino, 82,4% de hipertensos, 25% com IAM prévio, 3,7% com AVC prévio, 10% de tabagistas ativos, 53,2% apresentavam lesão no terço proximal da artéria descendente anterior, índice de massa corpórea médio de $30,3 \text{ Kg/m}^2$ (± 5), glicemia de jejum inicial média de 163,2 mg/dL (± 62) com mediana de 146 mg/dL, Hemoglobina Glicada (HbA1c) de 7,9% , 32,8% de diabéticos insulino dependentes, colesterol total médio de 178 mg/dL (± 47), LDL colesterol médio de 103,3 mg/dL ($\pm 37,4$), HDL colesterol médio de 37,9 mg/dL ($\pm 10,2$), triglicérides de 191,5 mg/dL ($\pm 182,6$), 16,1% apresentavam clearance de creatinina menor que 60 ml/minuto, 9,2% com fração de ejeção (FE) menor que 40%, 71,4% com DAC triarterial, SYNTAX score médio de 25,7 ($\pm 10,1$), categoria do SYNTAX score baixo 37,8%, categoria do SYNTAX score intermediário 38,3%, categoria do SYNTAX score alto 23,9% e 64,2% dos pacientes obtiveram revascularização completa anatômica. **Tabela 1.**

Tabela 1. Características clínicas, angiográficas, laboratoriais e do procedimento na população total dos pacientes do estudo.

Característica	População total
	n=188
Idade — anos	61,0 ±8,1
Sexo Masculino — %	63,8
Tabagista ativo — %	10,6
Hipertensão arterial — %	82,4
IAM prévio — %	25,5
IAM recente (<90 dias)— %	9
AVC prévio — %	3,7
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica — %	2,7
Insuficiência Arterial Periférica — %	1,6
Circunferência abdominal— cm	104 ±12,1
Índice de Massa Corpórea— Kg/m ²	30,3 ±5,0
Colesterol Total — mg/dL	178 ±47,0
LDL colesterol — mg/dL	103 ±37,4
HDL colesterol — mg/dL	37,9 ±10,2
Triglicérides -- mediana (mínimo;máximo)— mg/dL	153 (11;1887)
Clearance de creatinina — ml/min.	86,2±30,0
Clearance de creatinina < 60 ml/min, — %	16,1
Hemoglobina Glicada — %	7,9 ±1,9
Uso de insulina — %	32,8
Uso de hipoglicemiante oral — %	64
Uso de aspirina- no./total — %	96,3
Uso de Beta Bloqueador — %	82,4
Uso de IECA — %	62
Uso BRA — %	21,3
Uso de estatina — %	94,1
Uso de nitratos — %	9,6
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE)	
Percentual	61,8 ±10,1
FE <40% — %	9,2
Anatomia coronariana	
DAC Biarterial — %	28,6
DAC Triarterial — %	71,4
SYNTAX score	
Médio	25,7 ±10,1
Categoria do SYNTAX Score	
Baixo: ≤22 — %	37,8
Intermediário: 23 a 32 — %	38,3
Alto: ≥33 — %	23,9
Lesão na DA proximal — %	53,2
Lesão longa (> 20 mm) — %	52,2
Calcificação coronária Severa— %	25,5
Revascularização completa anatômica	64,2
Tempo de seguimento (dias) -- médio±DP(mediana)	2244,4±780,9 (2370) [§]

Valores contínuos descritos por média e ± desvio padrão. AVC: acidente vascular cerebral. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina. DA:artéria descendente anterior. DAC: doença arterial coronária. IAM: infarto agudo do miocárdio. IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina. NA: não aplicável.

Características clínicas, angiográficas, laboratoriais e do procedimento dos grupos Angioplastia e Cirurgia

Quando analisados separadamente, os pacientes dos grupos Angioplastia e Cirurgia possuíam características clínicas, laboratoriais e angiográficas semelhantes, exceto em relação à prevalência de tabagismo ativo (5,2% no grupo ATC vs 16,3% no grupo RM, $p=0,014$) e uso de nitratos orais (16,7% no grupo ATC vs 2,2% no grupo RM, $p=0,001$). Apresentavam idade média de 61,9 anos (grupo ATC) e 60 anos (grupo RM), hipertensão arterial em 83% no grupo ATC e 81% no grupo RM, índice de massa corpórea médio de 30 kg/m² e HbA1c média de 7,9% em ambos os grupos. Pacientes insulino dependentes eram 33,3% no grupo ATC e 32,2% no grupo RM ($p=0,87$).

Quanto às variáveis angiográficas, apresentavam lesão no terço proximal da artéria descendente anterior em 52% dos pacientes no grupo ATC e 54,3% no grupo RM, DAC biarterial em 33,3% no grupo ATC e 22,8% no grupo RM ($p=0,14$), DAC triarterial em 66,7% no grupo ATC e 73,9% no grupo RM ($p=0,14$). Não foram observadas diferenças quanto à complexidade anatômica coronária de acordo com o SYNTAX score médio e categorias do SYNTAX score entre os grupos ATC e RM: SYNTAX score médio de $25,8\pm 9,4$ vs $25,61\pm 10,6$ ($p=0,86$), SYNTAX score baixo 35,4% vs 40,2%, SYNTAX score intermediário 41,7% vs 34,8% e SYNTAX score alto 22,9% vs 25% ($p=0,62$), nos grupos ATC e RM, respectivamente.

No procedimento índice de revascularização do grupo ATC foram utilizados em média $3,1\pm 0,89$ stents por paciente, com extensão média somada de stents por

paciente de $60,6 \pm 20,7$ mm, sendo que 70,75% dos stents farmacológicos utilizados eram eluídos com Sirolimus e 29,25% eluídos em Paclitaxel.

No procedimento índice de revascularização do grupo RM foram utilizados em média $2,81 (\pm 0,77)$ enxertos de pontes (arteriais ou venosas) cirúrgicos por paciente e $1,0 \pm 0,3$ de utilização média do enxerto da artéria mamária esquerda.

Não foi observada diferença entre o percentual de revascularização completa anatômica entre os grupos Angioplastia e Cirurgia (59,4% no grupo ATC versus 69,2% no grupo RM, $p=0,16$). **Tabela 2.**

Tabela 2. Descrição das características clínicas, laboratoriais e angiográficas avaliadas segundo grupos de tratamento e resultados dos testes estatísticos.

Característica	ATC n=96	RM n=92	p*
Idade — anos	61,9 ±8,2	60,0 ±8	0,12
Sexo Masculino — %	61,5	66,3	0,48
Tabagista ativo — %	5,2	16,3	0,014
Hipertensão arterial — %	80,3	81,5	0,74
IAM prévio — %	26,0	25,0	0,87
IAM recente (<90 dias)— %	8,3	9,8	0,72
AVC prévio — %	4,2	3,3	0,74
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica — %	2,1	3,3	0,61
Insuficiência Arterial Periférica — %	1	2,2	0,53
Circunferência abdominal— cm	103,1 ±10,7	105,9 ±13,3	0,1
Índice de Massa Corpórea— Kg/m ²	30,5 ±5,0	30,7 ±5,0	0,34
Colesterol Total — mg/dL	178,9 ±46,4	177,0 ±47,8	0,78
LDL colesterol— mg/dL	103,9 ±35,7	102,7 ±39,2	0,82
HDL colesterol — mg/dL	37,0 ±8,4	38,9 ±11,8	0,19
Triglicérides -- mediana (mínimo;máximo)— mg/dL	156 (11;1508)	152 (43;1887)	0,6
Clearance de creatinina — ml/min.	83,6 ±33,3	88,9 ±28,3	0,23
Clearance de creatinina < 60 ml/min, — %	21	11	0,06
Hemoglobina Glicada — %	7,9 ±1,8	7,9 ±2,1	0,94
Uso de insulina — %	33,3	32,2	0,87
Uso de hipoclicemiantes oral — %	61,5	66,7	0,26
Uso de aspirina- no./total — %	97,9	94,6	0,25
Uso de Beta Bloqueador — %	85,4	79,3	0,27
Uso de IECA — %	66,3	57,6	0,22
Uso BRA — %	22,9	19,6	0,57
Uso de estatina — %	92,7	95,7	0,39
Uso de nitratos — %	16,7	2,2	0,001
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE)			
Percentual	62,2 ±9,8	61,4 ±10,5	0,76
FE <40% — %	10,8	7,6	0,49
Anatomia coronariana			
DAC Biarterial— %	33,3	22,8	0,14
DAC Triarterial — %	66,7	73,9	0,14
SYNTAX escore			
Médio	25,8 ±9,4	25,61 ±10,6	0,86
Categoria do SYNTAX Escore			0,62
Baixo: ≤22 — %	35,4	40,2	
Intermediário: 23 a 32 — %	41,7	34,8	
Alto: ≥33 — %	22,9	25	
Lesão na DA proximal — %	52,1	54,3	0,75
Lesão longa (> 20 mm) — %	53,7	50,5	0,66
Calcificação coronária Severa— %	22,9	28,3	0,4
Número médio de stents por pacientes na ATC índice	3,1 ±0,89	NA	NA
Stent eluído com Sirolimus — %	70,75	NA	NA
Stent eluído com Paclitaxel — %	29,25	NA	NA
Extensão médio de stents — mm	60,6 ±20,7	NA	NA
Número médio de enxertos cirúrgicos na RM índice	NA	2,81 ±0,77	NA
Número médio de enxertos de mamária na RM índice	NA	1,03 ±0,3	NA
Revascularização completa anatômica	59,4	69,2	0,16
Tempo de seguimento (dias) -- médio±DP(mediana)	2251,5 ±750,2 (2371)	2237,1 ±815,9 (2370)	0,89
*p= resultado do teste de probabilidade referente a comparação do grupo angioplastia (ATC) versus cirurgia (RM). Valores contínuos descritos por média e ± desvio padrão. AVC: acidente vascular cerebral. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina. DA:artéria descendente anterior. DAC: doença arterial coronária. IAM: infarto agudo do miocárdio. IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina. NA: não aplicável.			

Avaliação do SYNTAX score como preditor de ECAM

População total do estudo

Na população total do estudo, foi demonstrada na regressão univariada de Cox, que as variáveis angiográficas e clínicas SYNTAX score, uso de nitrato, uso de estatina e clearance de creatinina <60ml/min influenciavam a incidência de ECAM ($p < 0,05$). **Tabela 3.**

Após a correção de potenciais vieses de confusão, através da regressão logística multivariada de Cox, as variáveis SYNTAX score, uso de nitrato e DPOC permaneceram como fatores de risco relacionados à incidência de ECAM, quando avaliada a população total do estudo independente da estratégia de revascularização realizada, com probabilidade menor que 0,05.

Tabela 3.

Tabela 3. Ocorrência de ECAM segundo características dos pacientes e resultado da regressão de Cox univariada e multivariada para cada característica na população total do estudo.

Diabéticos (População total do estudo)								
	Regressão de Cox Univariada				Regressão de Cox Multivariada			
	HR	IC 95%		p	HR	IC 95%		p
		Inferior	superior			Inferior	superior	
Syntax escore	1,028	1,003	1,055	0,030	1,03	1,003	1,058	0,029
IAM prévio	1,710	0,978	2,990	0,060				0,282
Tabagista ativo	0,277	0,067	1,136	0,075				0,075
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2,974	0,926	9,556	0,067	4,835	1,435	16,285	0,011
Uso de estatina	0,308	0,139	0,683	0,004				0,577
Uso de nitrato	2,428	1,220	4,833	0,012	2,857	1,418	5,755	0,003
Clearance de creatinina <60ml/min	0,987	0,977	0,997	0,014				0,127

Regressão de Cox para ocorrência de Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM) composto por Infarto agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, Morte e necessidade de nova Revascularização. Intervalo de Confiança (IC). Hazard Ratio (HR).

Grupo Angioplastia

No grupo Angioplastia o SYNTAX score não foi fator de risco independente para ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores (HR 1,02, IC de 95% 0,9 a 1,0, $p=0,11$).

A regressão de Cox univariada demonstrou que as variáveis IAM prévio, uso de nitrato e uso de aspirina estavam associadas ao tempo de ocorrência de ECAM.

Após correção para potenciais vieses de confusão, a regressão multivariada de Cox mostrou que, no grupo Angioplastia, o uso de aspirina na randomização foi variável protetora independente para ocorrência de ECAM (HR=0,22; IC de 95% de 0,52 a 0,92; $p=0,039$). Não foram observados fatores de risco independentes para ECAM na regressão multivariada de Cox no grupo Angioplastia. **Tabela 4.**

Tabela 4. Ocorrência de ECAM segundo características dos pacientes e resultado da regressão de Cox univariada e multivariada para cada característica no grupo Angioplastia.

Grupo ATC							
	Regressão de Cox Univariada				Regressão de Cox Multivariada		
	HR	IC 95%		P	HR	IC 95%	p
		inferior	superior			inferior	Superior
Syntax score	1,026	0,994	1,06	0,115			-
IAM prévio	2,032	1,039	3,977	0,038			0,084
Uso de Nitrato	2,250	1,820	4,681	0,030			0,087
Uso de Aspirina	0,220	0,052	0,926	0,039	0,22	0,52	0,039

Regressão de Cox para ocorrência de Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM) composto por Infarto agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, Morte e necessidade de nova Revascularização. Intervalo de Confiança (IC). Hazard Ratio (HR).

Grupo Cirurgia

No grupo RM, a regressão de Cox univariada demonstrou que as variáveis doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e uso de estatina estavam associadas ao tempo de ocorrência de ECAM.

Após correção para potenciais vieses de confusão, a regressão multivariada de Cox mostrou que, no grupo Cirurgia, a presença de DPOC está associada a maior risco de ECAM (HR=6,28; IC de 95% de 1,37 a 29,15; $p=0,018$). O uso prévio de IECA (HR=0,33; IC de 95% de 0,12 a 0,90; $p=0,032$) e estatina (HR=0,08; IC de 95% de 0,021 a 0,303; $p=0,0002$) estão associados a menor risco de ECAM no grupo Cirurgia. **Tabela 5.**

O SYNTAX score não influenciou estatisticamente no tempo de ocorrência de ECAM (HR=1,03; IC de 95% de 0,99 a 1,07; $p=0,14$). **Tabela 5.**

Tabela 5. Ocorrência de ECAM segundo características dos pacientes e resultado da regressão de Cox univariada e multivariada para cada característica no grupo Cirurgia.

	Grupo RM						
	Regressão de Cox Univariada				Regressão de Cox Multivariada		
	HR	IC 95%		p	HR	IC 95%	p
		inferior	superior			inferior	superior
Syntax score	1,033	0,990	1,077	0,140			-
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	5,491	1,241	24,305	0,025	6,28	1,37	29,15
Uso de IECA	0,418	0,162	1,078	0,071	0,33	0,12	0,90
Uso de estatina	0,135	0,039	0,470	0,002	0,08	0,021	0,303

IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina. Regressão de Cox para ocorrência de Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM) composto por Infarto agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, Morte e necessidade de nova Revascularização. Intervalo de Confiança (IC). Hazard Ratio (HR).

Avaliação da capacidade discriminatória e calibração do SYNTAX score para ECAM

População total do estudo

Ao avaliarmos a capacidade discriminatória do SYNTAX score para ECAM na população total do estudo, observamos uma área abaixo da curva ROC de 0,62 (IC de 95% 0.54 a 0.70, $p=0.007$), demonstrando uma capacidade discriminatória discreta. **Gráfico 1.** O SYNTAX score foi considerado uma ferramenta preditora de ECAM de baixa calibração na população total do estudo ($\Delta_{mid}=9,45$). **Tabela 6. (página 46)**

Gráfico 1. Curva ROC do SYNTAX score para ECAM na população total do estudo.

AUC	IC 95%		P
	Inferior	Superior	
0.62	0.54	0.70	0.007

Grupo Angioplastia

Demonstrada capacidade discriminatória baixa do SYNTAX score para ECAM no grupo ATC com área abaixo da curva ROC de 0,63 (IC de 95% 0.52 a 0.74, $p=0.03$). **Gráfico 2.**

A calibração do SYNTAX score como ferramenta preditora de ECAM no grupo Angioplastia foi ruim, com valor do Δ_{mid} de 23,25. **Tabela 6. (página 46)**

Gráfico 2. Curva ROC do SYNTAX score para ECAM no grupo ATC

AUC	IC 95%		P
	Inferior	Superior	
0.63	0.52	0.74	0.03

Grupo Cirurgia

Demonstrada a ausência de capacidade discriminatória do SYNTAX score para ECAM no grupo RM com área abaixo da curva ROC de 0,61 (IC de 95% 0,47 a 0,76; $p=0.13$). **Gráfico 3.**

A calibração do SYNTAX score como ferramenta preditora de ECAM no grupo RM, não foi calculada devido à ausência de capacidade discriminatória do score neste grupo de pacientes.

Gráfico 3. Curva ROC do SYNTAX escore para ECAM no grupo Cirurgia.

AUC	IC 95%		P
	Inferior	Superior	
0.61	0.47	0.76	0.13

Tabela 6. Calibração do SYNTAX score através do cálculo do Δ_{mid} .

Grupo	n	Evento avaliado	% de eventos nas categorias do SYNTAX score (baixo/intermediário/alto)	p	Percentual de eventos da categoria SYNTAX Intermediário	Percentual de eventos da categoria SYNTAX intermediário esperados para calibração perfeita	Δ_{mid}
População total	188	ECAM	15,5 / 36,1 / 37,8	0,01	36,1	26,65	9,45
ATC	96	ECAM	17,6 / 52,5 / 40,9	0,02	52,5	29,25	23,25
RM	92	ECAM	13,5 / 15,5 / 34,8	0,1	15,5	NA	NA

Angioplastia (ATC). Cirurgia de Revascularização Miocárdica (RM). Probabilidade (p) de existir a diferença de Eventos Cardíacos Adversos Maiores entre as categorias de SYNTAX de acordo com o tratamento realizado. Δ_{mid} = Probabilidade do grupo intermediário observada - Probabilidade do grupo intermediário prevista. Onde Probabilidade do grupo intermediário prevista = $(P_{pior} + P_{melhor})$ dividido por 2. Assumimos como P_{pior} sendo a probabilidade prevista de evento para um paciente no grupo com a maior pontuação do SYNTAX score (percentual de eventos observados na categoria SYNTAX score alto) e P_{melhor} como a probabilidade do mesmo evento para um paciente no grupo com a menor pontuação do score (percentual de eventos observados na categoria SYNTAX score baixo). Probabilidade do grupo intermediário observada = P percentual de eventos da categoria Syntax intermediário observada. Não Avaliado (NA), devido à ausência de diferença estatística entre as diferentes categorias de SYNTAX score no grupo RM.

Incidência de ECAM em relação às diferentes categorias do SYNTAX escore

População total do estudo

Quando categorizamos os pacientes da população total do estudo de acordo com o SYNTAX escore e avaliamos a incidência de ECAM ao longo de todo tempo de seguimento do estudo, observamos diferença significativa entre as diferentes categorias do SYNTAX escore ($p=0,014$). A incidência de ECAM foi de 15,5% nos pacientes com SYNTAX escore baixo, 36,1% SYNTAX escore intermediário e 37,8% SYNTAX escore alto. **Gráfico 4.**

Na população total do estudo foi observada diferença estatística significativa de ECAM entre os pacientes com SYNTAX escore baixo versus intermediário (15,5% vs 36,1%, $p=0,008$, SYNTAX baixo e intermediário respectivamente) e SYNTAX escore baixo versus alto (15,5% vs 37,8%, SYNTAX baixo e alto respectivamente, $p=0,009$).

Foi observada uma tendência à diferença entre pacientes com SYNTAX escore intermediário e alto quanto à incidência de ECAM na população total do estudo (36,1% vs 37,8%, $p=0,051$).

Gráfico 4. Incidência de ECAM na população total do estudo em relação às diferentes categorias do SYNTAX score

No. em Risco				
Syntax Baixo	71	64	57	13
Syntax Interm.	72	62	51	8
Syntax Alto	45	42	37	9

Grupos Angioplastia e Cirurgia

Ao avaliarmos a incidência de ECAM nas diferentes categorias de SYNTAX score nos grupos Angioplastia e Cirurgia nos primeiros 12 meses de acompanhamento, apesar de ter sido observado aumento gradativo percentual de ECAM de acordo com as categorias do SYNTAX score, não houve associação estatisticamente significativa entre ocorrência de ECAM, em ambos os grupos ($p > 0,05$). **Gráfico 5.**

Gráfico 5. Descrição da ocorrência de ECAM nos 12 primeiros meses conforme categoria do SYNTAX score separado por grupos e resultado dos testes de associação.

Angioplastia coronária (PCI). Cirurgia de revascularização Miocárdica (CABG).

Quando realizada a estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes do grupo ATC segundo categorias do SYNTAX score, considerando todo o tempo de seguimento dos pacientes no estudo, observamos diferença significativa na interação global entre as diferentes categorias de SYNTAX score ($p=0,02$). A incidência de ECAM foi de 17,6% nos pacientes com SYNTAX score baixo, 52,5% SYNTAX score intermediário e 40,9% SYNTAX score alto. **Gráfico 6.**

No grupo Angioplastia, foi observada diferença significativamente estatística de ECAM entre os pacientes com SYNTAX score baixo versus intermediário (17,6% vs 52,5%, $p=0,004$, SYNTAX baixo e intermediário respectivamente). Houve uma tendência à maior incidência de ECAM nos pacientes com SYNTAX score alto, quando comparados aos com SYNTAX score baixo (17,6% vs 40,9%, SYNTAX baixo e alto respectivamente, $p=0,08$).

Não foi observada diferença entre pacientes com SYNTAX score intermediário e alto quanto à incidência de ECAM no grupo ATC (52,5% vs 40,9%, $p=0,48$).

Gráfico 6. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes do grupo Angioplastia segundo categorias do SYNTAX score.

No grupo Cirurgia não foi observada diferença significativa de ocorrência de ECAM ao longo do seguimento do estudo entre os pacientes nas diferentes categorias do SYNTAX score ($p=0,10$). **Gráfico 7.**

No grupo Cirurgia não foi observada diferença significativa de ECAM na comparação direta entre os pacientes com SYNTAX baixo versus intermediário ($p=0,82$) e intermediário versus alto ($0,10$).

Houve uma tendência à maior incidência de ECAM nos pacientes com SYNTAX score alto, quando comparados aos com SYNTAX score baixo (13,5% vs 34,8%, SYNTAX baixo e alto respectivamente, $p=0,06$).

Gráfico 7. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes do grupo Cirurgia de Revascularização Miocárdica segundo categorias do SYNTAX score.

Comparação entre os grupos Cirurgia e Angioplastia quanto à incidência de ECAM

Foi observada maior incidência de ECAM no grupo Angioplastia, quando comparado ao grupo Cirurgia ao longo do seguimento muito tardio de sete anos (37,5% no grupo ATC *versus* 18,48% no grupo RM, $p=0.0049$). **Gráfico 8.**

Documentada maior incidência de infarto agudo do miocárdio (16,7% no grupo ATC vs 5.4% no grupo RM, $p=0,01$) e maior necessidade de nova revascularização (17,7% no grupo ATC vs 4,3% no grupo RM, $p=0.004$) no grupo Angioplastia. Não foi observada diferença de mortalidade (15.6% no grupo ATC vs 13% no grupo RM, $p=0.68$) e acidente vascular cerebral (3.1% no grupo ATC vs 2.2% no grupo RM, $p=0.71$) entre a cirurgia de revascularização miocárdica e a angioplastia coronária com stent farmacológico de primeira geração.

Gráfico 8. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM entre os grupos Angioplastia (ATC) e Cirurgia (RM).

Angioplastia (ATC). Cirurgia de revascularização miocárdica (RM). Eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) composto por mortalidade, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização. Número em risco (Number at risk). Grupo angioplastia (Group PCI). Grupo Cirurgia (Group CABG).

Comparação entre os grupos Cirurgia e Angioplastia de acordo com as categorias do SYNTAX score

Com o objetivo de comparar a revascularização cirúrgica e a angioplastia com stent farmacológico em relação aos ECAM nos grupos SYNTAX score baixo, intermediário e alto, em pacientes diabéticos, foram realizadas curvas de Kaplan-Meier.

Ficou demonstrado que no grupo com SYNTAX score baixo não houve diferença da incidência de ECAM nos pacientes submetidos à angioplastia e cirurgia (17,6% no grupo ATC *versus* 13,5% no grupo RM, $p=0,59$). **Gráfico 9, Tabela 7.**

Nos pacientes com SYNTAX score intermediário, a incidência de ECAM foi significativamente maior no grupo Angioplastia, favorecendo a cirurgia de revascularização miocárdica para este grupo de pacientes (52,5% no grupo ATC *versus* 15,6% no grupo RM, $p=0,002$). Esta diferença foi principalmente relacionada à maior incidência de infarto agudo do miocárdio no grupo Angioplastia (27,5% *versus* 3,1%, $p=0,008$) e maior necessidade de nova revascularização no grupo Angioplastia (25,0% *versus* 3,1%, $p=0,01$). **Gráfico 10, Tabela 7.**

No grupo de pacientes com SYNTAX score alto, não foi observada diferença quanto aos eventos cardíacos adversos maiores entre o grupo Angioplastia e Cirurgia (40,9% no grupo ATC *versus* 34,8% no grupo RM, $p=0,68$). **Gráfico 11, Tabela 7.**

Gráfico 9. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes com SYNTAX score baixo (≤ 22) nos grupos Angioplastia (ATC) *versus* Cirurgia (RM).

Angioplastia (ATC). Cirurgia de revascularização miocárdica (RM). Eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) composto por mortalidade, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização. Número em risco (Number at risk). Grupo angioplastia (Group PCI). Grupo Cirurgia (Group CABG).

Gráfico 10. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes com SYNTAX score intermediário (22 a 33) nos grupos Angioplastia (ATC) *versus* Cirurgia (RM).

Angioplastia (ATC). Cirurgia de revascularização miocárdica (RM). Eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) composto por mortalidade, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização. Número em risco (Number at risk). Grupo angioplastia (Group PCI). Grupo Cirurgia (Group CABG).

Gráfico 11. Estimativa de Kaplan-Meier da ocorrência de ECAM nos pacientes com SYNTAX escore alto (≥ 33) nos grupos Angioplastia (ATC) *versus* Cirurgia (RM).

Angioplastia (ATC). Cirurgia de revascularização miocárdica (RM). Eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) composto por mortalidade, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização. Número em risco (Number at risk). Grupo angioplastia (Group PCI). Grupo Cirurgia (Group CABG).

Tabela 7. Descrição da ocorrência de ECAM e dos eventos separados segundo grupos de tratamento separado por categorias do SYNTAX score e resultado dos testes log-rank.

Descrição da ocorrência de ECAM e dos eventos separados segundo grupos de tratamento separado por categorias do SYNTAX score e resultados dos testes de log-rank.								
Syntax Score	Eventos	ATC			RM			p*
		n. Eventos	n. Total	%	n. Eventos	n. Total	%	
≤22	ECAM†	6	34	17,6	5	37	13,5	0,596
	AVC	0	34	0,0	1	37	2,7	0,340
	IAM	2	34	5,9	0	37	0,0	0,140
	Nova revascularização	3	34	8,8	0	37	0,0	0,068
	Morte	3	34	8,8	4	37	10,8	0,787
22 a 33	ECAM†	21	40	52,5	5	32	15,6	0,002
	AVC	3	40	7,5	1	32	3,1	0,424
	IAM	11	40	27,5	1	32	3,1	0,008
	Nova revascularização	10	40	25,0	1	32	3,1	0,012
	Morte	9	40	22,5	4	32	12,5	0,318
≥33	ECAM†	9	22	40,9	8	23	34,8	0,689
	AVC	0	22	0,0	0	23	0,0	#
	IAM	3	22	13,6	4	23	17,4	0,650
	Nova revascularização	4	22	18,2	3	23	13,0	0,630
	Morte	3	22	13,6	4	23	17,4	0,765

*Valores de P calculados com teste de log-rank.
† ECAM: Eventos cardíacos adversos maiores compostos por Moret, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), ou nova revascularização. # Não é possível calcular pela ausência de eventos.

5. Discussão

O diabetes está associado à DAC de maior complexidade (5, 12). As diretrizes europeias e americanas de revascularização miocárdica recomendam a cirurgia de revascularização como primeira opção de tratamento para pacientes diabéticos com DAC multiarterial (43, 45, 55-58).

Em nosso estudo, observamos resultados semelhantes aos da literatura, onde pacientes submetidos à angioplastia coronária com stent farmacológico de primeira geração apresentaram maior incidência de ECAM (37,5% no grupo ATC *versus* 18,48% no grupo RM, $p=0.0049$), favorecendo a indicação da cirurgia de revascularização miocárdica nos pacientes diabéticos com DAC multiarterial.

O SYNTAX score avalia a complexidade da doença aterosclerótica coronária e as diretrizes recomendam sua utilização para guiar a estratégia de revascularização miocárdica (43, 56).

Neste estudo, avaliamos a aplicação do score angiográfico SYNTAX na população de diabéticos com DAC multiarterial submetidos à revascularização miocárdica (angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica) e analisamos os resultados após longo tempo de seguimento clínico (mediana de 6,4 anos).

População total do estudo

Quando analisada a população total do estudo, independente da estratégia de revascularização realizada, o SYNTAX score foi considerado como fator de

risco independente para ECAM na regressão de Cox multivariada. Porém, a capacidade discriminatória (área abaixo da curva ROC de 0,62) e a calibração ($\Delta\text{mid}=9,45$) do SYNTAX score para ocorrência de ECAM foram baixas.

Quando avaliamos a incidência de eventos de acordo com as diferentes categorias do SYNTAX score, os pacientes com SYNTAX score intermediário e alto apresentaram maior incidência de ECAM quando comparados aos pacientes com SYNTAX baixo.

Portanto, quando realizamos uma análise da população total de diabéticos, sem considerar a estratégia de revascularização, observamos uma maior incidência de ECAM nos pacientes com DAC mais complexa (SYNTAX intermediário e alto). Porém, o SYNTAX não demonstrou ser uma ferramenta preditora acurada para ECAM, pois possui calibração e capacidade discriminatória baixas em diabéticos.

Grupo Cirurgia

Nos pacientes do grupo Cirurgia, o SYNTAX score não foi preditor independente de maior incidência de ECAM. Este dado vai ao encontro de estudos publicados anteriormente que demonstraram que o SYNTAX score não possui boa capacidade de prever ocorrência de ECAM nos pacientes candidatos à cirurgia de revascularização miocárdica (20, 59, 60).

Quando os pacientes do grupo Cirurgia de revascularização miocárdica foram categorizados de acordo com o SYNTAX score, não foi observada diferença significativa de ECAM entre os grupos (13,5% SYNTAX baixo, 15,6% SYNTAX intermediário e 34,8% SYNTAX alto, $p=0,1$).

A despeito de não ter atingido significância estatística, observamos uma tendência à maior incidência de eventos adversos nos pacientes cirúrgicos com DAC mais complexa (SYNTAX alto), que poderia ser justificada por doença coronária de maior número e mais difusa ao longo do segmento arterial coronário, desta forma, dificultando local anatômico sadio para realização da anastomose dos enxertos cirúrgicos e tendência à maior incidência de ECAM futuros, devido à maior chance de revascularização incompleta nestes casos.

Grupo Angioplastia

No grupo Angioplastia o SYNTAX score não foi considerado fator de risco independente para ocorrência de ECAM. O SYNTAX score apresentou uma capacidade discriminatória baixa (área abaixo da curva ROC de 0,63) e calibração totalmente inadequada ($\Delta_{mid}=23,25$) para predição de ECAM. Foi observado que os eventos cardiovasculares adversos maiores foram mais incidentes nos pacientes do grupo Angioplastia com SYNTAX score intermediário do que nos pacientes com SYNTAX score alto, assim, justificando a calibração inadequada e capacidade discriminatória baixa do SYNTAX score para este grupo de pacientes no nosso estudo.

Foi observada, no grupo Angioplastia, diferença significativa na incidência de ECAM quando comparadas as diferentes categorias do SYNTAX score. Os pacientes com SYNTAX score intermediário apresentaram maior incidência de eventos no acompanhamento de longo prazo (17,6% nos pacientes com SYNTAX score baixo, 52,5% SYNTAX score intermediário e 40,9% SYNTAX score alto, $p=0.02$).

A maior incidência de eventos adversos nos pacientes com doença aterosclerótica de complexidade intermediária (SYNTAX score intermediário) no grupo Angioplastia é difícil de ser explicada. Quando realizamos a comparação das características clínicas entre as diferentes categorias de SYNTAX score, dos pacientes submetidos à angioplastia coronária, não observamos diferenças clínicas entre os grupos. Apenas foram documentadas diferenças quanto às variáveis angiográficas (lesão longa, calcificação severa, lesão em DA proximal, bifurcação verdadeira e oclusão crônica), sendo a complexidade angiográfica maior nos pacientes com SYNTAX score alto. O tamanho reduzido da amostra com a categorização dos pacientes pode ter influenciado o resultado.

Em nosso estudo, a hipótese lógica de que quanto maior a complexidade angiográfica coronária, avaliada pelo SYNTAX score, maior seria proporcionalmente a incidência de ECAM, não foi confirmada no grupo Angioplastia.

O diabetes é uma doença associada a diversas alterações clínicas e comorbidades que podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares. O SYNTAX score considera apenas variáveis angiográficas da anatomia coronária e não possui nenhuma variável clínica. A associação de variáveis clínicas ao SYNTAX score poderia dar uma maior acurácia para predição de ECAM em pacientes diabéticos.

Diversos scores associando características clínicas ao SYNTAX score foram publicados na literatura: Clinical SYNTAX score (SYNTAX score associado ao ACEF score que inclui idade, fração de ejeção e clearance de creatinina) (61, 62), Global Risk Classification (SYNTAX score associado ao EUROSCORE) (34, 35), SYNTAX score II (SYNTAX score associado às variáveis de idade, sexo feminino, insuficiência arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, clearance de creatinina, fração de ejeção e presença de lesão de tronco da coronária esquerda) (63, 64). Foi também desenvolvido um score funcional associado ao SYNTAX score (Functional SYNTAX score) que considera e pontua as lesões apenas quando a reserva de fluxo fracionado coronariano demonstrar isquemia local (65-67). Estes scores, nos seus respectivos estudos de validação, demonstraram melhor calibração e discriminação do que o SYNTAX score isolado para predição de ECAM, em situações clínicas como pacientes tratados por angioplastia do tronco da coronária esquerda e multiarteriais (61, 62, 64, 67, 68).

Novos estudos comparando o SYNTAX score versus scores clínicos associados ao SYNTAX score (Clinical SYNTAX score, Global Risk Classification score e SYNTAX score II) poderão investigar a hipótese de

que escores que contemplem características clínicas e angiográficas sejam mais acurados para predição de risco de ECAM em pacientes diabéticos com DAC multiarterial.

Comparação entre Cirurgia e Angioplastia

A cirurgia de revascularização miocárdica apresentou menor incidência de ECAM quando comparada com a angioplastia com stent farmacológico de primeira geração nos pacientes do nosso estudo. Foi observado maior incidência de infarto agudo do miocárdio e necessidade de nova revascularização no grupo angioplastia. Não foi observado diferença de mortalidade e acidente vascular cerebral entre os grupos ATC e RM.

Na população total dos pacientes do estudo FREEDOM foi observada maior mortalidade e maior incidência de infarto agudo do miocárdio no grupo angioplastia com stent farmacológico de primeira geração *versus* cirurgia (18).

Registro comparando a RM *versus* ATC com stent farmacológico de segunda geração eluído com Everolimus, em diabéticos com DAC multiarterial, demonstrou mortalidade igual entre os grupos, maior necessidade de nova revascularização e IAM no grupo Angioplastia e menor incidência de AVC no grupo Angioplastia após 4 anos de seguimento (69).

Estudos prospectivos e randomizados em diabéticos com DAC multiarterial, comparando a cirurgia *versus* angioplastia coronária com stent farmacológico de segunda geração poderão contextualizar a estratégia de tratamento neste grupo de pacientes.

Quando realizada a comparação entre a cirurgia *versus* angioplastia de acordo com a categoria do SYNTAX score, foi demonstrada diferença significativa de maior incidência de ECAM apenas nos pacientes com SYNTAX score intermediário. Pacientes diabéticos com SYNTAX score intermediário apresentaram maior incidência de ECAM no grupo Angioplastia com stent farmacológico em comparação ao grupo Cirurgia de revascularização miocárdica, favorecendo o tratamento cirúrgico nestes pacientes. Não foram observadas diferenças de ECAM nos pacientes com SYNTAX score baixo e alto entre a cirurgia e angioplastia coronária.

Pacientes com SYNTAX score baixo possuem DAC limitada, com menor complexidade, favorecendo tanto o tratamento cirúrgico quanto o percutâneo nestes pacientes. Nossos resultados em pacientes diabéticos com baixa complexidade de DAC foram semelhantes a diversos estudos publicados anteriormente, que demonstraram que, em pacientes com SYNTAX score baixo, a incidência de ECAM é similar entre Angioplastia e Cirurgia (20, 70-73). As diretrizes de revascularização miocárdica sugerem que a angioplastia coronária pode ser uma alternativa à cirurgia neste grupo de baixa complexidade de DAC com SYNTAX score baixo (46, 58).

Os resultados encontrados de maior incidência de ECAM no grupo ATC com SYNTAX score intermediário em comparação ao grupo Cirurgia (52,5% no grupo ATC *versus* 15,6% no grupo RM, $p=0,002$), estiveram relacionados principalmente à maior incidência de infarto agudo do miocárdio (27,5% *versus*

3,1%, $p=0,008$) e maior necessidade de nova revascularização no grupo Angioplastia (25,0% versus 3,1%, $p=0,01$).

Na comparação dos pacientes com SYNTAX score alto, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa de ECAM entre os grupos Cirurgia e Angioplastia (40,9% no grupo ATC versus 34,8% no grupo RM, $p=0,68$).

Resultados semelhantes encontrados na nossa amostra de pacientes foram observados na população total do estudo FREEDOM. Quando realizaram a comparação entre a cirurgia e angioplastia, nos pacientes do estudo FREEDOM, quanto à incidência de eventos cardiovasculares duros (morte, IAM, AVC) nas diferentes categorias do SYNTAX score, apenas os pacientes com SYNTAX score intermediário apresentaram maior incidência significativa de eventos duros adversos no grupo Angioplastia. Também não foi observada diferença significativa de eventos duros adversos entre a Angioplastia e Cirurgia nos pacientes com SYNTAX score baixo e SYNTAX alto. (18)

Resultados diferentes foram observados no subgrupo de pacientes diabéticos do estudo SYNTAX, no qual, após cinco anos de acompanhamento, foi observada maior incidência de ECAM nos pacientes do grupo Angioplastia com SYNTAX score alto (56,7% no grupo Angioplastia e 25,5% no grupo Cirurgia, $p<0,001$). Não foi observada diferença significativa de ECAM entre a cirurgia e angioplastia nos pacientes com SYNTAX baixo (33,7% no grupo Cirurgia vs 42,5% no grupo Angioplastia, $p=0,38$) e intermediário (28,6% no grupo Cirurgia vs 41,5% no grupo Angioplastia, $p=0,078$) (48).

Metanálise, que agrupou pacientes diabéticos do estudo SYNTAX e FREEDOM e comparou a Angioplastia *versus* a Cirurgia de acordo com as categorias do SYNTAX score quanto a eventos duros (morte, IAM e AVC), demonstrou tendência de redução de risco relativo de eventos, favorecendo a cirurgia de revascularização, de 22% nos pacientes com SYNTAX baixo (OR 0,78, 95% IC 0,59–1,04, $P=0.09$) e 28% nos pacientes com SYNTAX intermediário (OR 0,72, 95% IC 0,51–1,00, $P=0,05$). Nos pacientes com SYNTAX score alto, a cirurgia de revascularização do miocárdio reduziu significativamente o risco relativo de eventos duros compostos em 31% (OR 0,69, IC 95% 0,51-0,92, $P = 0,01$). Os autores desta metanálise concluíram que, a despeito da faixa de SYNTAX score, a cirurgia deve ser a primeira opção em diabéticos. (74)

Diferentemente do estudo SYNTAX, nosso estudo não incluiu pacientes com lesão de tronco da artéria coronária esquerda. No cálculo do SYNTAX score, o peso e a pontuação atribuídos à lesão de tronco da coronária esquerda são muito altos. Portanto, os pacientes com SYNTAX score alto e que não possuem lesão de tronco da coronária esquerda, normalmente possuem doença aterosclerótica de característica difusa e extremamente complexa ao longo de todo o seguimento arterial; desta forma, atingindo pontuação alta no score SYNTAX, a despeito de não possuírem lesão de tronco da coronária esquerda.

Assim, podemos supor que, nos pacientes diabéticos com SYNTAX score alto e sem lesão de troco da coronária esquerda, a doença aterosclerótica difusa e complexa dificultaria tecnicamente tanto o procedimento de revascularização

cirúrgica (por dificuldade de anastomose de enxertos em territórios sadios) quanto a angioplastia coronária. Isso poderia ser uma possível justificativa para a ausência de diferença de ECAM entre a cirurgia e angioplastia nos pacientes com SYNTAX score alto, encontrada em nossos resultados.

Em nosso estudo, pacientes com SYNTAX score intermediário apresentaram evolução extremamente desfavorável quanto à incidência de ECAM, quando submetidos à angioplastia coronária. A maioria dos pacientes com SYNTAX score intermediário possui lesões em territórios proximais das artérias coronárias, podendo envolver bifurcações, o que dificulta resultados ótimos, quando realizada a angioplastia coronária. A presença de leito distal sadio e de bom calibre é o aspecto anatômico principal para garantia de realização de uma boa anastomose de enxertos cirúrgicos. Neste grupo de pacientes, a cirurgia teve bons resultados, provavelmente por não haver dificuldade técnica de anastomose em territórios sadios coronarianos distais.

Limitações do escore angiográfico SYNTAX como ferramenta de decisão da estratégia de revascularização miocárdica

O SYNTAX escore contempla somente a avaliação da angiografia coronariana, ou seja, apenas uma pequena parte da trabalhosa e criteriosa análise que deve ser feita para a tomada de decisão da estratégia de tratamento da doença arterial coronária.

A decisão da necessidade de revascularização e de escolha da melhor estratégia de tratamento envolve diversos aspectos que devem ser considerados em todos os pacientes com doença aterosclerótica coronária.

Dentre eles, destacamos:

- Presença de sintomas de angina ou equivalentes e classe funcional relacionada aos sintomas.
- Evidência objetiva de isquemia miocárdica e intensidade da isquemia, correlacionando com locais anatômicos das lesões obstrutivas da DAC.
- Complexidade da doença arterial coronária.
- Factibilidade da realização de angioplastia ou cirurgia de acordo com anatomia da DAC.
- Fatores de risco clínicos associados preditores de eventos adversos.
- Função ventricular esquerda.
- Estado clínico e funcionalidade global do paciente.
- Fatores sociais e culturais que possam influenciar no seguimento e na adesão do paciente ao tratamento proposto.

A avaliação global do paciente diabético, considerando aspectos clínicos, angiográficos e funcionais, é fundamental para a melhor tomada de decisão e escolha da melhor proposta de tratamento para o paciente.

A proposta do SYNTAX score de utilizar apenas parâmetros de complexidade angiográfica é insuficiente para a decisão da melhor estratégia de revascularização em pacientes diabéticos com DAC multiarterial.

Além disso, o SYNTAX score possui diversas limitações e críticas quanto à metodologia para a qual foi desenvolvido e também na sua forma de análise de parâmetros angiográficos, como:

- O SYNTAX score não foi feito para ser um score preditor de risco (19). A proposta inicial era desenvolver uma ferramenta para avaliação detalhada da complexidade da DAC dos pacientes incluídos no estudo SYNTAX. O critério de escolha das variáveis que foram incluídas no score foi baseado na opinião de especialistas da área, e não da forma mais adequada, que seria a realização de um estudo prospectivo, no qual seriam avaliadas diversas variáveis angiográficas, clínicas e laboratoriais, sendo incluídas no score apenas variáveis que comprovadamente aumentassem o risco de ECAM de forma independente, com os seus respectivos pesos.
- O SYNTAX score não faz uma discriminação entre o percentual de obstrução coronária. Ele leva em conta apenas dois graus de obstrução coronária: lesão maior que 50% ou oclusão total do vaso. Portanto, lesões em um mesmo local e com graus diferentes de obstrução (Exemplo: 50% ou 70% ou 80% ou 90 ou 99%) recebem exatamente a mesma pontuação no score SYNTAX.

- O SYNTAX escore não leva em conta características angiográficas comuns na prática clínica que possam sugerir instabilidade da placa de ateroma, como a ulceração de placa, retenção de contraste local e fluxo TIMI. O SYNTAX considera apenas a imagem de trombo no seu algoritmo como critério de gravidade associado à provável instabilidade de placa de ateroma. Portanto, poderão receber a mesma pontuação, pacientes com lesão no mesmo território arterial, porém, com aspectos angiográficos totalmente diferentes, e prognósticos de eventos adversos opostos. Por exemplo: um paciente assintomático, com lesão única moderada de 50% de obstrução, no terço proximal da artéria descendente anterior, sem evidência objetiva de isquemia local receberá a mesma pontuação de um paciente com uma lesão isolada no mesmo local, com 95% de obstrução, de aspecto ulcerado (placa rota), fluxo TIMI 2, em paciente sintomático, em vigência de síndrome coronária aguda e com alteração isquêmica na parede anterior ao eletrocardiograma.
- Muitas das lesões que são pontuadas no escore não possuem indicação precisa de revascularização. Ex: lesões moderadas de 50% e sem documentação de isquemia associada.
- O escore contempla pontuação para vasos finos de 1,5 a 2,0mm de diâmetro, que, na maioria das vezes, não serão revascularizados.
- O escore não considera a presença de isquemia do território da lesão coronária.
- O escore não contempla pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica prévia.

- O cálculo do escore é trabalhoso, necessita conhecimento angiográfico coronário alto e demanda tempo, não sendo muito prática a sua realização rotineira.

Essas limitações citadas de aspectos e características angiográficas relevantes não contempladas no algoritmo do SYNTAX escore podem, inclusive, inferir limitação do escore na análise da real complexidade coronariana. A não inclusão de fatores angiográficos classicamente associados a pior prognóstico, como por exemplo, o fluxo TIMI coronário (75), pode contribuir para diminuição da capacidade discriminatória de eventos adversos do escore.

Os resultados limitados do SYNTAX escore para predição de eventos cardíacos adversos encontrados em nosso estudo, valorizam o médico como ator central na decisão da estratégia terapêutica para pacientes diabéticos com doença aterosclerótica coronária obstrutiva.

A discussão pormenorizada em grupos de “Heart Team” da estratégia de tratamento, contemplando as particularidades, peculiaridades e a globalidade de cada indivíduo é a forma mais correta de condução do cuidado ao paciente diabético com doença aterosclerótica coronária multiarterial.

Limitações do estudo

Este trabalho possui como limitações a amostra fixa de pacientes, pois trata-se de uma análise *post hoc*. Quando dividimos a população total do estudo em dois grupos (Cirurgia e Angioplastia) e categorizamos em três faixas de SYNTAX score, a amostra fica reduzida, desta forma, diminuindo a chance de atingir diferença e significância estatística nos resultados encontrados.

Com a categorização do SYNTAX score e consequente subdivisão do grupo Angioplastia, o número de pacientes nas diferentes categorias do SYNTAX ficou reduzido, em especial nos pacientes com SYNTAX score alto, que pode ter influenciado na maior incidência de ECAM nos pacientes com SYNTAX score intermediário no grupo Angioplastia.

6. Conclusões

1- Nos pacientes diabéticos com DAC multiarterial, a cirurgia de revascularização miocárdica apresentou menor incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores, quando comparada à angioplastia coronária com stent farmacológico.

2- Nos pacientes diabéticos com DAC multiarterial, o SYNTAX score não demonstrou ser um fator de risco independente para eventos cardíacos adversos maiores, nos pacientes dos grupos Angioplastia e Cirurgia.

3- Pacientes diabéticos com SYNTAX score intermediário apresentaram maior incidência de ECAM no grupo Angioplastia com stent farmacológico, em comparação ao grupo cirurgia de revascularização miocárdica. Não foram observadas diferenças de ECAM nos pacientes com SYNTAX score baixo e alto entre a cirurgia e angioplastia coronária.

7. Referências Bibliográficas

1. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23(2):105-11.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
3. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):355-65.
4. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1996;94(8):1818-25.
5. Lima EG, Hueb W, Garcia RM, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, et al. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):250-7.
6. Lopes NH, Paulitsch FS, Pereira AC, Góis AF, Gagliardi A, Garzillo CL, et al. Impact of metabolic syndrome on the outcome of patients with stable coronary artery disease: 2-year follow-up of the MASS II study. *Coron Artery Dis*. 2008;19(6):383-8.
7. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation*. 1999;99(17):2239-42.
8. Kini AS, Kim MC, Moreno PR, Krishnan P, Ivan OC, Sharma SK. Comparison of coronary flow reserve and fractional flow reserve in patients with versus without diabetes mellitus and having elective percutaneous coronary intervention and abciximab therapy (from the PREDICT Trial). *Am J Cardiol*. 2008;101(6):796-800.
9. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo D, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Bañuelos C, et al. LDL-cholesterol predicts negative coronary artery remodelling in diabetic patients: an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2307-12.
10. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO, Bourassa MG, Aguirre FV, Pitt B, et al. Myocardial infarction and cardiac mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Circulation*. 1997;96(7):2162-70.
11. Investigators B. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1600-6.
12. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
13. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1743-51.
14. Rezende PC, Hueb W, Garzillo CL, Lima EG, Hueb AC, Ramires JA, et al. Ten-year outcomes of patients randomized to surgery, angioplasty, or medical treatment for stable multivessel coronary disease: effect of age in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(5):1105-12.
15. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.
16. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N, Martinez EE, Cesar LA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I420-4.
17. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Iqbal Z, Liao H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1540-4.

18. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
19. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
20. 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(10):961-72.
21. Serruys PW, Unger F, van Hout BA, van den Brand MJ, van Herwerden LA, van Es GA, et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol*. 1999;4(4):209-19.
22. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
23. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*. 1981;63(2):285-99.
24. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988;78(2):486-502.
25. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):183.
26. Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, et al. Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study). *Am J Cardiol*. 1997;80(11):1419-23.
27. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2125-34.
28. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, 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 randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
29. Morice MC, Feldman TE, Mack MJ, Ståhle E, Holmes DR, Colombo A, et al. Angiographic outcomes following stenting or coronary artery bypass surgery of the left main coronary artery: fifteen-month outcomes from the synergy between PCI with TAXUS express and cardiac surgery left main angiographic substudy (SYNTAX-LE MANS). *EuroIntervention*. 2011;7(6):670-9.
30. Park DW, Kim YH, Yun SC, Song HG, Ahn JM, Oh JH, et al. Complexity of atherosclerotic coronary artery disease and long-term outcomes in patients with unprotected left main disease treated with drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):2152-9.
31. 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(24):2645-53.

32. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, Miano M, Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(4):302-8.
33. Capodanno D, Miano M, Cincotta G, Caggegi A, Ruperto C, Bucalo R, et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2010;159(1):103-9.
34. Capodanno D, Capranzano P, Tamburino C. A post-hoc analysis of the CUSTOMIZE Registry on the differential impact of EuroSCORE and SYNTAX score in left main patients with intermediate Global Risk. *Int J Cardiol.* 2011;150(1):116-7.
35. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, Cincotta G, Dipasqua F, Giacchi G, et al. Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. *JACC Cardiovasc Interv.* 4. United States: 2011 American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier Inc; 2011. p. 287-97.
36. Capodanno D, Tamburino C. Integrating the Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score into practice: use, pitfalls, and new directions. *Am Heart J.* 2011;161(3):462-70.
37. From AM, Al Badarin FJ, Cha SS, Rihal CS. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of data from the ARTS II, CARDia, ERACI III, and SYNTAX studies and systematic review of observational data. *EuroIntervention.* 2010;6(2):269-76.
38. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):130-40.
39. Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, Steinberg DH, Roy P, Pinto Slottow TL, et al. Prognostic value of the Syntax score in patients undergoing coronary artery bypass grafting for three-vessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(5):612-7.
40. Carnero-Alcázar M, Maroto Castellanos LC, Silva Guisasola JA, Cobiella Carnicer J, Alswies A, Fuentes Ferrer ME, et al. SYNTAX Score is associated with worse outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting surgery for three-vessel or left main complex coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):e123-32.
41. Farooq V, Girasis C, Magro M, Onuma Y, Morel MA, Heo JH, et al. The CABG SYNTAX Score - an angiographic tool to grade the complexity of coronary disease following coronary artery bypass graft surgery: from the SYNTAX Left Main Angiographic (SYNTAX-LE MANS) substudy. *EuroIntervention.* 2013;8(11):1277-85.
42. Mohr FW, Davierwala PM. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization post-SYNTAX. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):511-3.
43. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):517-92.
44. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124(23):e574-651.
45. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of

- Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e123-210.
46. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):E266-355.
 47. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1067-75.
 48. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1006-13.
 49. Garg S, Girasis C, Sarno G, Goedhart D, Morel MA, Garcia-Garcia HM, et al. The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(6):946-52.
 50. Ibrahim TH, Mehmet E, Turgay I, Mustafa K, Ahmet K, Serdar S. Reproducibility of syntax score: from core lab to real world. *J Interv Cardiol*. 2011;24(4):302-6.
 51. Shiomu H, Tamura T, Niki S, Tada T, Tazaki J, Toma M, et al. Inter- and intra-observer variability for assessment of the synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) score and association of the SYNTAX score with clinical outcome in patients undergoing unprotected left main stenting in the real world. *Circ J*. 2011;75(5):1130-7.
 52. KIRKWOOD BRaS, J. A. C. Essential medical statistics. . 2nd ed. ed. Massachusetts, USA.2006.
 53. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med*. 2000;19(4):453-73.
 54. Capodanno D, Tamburino C. Integrating the Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score into practice: use, pitfalls, and new directions. *Am Heart J*. 161. United States: Inc; 2011. p. 462-70.
 55. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(23):2610-42.
 56. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(1):4-34.
 57. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
 58. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
 59. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary

anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):130-40.

60. Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, Steinberg DH, Roy P, Pinto Slottow TL, et al. Prognostic value of the Syntax score in patients undergoing coronary artery bypass grafting for three-vessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(5):612-7.
61. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, Wykrzykowska J, Dawkins KD, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(4):317-26.
62. Girasis C, Garg S, Raber L, Sarno G, Morel MA, Garcia-Garcia HM, et al. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial. *Eur Heart J* 2011.
63. Campos CM, van Klaveren D, Farooq V, Simonton CA, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Long-term forecasting and comparison of mortality in the Evaluation of the Xience Everolimus Eluting Stent vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL) trial: prospective validation of the SYNTAX Score II. *Eur Heart J.* 2015.
64. Campos CM, van Klaveren D, Iqbal J, Onuma Y, Zhang YJ, Garcia-Garcia HM, et al. Predictive Performance of SYNTAX Score II in Patients With Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease-analysis of CREDO-Kyoto registry. *Circ J.* 2014;78(8):1942-9.
65. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PA, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 58. United States: 2011 American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier Inc; 2011. p. 1211-8.
66. Farooq V, Head SJ, Kappetein AP, Serruys PW. Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart.* 2014;100(4):276-87.
67. Novara M, D'Ascenzo F, Gonella A, Bollati M, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. Changing of SYNTAX score performing fractional flow reserve in multivessel coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2012;13(6):368-75.
68. Capodanno D. Beyond the SYNTAX score--advantages and limitations of other risk assessment systems in left main percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2013;77(5):1131-8.
69. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(7).
70. Groot MW, Head SJ, Bogers AJ, Kappetein AP. Coronary revascularization in diabetic patients. A focus on the 3-year SYNTAX trial outcomes. *Herz.* 2012;37(3):281-6.
71. From AM, Al Badarin FJ, Cha SS, Rihal CS. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of data from the ARTS II, CARDia, ERACI III, and SYNTAX studies and systematic review of observational data. *EuroIntervention.* 2010;6(2):269-76.
72. Garg S, Serruys PW, Silber S, Wykrzykowska J, van Geuns RJ, Richardt G, et al. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(4):432-41.
73. Gerber RT, Ielasi A, Al-Lamee R, Latib A, Airolidi F, Ferraro M, et al. Long-term follow-up of multivessel percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for de novo lesions with correlation to the SYNTAX score. *Cardiovasc Revasc Med.* 2011;12(4):220-7.
74. Capodanno D, Capranzano P, Tamburino C. CABG versus PCI in diabetic patients with multivessel disease after risk stratification by the SYNTAX score: a pooled analysis of the SYNTAX and FREEDOM trials. *Int J Cardiol.* 2014;173(3):548-9.

75. Maioli M, Zeymer U, van 't Hof AW, Gibson CM, Dudek D, Bellandi F, et al. Impact of preprocedural TIMI flow on myocardial perfusion, distal embolization and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(7):324-7.