

ANTÔNIO SÉRGIO CORDEIRO DA ROCHA

**Estudo comparativo entre os tratamentos:
médico, angioplastia ou cirurgia em portadores de doença
coronária multiarterial: estudo randomizado (MASS II)**

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

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armino Hueb

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Antônio Sérgio Cordeiro da

Estudo comparativo entre os tratamentos : médico, angioplastia, ou cirurgia em portadores de doença coronária multiarterial : estudo randomizado (MASS II) / Antônio Sérgio Cordeiro da Rocha. -- São Paulo, 2009.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Doença das coronárias/terapia 2.Doença das coronárias/cirurgia
3.Revascularização miocárdica 4.Angioplastia transluminal percutânea coronária

USP/FM/SBD-356/09

DEDICATÓRIA

Esta tese é dedicada

A Antônio (in memoriam) e a Eva, pela vida

A Luiz Sérgio e Leonardo, pela certeza da continuidade

À Lais, companheira de caminhada

A Paulo e Valmir, pela irmandade e cumplicidade

A Whady, pela oportunidade.

AGRADECIMENTOS

Quando se olha para trás, nós nos damos conta de quantos nos ajudaram em nossa jornada profissional e aí surgem duas certezas: de que a separação tempo/espço é pura invenção da ciência e que alguma injustiça será cometida, por isso, já deixo aqui registrado meu antecipado perdão.

Enquanto a memória permite, não posso, no entanto, deixar de agradecer ao Prof. Dr. José Hallake por ter me despertado a paixão pela cardiologia. Ao Prof. Dr. Arthur de Carvalho Azevedo (in memoriam), pela responsabilidade na minha formação e por ter sido um exemplo de competência e profissionalismo. Ao Prof. Dr. Jorge Sekeff, mestre por excelência, por todo o incentivo, carinho e ensinamentos essenciais a minha formação. Ao Prof. Dr. Hans Dohmann (in memoriam), pela oportunidade e estímulo profissional no início de minha carreira. Ao Dr. Francisco Eduardo Guimarães, Prof. Dr. Ary Ribeiro e Prof. Dr. Evandro Tinoco Mesquita, diretores do Hospital Pró-Cardíaco, pelo apoio incondicional. Ao Instituto Nacional de Cardiologia, minha segunda casa, onde aprendi o que é ser médico. Ao Prof. Dr. Paulo Dutra, irmão que a vida me concedeu, que compartilha comigo sua brilhante capacidade de lidar com a profissão e a vida, pelo inestimável incentivo, auxílio e paciência em todo o desenrolar desta tese. Ao Dr. Valmir Barzan, meu outro irmão, por me ensinar que a verdadeira sabedoria é a humildade.

Não poderia de deixar aqui registrado o pequeno papel que tive diante da grandeza de um enorme trabalho de uma equipe de profissionais dedicados, envolvidos no projeto MASS, liderada por um nome único em nossa cardiologia, por seu caráter, perseverança, competência e inteligência, Prof. Dr. Whady Armindo Hueb, a quem reverencio, agradeço e dedico todos os méritos da pesquisa que resultou nesta tese.

Normalização Adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de siglas	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações gerais	2
2 OBJETIVO	6
3 MÉTODOS	8
3.1 Seleção dos pacientes	10
3.1.1 Critérios de inclusão	10
3.1.2 Critérios para a não inclusão	11
3.2 Intervenções terapêuticas	12
3.2.1 Angioplastia percutânea coronária	13
3.2.2 Revascularização cirúrgica do miocárdio.....	13
3.3 Seguimento	14
3.4 Objetivos do estudo.....	16
3.5 Análise estatística.....	16
4 RESULTADOS.....	18
4.1 Casuística.....	19
4.2 Tratamento clínico	23
4.3 Revascularização cirúrgica do miocárdio	24
4.4 Angioplastia percutânea coronária	25
4.5 Sobrevivência livre de eventos	26
4.6 Mortalidade por qualquer origem.....	27
4.7 Intervenção Mecânica guiada por angina refratária.....	28
4.8 IAM não fatal	30
4.9 Outros desfechos clínicos	31
5 DISCUSSÃO	33
5.1 Considerações finais	45
6 CONCLUSÕES.....	47
7 REFERÊNCIAS	49

LISTAS

Lista de Abreviaturas

ARTS	Arterial Revascularization Therapy Study
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COURAGE	Clinical Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
ERACI	Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary
INCOR	Instituto do Coração
MASS	Medicine, Angioplasty, and Surgery Study
SoS	Stent or Surgery trial

Lista de Siglas

AVE	acidente vascular encefálico
CABG	coronary artery bypass grafting surgery
CAD	coronary artery disease
DAC	Doença arterial coronária
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECG	Eletrocardiograma
FVE	Função ventricular esquerda
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
APC	Angioplastia percutânea coronária
HDL	high density lipoprotein
IAM	Infarto agudo do miocárdio
LDL	low density lipoprotein
MT	medical treatment
MACE	major cardiac events
MB	fração MB da creatinofosfoquinase
PCI	Percutaneous coronary intervention
RCM	revascularização cirúrgica do miocárdio
SC	Stents convencionais
SF	Stents farmacológicos
TC	Tratamento clínico
TIMI	Thrombolysis in myocardial ischemia

Lista de Figuras

- Figura 1 - Seleção dos pacientes – fluxograma do estudo MASS II20
- Figura 2 - Probabilidade se sobreviventes livres de morte por qualquer origem, infarto do miocárdio não fatal e necessidade de intervenção mecânica por angina refratária entre pacientes submetidos à tratamento clínico (TC), angioplastia percutânea coronária (APC) e revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM)27
- Figura 3 - Probabilidade livre de morte por qualquer origem entre pacientes submetidos à tratamento clínico (TC), angioplastia percutânea coronária (APC) e revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM)28
- Figura 4 - Probabilidade de sobrevivência livre de intervenção mecânica entre pacientes submetidos às três formas terapêuticas29
- Figura 5 - Probabilidade de sobrevivência livre de IAM não fatal entre pacientes submetidos às três formas terapêuticas30

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Características demográficas dos pacientes distribuídos pelos três grupos de tratamento	21
Tabela 2 -	Dados laboratoriais nos três grupos de tratamento	21
Tabela 3 -	Dados clínicos nas três opções terapêuticas	22
Tabela 4 -	Dados angiográficos entre as três opções terapêuticas	22
Tabela 5 -	Eventos primários em 10 anos de seguimento entre as três opções terapêuticas	23
Tabela 6 -	Incidência de eventos clínicos em 10 anos de seguimento entre os três grupos de tratamento.....	23
Tabela 7 -	Riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre os eventos primários e as opções terapêuticas.....	31

RESUMO

Rocha ASC. *Estudo comparativo entre os tratamentos: médico, angioplastia ou cirurgia em portadores de doença coronária multiarterial : estudo randomizado (MASS II)* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 64 p.

Não há evidência conclusiva da vantagem da revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM) ou angioplastia percutânea coronária (APC) sobre o tratamento clínico (TC) em pacientes sintomáticos, com doença arterial coronária (DAC) multiarterial e função ventricular esquerda (FVE) preservada. O objetivo deste estudo foi comparar os resultados em longo prazo da RCM ou APC com o TC em pacientes portadores de DAC em múltiplos vasos e FVE preservada. Os desfechos primários do estudo foram a combinação de morte por qualquer origem, infarto do miocárdio não fatal (IAM) e angina refratária com necessidade de intervenção mecânica. O desfecho secundário foi o estado anginoso ao final do estudo. Todos os eventos foram analisados de acordo com o princípio de intenção de tratar. De 2.077 pacientes elegíveis para randomização dentre 20.769 pacientes avaliados para participar do estudo, 611 foram efetivamente randomizados para se submeterem à RCM (n=203), APC (n=205) ou TC (n=203). Em 10 anos de seguimento desfechos primários ocorreram em 37,9% dos pacientes submetidos à RCM em comparação a 56,1% dos submetidos à APC e 69% dos que receberam TC ($p < 0,0001$). Não foi encontrada nenhuma diferença com relação à morte por qualquer origem entre RCM (25,1%), APC (23,9%) e TC (31%) ($p = 0,230$). Intervenção mecânica por causa de angina refratária foi necessária em 38,9% dos que receberam TC, comparada a 40% dos submetidos à APC e 7,4% dos que se submeteram à RCM ($p < 0,0001$). Em adição, 20,7% dos pacientes que receberam TC tiveram IAM, em comparação a 13,2% dos submetidos à APC e 9,9% dos submetidos à RCM ($p = 0,008$). Pacientes submetidos à TC tiveram maior incidência de morte por origem cardíaca (20,7%) do que os submetidos à APC (14,1%) e RCM (10,8%) ($p = 0,021$), no entanto, essa diferença só foi significativa entre RCM e TC ($p = 0,009$). Nenhuma diferença significativa foi encontrada na incidência de AVE entre os três grupos de tratamento ($p = 0,303$). Ao final do seguimento, angina estava presente em 14,8% dos pacientes alocados para TC em comparação a 9,3% dos submetidos à APC e 6,4% dos submetidos à RCM ($p = 0,022$). A RCM reduziu de modo significativo e independente a incidência de eventos combinados em comparação ao TC (HR=0,449; IC95%=0,346 - 0,583) e à APC (HR=0,560; IC95%=0,431 - 0,726), sobretudo à custa de redução da intervenção mecânica em comparação ao TC (HR=0,162; IC95%=0,113-0,232) e à APC (HR=0,150; IC95%=0,111-0,228). A RCM também reduziu significativamente a incidência de IAM e o estado anginoso em comparação ao TC (HR=0,467; IC95%=0,280 - 0,780; $p = 0,013$ e HR=0,397; IC95%=0,200 - 0,785; $p = 0,009$, respectivamente). O estudo revelou que os três tipos de tratamento alcançaram índices elevados e semelhantes de sobrevivência em 10 anos de seguimento. Todavia, a cirurgia foi superior ao tratamento clínico na prevenção do infarto do miocárdio não fatal, na diminuição da incidência de

angina e na prevenção da intervenção mecânica guiada por angina refratária. A angioplastia e o tratamento clínico mostraram resultados semelhantes em relação ao alívio dos sintomas anginosos e na prevenção dos eventos combinados definidos como morte por qualquer origem, infarto do miocárdio não fatal e a necessidade de intervenção mecânica.

Descritores: 1. Doença das coronárias/terapia 2. Doença das coronárias/cirurgia 3.Revascularização miocárdica 4.Angioplastia transluminal percutânea coronária

SUMMARY

Rocha ASC. *Comparative study among three treatments: medicine, angioplasty, or surgery in patients with multivessel coronary artery disease: a randomized study (MASS II)* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 64 p.

There was no conclusive evidence that coronary artery bypass graft surgery (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI) is superior to medical therapy (MT) alone in symptomatic patients with multivessel coronary artery disease (CAD), and preserved left ventricular function. The objective of this study is to compare the long-term results of CABG or PCI versus MT in patients with multivessel CAD and preserved left ventricular function. The primary end-points were the combination (MACE) of overall mortality, non fatal acute myocardial infarction (AMI), and refractory angina requiring revascularization. Secondary end-point was the angina status at the end of follow-up. All events were analyzed according to the intention to treat principle. From 2.077 eligible patients for randomization among 20.769 patients screened for the trial, 611 could be randomized to CABG (n=203), PCI (n=205), and MT (n=203). At 10-year follow-up, MACE occurred in 69% of patients who underwent MT, compared to 56% treated with PCI, and 37.9% receiving CABG ($p<0.0001$). There were no statistical differences in overall mortality among the three groups (31% in MT, 23.9% in PCI, and 25.1% in CABG; $p=0.230$). Mechanical intervention driven by refractory angina were necessary in 38.9% of patients in the MT, compared to 40% in the PCI, and 7.4% in the CABG group ($p<0.0001$). In addition, non-fatal acute myocardial infarction (AMI) were experienced by 20.7% of patients receiving MT, in comparison to 13.2% of patients submitted to PCI and 9.9% of those submitted to CABG ($p=0.008$). Patients who underwent MT had higher cardiac mortality (20.7%), than patients receiving PCI (14.1%) or CABG (10.8%) ($p=0.021$), however this difference was significant only between CABG and MT ($p=0,009$). No statistical differences were observed in the incidence of stroke among the three groups of treatment ($p=0.303$). At the end of follow-up angina was present in 14.8% of MT patients, compared to 9.3% of PCI patients, and 6.4% of CABG patients ($p=0.022$). CABG independently reduced the incidence of MACE in comparison to MT (HR=0.449; CI95%=0.346 – 0.583) and PCI (HR=0.560; CI95%=0.431 – 0.726). This reduction is mainly driven by reduction in the rate of mechanical intervention in comparison to MT (HR=0.162; CI95%=0.113-0.232), and PCI (HZ=0.150; CI95%=0.111-0.228). CABG also reduced the incidence of AMI and angina status in comparison to MT (HR=0.150; IC95%=0.280 – 0.780; $p=0.013$; HR=0.397; IC95%=0.200 – 0.785; $p=0.009$, respectively). Our study has shown that the three treatment options yielded comparable and elevated rates of survival in 10-year follow-up. However, CABG was superior to MT in the prevention of AMI, in the reduction of the angina incidence, and in the prevention of mechanical intervention. Angioplasty and MT have shown similar results in relation to angina alleviation and prevention from MACE defined as the combination of all cause mortality, AMI, and the need of mechanical intervention.

Descriptors: 1.coronary artery disease/therapy 2.coronary artery disease/surgery 3.myocardial revascularization 4.percutaneous transluminal coronary angioplasty

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A aplicação clínica, em larga escala, da revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM) iniciada na década de 1960¹⁻⁵, mudou consideravelmente o tratamento da Doença Arterial Coronária (DAC). Assim, a cirurgia tornou-se o tratamento padrão para o tratamento da DAC sintomática⁶. Por outro lado, a Angioplastia Percutânea Coronária (APC) por meio de cateter-balão intracoronário iniciada por Grüntzig, no final da década de 1970⁷⁻⁹, e o aprimoramento tecnológico com o desenvolvimento de cateteres-guia e Stents convencionais, na década de 1980¹⁰⁻¹³, e dos Stents farmacológicos, no início dos anos 2000¹⁴⁻¹⁵, trouxeram a esperança dos mesmos benefícios propiciados pela RCM, sem os desconfortos e as morbidades da cirurgia¹⁶⁻²¹. De modo que, nos últimos anos, a APC tornou-se a técnica de revascularização mais utilizada na prática clínica²²⁻²⁴, mesmo não havendo comprovação de que seja capaz de aumentar a expectativa de vida ou reduzir a incidência de IAM em comparação ao tratamento clínico (TC) ou à RCM na DAC estável²⁵⁻³⁰.

De modo geral, a decisão favorável para se revascularizar o miocárdio deve se basear na estimativa de risco da doença modificada pelo tratamento proposto em comparação ao risco da doença mantida sob

tratamento clínico. Todavia, é ainda controverso se a revascularização miocárdica, seja por APC ou RCM, adiciona vantagens sobre o tratamento conservador na DAC estável, com comprometimento multiarterial e função ventricular esquerda preservada

As diretrizes das principais Sociedades de Cardiologia recomendam como classe I, nível de evidência A, a RCM para os pacientes com lesão significativa do tronco da coronária esquerda e aos portadores de lesão de três vasos com disfunção do VE ou com áreas extensas de isquemia miocárdica, tanto para pacientes sintomáticos como assintomáticos, ou lesão de dois ou três vasos com envolvimento proximal da artéria descendente anterior e angina estável³¹⁻³⁴. Estas diretrizes, basearam-se em ensaios clínicos realizados nas décadas de 70 e 80, nos quais o TC fora comparado com a RCM³⁵⁻³⁷.

A crença de maus resultados do TC, afora a sensação de que as obstruções coronarianas não são tratadas, remonta aos primórdios da coronariografia, quando em acompanhamento longitudinal foi observado que a sobrevivência dos pacientes era inversamente proporcional ao número de vasos acometidos³⁸⁻⁴⁰. Esta crença, parcialmente, foi desfeita quando foram analisados pacientes com indicação formal para cirurgia e que se recusaram a se submeter ao procedimento⁴¹. Nesse estudo, verificou-se uma mortalidade anual de 1,3% em pacientes com lesão do tronco da coronária esquerda ou lesão equivalente do tronco da coronária esquerda ou lesão de três vasos e de 0% naqueles com lesão de um ou dois vasos⁴¹.

Além disso, nas últimas décadas, o tratamento conservador evoluiu muito. A melhor compreensão dos mecanismos envolvidos com a progressão e a instabilização da placa aterosclerótica e os benefícios da correção dos fatores de risco para a aterosclerose coronária e prática regular de exercícios⁴²⁻⁴⁶, aliados ao uso pleno de drogas anti-isquêmicas contribuíram para tornar o TC uma forma segura e eficaz de tratamento da DAC⁴⁷⁻⁴⁸.

O uso rotineiro de drogas antiagregantes plaquetárias, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e, especialmente, os inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A redutase têm contribuído para modificar o prognóstico dos pacientes sob risco ou portadores de DAC⁴⁹⁻⁵², o que torna os resultados dos estudos envolvendo o TC realizados nos anos de 1970 e 1980, inconsistentes com o tratamento atualmente vigente⁴⁸.

É compreensível presumir que os resultados de qualquer medida terapêutica aplicada à doença aterosclerótica coronariana tenham validade somente em estudos com, pelo menos, 5 anos de acompanhamento, em virtude do caráter insidioso e progressivo da doença⁴². No estudo Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina⁵³, por exemplo, foi observado que a maior sobrevivência obtida em 7 anos com a RCM em comparação ao TC era perdida a partir do 11º ano de acompanhamento. No estudo MASS II, em 5 anos de acompanhamento⁵⁴, foi observado que não houve diferença de mortalidade entre as três opções terapêuticas, TC, APC e RCM. Todavia, quando se analisou a incidência de

eventos combinados, quais sejam: IAM não fatais, necessidade de intervenções mecânicas ou morte, observou-se que a RCM reduziu em 47% a incidência desses desfechos quando comparada com o TC e em 76%, quando comparada com a APC. Entretanto, não se sabe se esses resultados manter-se-ão por um tempo maior de acompanhamento clínico.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi comparar os resultados, em longo prazo, da revascularização miocárdica, cirúrgica ou percutânea, com o tratamento clínico em pacientes portadores de doença coronariana em múltiplos vasos, e função ventricular esquerda preservada.

3 MÉTODOS

Com já publicado previamente⁵⁴⁻⁵⁵, o estudo MASS II (The Medicine, Angioplasty and Surgery Study) é um ensaio clínico randomizado, prospectivo, multidisciplinar e unicêntrico que compara a eficácia relativa da RCM, APC e TC em pacientes com angina estável, DAC multiarterial e função ventricular esquerda preservada.

O estudo foi desenvolvido no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), envolvendo a Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica, Serviço de Métodos Gráficos, Laboratório de Pesquisas Clínicas, Serviço de Hemodinâmica e Divisão de Cirurgia, com aprovação da Comissão Científica do Instituto do Coração sob o número 946/94/56 e da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 264/94/11.

3.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

3.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes portadores de isquemia miocárdica e obstrução arterial coronariana igual ou superior a 70% da luz do vaso em, pelo menos, duas artérias coronárias principais, diagnosticadas por avaliação visual da cinecoronariografia, foram considerados para inclusão no estudo. A isquemia miocárdica foi documentada por meio de teste de esforço ou pela presença de angina estável típica classe funcional II ou III de acordo com a graduação da Canadian Cardiovascular Society (CCS)⁵⁶.

Os pacientes eram incluídos e randomizados se houvesse concordância simultânea entre os cardiologistas clínicos, cardiologistas intervencionistas e cirurgiões de que o tratamento clínico fosse seguro e a revascularização miocárdica seria exeqüível, tanto por meio percutâneo (APC) como cirúrgico (RCM).

Após concordarem e assinarem o Termo de Consentimento Informado, os pacientes eram encaminhados para uma das três opções terapêuticas, conforme o processo de randomização. Todos os procedimentos terapêuticos foram realizados de acordo com os termos da Declaração de Helsinki.

3.1.2 Critérios para a não inclusão

Os critérios para não inclusão eram: idade menor que 35 anos, ou maior que 75 anos; angina instável ou IAM nas últimas 4 semanas ou requerendo revascularização do miocárdio de emergência ou urgência; aneurisma ventricular esquerdo, requerendo reparo cirúrgico; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 40%; APC ou RCM prévia; DAC uniarterial; cinecoronariografia de definição insatisfatória; lesão do tronco da coronária esquerda igual ou superior a 50%; calcificação extensa da aorta ascendente ou espasmo coronariano primário; acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório nos últimos 6 meses; anatomia coronariana inacessível para APC ou RCM (conforme o consenso dos cardiologistas clínicos, intervencionistas e cirurgiões); cardiopatia congênita, doença cardíaca valvar ou cardiomiopatia; gravidez suspeitada ou planejada; incapacidade do paciente cooperar com o protocolo de estudo ou retornar para acompanhamento ambulatorial; expectativa de vida limitada por doença grave associada, como neoplasias, doenças renais, hepáticas, hematológicas, discrasias sanguíneas, etc.; qualquer contraindicação à APC ou RCM; e não concordância do paciente em participar do estudo.

3.2 INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

Neste ensaio clínico, todos os pacientes que se submeteram ao tratamento clínico receberam fármacos em doses terapêuticas toleradas de nitratos, betabloqueadores, antagonistas do cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, exceto quando houvesse contraindicação a qualquer um desses medicamentos. As drogas eram usadas em associação passo a passo até que o efeito terapêutico desejado fosse alcançado. Faziam uso também de ácido acetilsalicílico e inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, além de dieta individualizada, pobre em gordura e carboidratos. Insulina e hipoglicemiantes orais eram prescritos para melhor controle do diabetes.

Os pacientes eram randomizados para continuarem com o tratamento clínico pleno ou para se submeterem à APC ou RCM associadas ao TC. Todas as medicações eram fornecidas gratuitamente a todos os pacientes pelo Instituto do Coração por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS) e prescritas plenamente aos três grupos terapêuticos.

Tanto aos cardiologistas intervencionistas como aos cirurgiões cardiovasculares era recomendado que realizassem os procedimentos de revascularização de acordo com as melhores práticas correntes a época do recrutamento dos pacientes para randomização. Revascularização completa ou equivalente era encorajada, mas, não obrigatória.

3.2.1 Angioplastia Percutânea Coronária

Para os pacientes randomizados para APC, o procedimento estava disponível dentro das 3 primeiras semanas após, assinado o Termo de Consentimento. Para aumentar a efetividade da APC, os cardiologistas intervencionistas eram encorajados a intervir em todas as artérias que mais provavelmente contribuía para a isquemia ou com obstruções luminais iguais ou maiores do que 70%. Todos os recursos à época para a intervenção terapêutica percutânea estavam disponíveis e incluíam: Stents, laser, aterótomo direcional e cateter-balão. As APC eram realizadas conforme o protocolo padronizado⁵⁷. Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa não eram utilizados antes ou após as APC. A APC era considerada como sucesso, quando a obstrução coronariana residual, por análise visual, fosse inferior a 50% do diâmetro da luz do vaso, com fluxo TIMI 3 e melhora clínica, sem IAM ou morte. Na eventualidade da ocorrência de oclusão aguda da artéria que sofreu angioplastia, o cardiologista intervencionista e o médico assistente tinham como opção encaminhar o paciente para RCM de emergência. Todas as APC foram realizadas com uma equipe cirúrgica de sobreaviso.

3.2.2 Revascularização Cirúrgica do Miocárdio

Nos pacientes randomizados para RCM, a cirurgia era realizada em até 3 semanas após a randomização. De modo similar à APC, os cirurgiões eram encorajados a intervir em todas as artérias onde a colocação dos

enxertos era factível, incluindo artérias com obstruções luminais iguais ou maiores que 50%. Revascularização completa era alcançada, se tecnicamente possível, com enxertos de veia safena, artérias torácicas internas e outros enxertos arteriais como, artérias radiais ou gastroepiplóicas. A técnica cirúrgica era utilizada, conforme o procedimento padronizado⁵⁸. O procedimento também incluiu cardioplegia. Em nenhum paciente, técnica cirúrgica sem circulação extracorpórea foi utilizada.

3.3 SEGUIMENTO

Os eventos adversos e outros eventos clínicos eram considerados a partir do momento da randomização, ou seja, pelo princípio da intenção de tratar. Os pacientes eram avaliados por meio de visitas ambulatoriais a cada 3 meses no primeiro ano, semestral até o 5º ano e anualmente nos anos subsequentes ou a qualquer momento, desde que necessário clinicamente no Instituto do Coração. A menos que houvesse contraindicação, todos os pacientes submetiam-se a teste de esforço sintoma-limitado, de acordo com protocolo de Bruce modificado, na admissão ao estudo e anualmente. O teste de esforço era considerado positivo para a presença de isquemia quando havia desenvolvimento de angina típica ou registro no ECG de infradesnivelamento do segmento ST (1 mm para homens e 2 mm para

mulheres) com 0,08s de duração após o ponto J. Exames laboratoriais de rotina eram realizados a cada 6 meses, assim como ECG de repouso e ecocardiograma anualmente. Os pacientes randomizados para APC eram submetidos a cinecoronariografia de rotina no 6º mês, após o procedimento. Este exame era solicitado porque fazia parte de uma subanálise do estudo. Todavia, estes angiogramas não foram considerados como desfechos, porque foram realizados independente do desenvolvimento de sintomas.

As cinecoronariografias foram realizadas por meio da técnica de Sones ou Judkins^{59,60}. Para avaliação da função ventricular esquerda usou-se a cineventriculografia esquerda contrastada, na projeção oblíqua anterior direita, e para o cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a fórmula de Dodge⁶¹.

Os sintomas anginosos foram graduados de I a IV, de acordo com a classe funcional preconizada pela CCS⁵⁶. A angina era considerada refratária quando os pacientes não apresentavam resposta efetiva sob a utilização de doses máximas toleradas de drogas anti-isquêmicas.

IAM foi definido como presente na observância de novas ondas Q patológicas (IAMQ) em, pelo menos, duas derivações contíguas do ECG e sintomas compatíveis com IAM associados à elevação da fração MB da creatinafosfoquinase igual ou maior que três vezes o limite superior da taxa de referência.

3.4 OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo primário do estudo foi definido como a combinação entre a incidência de infarto não fatal ou angina refratária que requeresse intervenção mecânica, ou morte por qualquer origem e o objetivo secundário, como a avaliação do estado anginoso no final do estudo.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A sobrevivência livre de eventos combinados foi estabelecida como o intervalo de tempo entre a randomização e a ocorrência do primeiro de qualquer um dos eventos considerados, como objetivo primário até a última avaliação do seguimento O estado vital de todos pacientes foi obtido entre 30 de dezembro de 2008 e 27 de março de 2009.

A sobrevivência livre de eventos foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre as três opções terapêuticas por meio do método de log-rank.

As variáveis contínuas das três opções terapêuticas foram estimadas por média \pm desvio-padrão e comparadas entre si pela análise da variância fator único, seguida do teste de comparação múltipla de Tukey.

Para comparação entre variáveis categóricas das três opções terapêuticas, usou-se o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Análises multivariadas foram realizadas para avaliar a relação entre comparações pareadas dos tratamentos e os desfechos primários pelo método de risco proporcional de sobrevivência de Cox.

Os eventos considerados como objetivos primários foram analisados conforme o princípio de intenção de tratar. Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância aceito foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Entre maio de 1995 e maio de 2000, um total de 20.769 pacientes com história presuntiva de DAC, submetidos a estudo cineangiocoronariográfico no Instituto do Coração, tiveram seus resultados registrados no banco de dados do projeto MASS. Destes pacientes, 18.692 (90%) não preencheram os critérios clínicos ou angiográficos para inclusão no estudo. As razões mais frequentes para não inclusão foram: DAC uniarterial, angina instável, obstruções coronárias inferiores a 70%, RCM ou APC prévias, doença valvar concomitante, aneurismas ventriculares ou disfunções ventriculares graves (Figura 1).

Os 2.077 (10%) pacientes remanescentes, que preencheram todos os critérios de inclusão, tornaram-se elegíveis para inclusão no estudo. Destes, 1.466 (71%) não puderam ser randomizados por restrições protocolares, ou seja, 991 (68%) por se negarem a participar do ensaio clínico e 474 (32%) por recusarem a RCM. Os 611 (29%) pacientes elegíveis restantes foram randomizados para um dos três grupos: 203 pacientes (33%) para RCM, 205 (34%) para APC e 203 (33%) para TC (Figura 1).

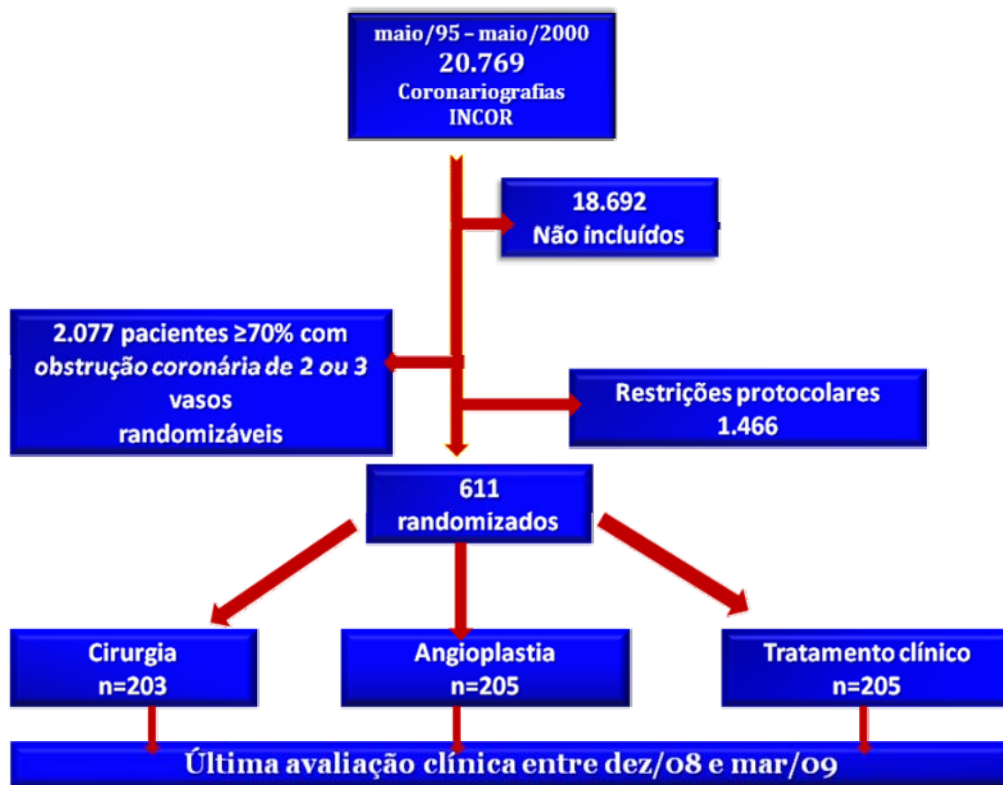


Figura 1 – Seleção dos pacientes – fluxograma do estudo MASS II

Dos 611 pacientes randomizados, 254 (42%) eram portadores de DAC biarterial e 357 (58%) DAC triarterial.

O seguimento clínico de todos os pacientes randomizados foi realizado entre maio de 1995 a maio de 2009. A duração mínima do seguimento foi de 9 anos e a duração máxima de 14 anos, com média de 10,4 anos. Não houve perda de seguimento em nenhum dos grupos randomizados.

Como demonstrado nos dados das Tabelas 1, 2 e 3, a randomização criou um balanceamento nas características demográficas, laboratoriais e clínicas entre as três opções terapêuticas. No entanto, havia menos ex-

tabagistas ou tabagistas correntes no grupo submetido à APC; assim como nas características clínicas, havia mais pacientes com história de infarto do miocárdio prévio nos alocados para APC e mais pacientes com angina classe funcional II ou III da CCS nos alocados para RCM (Tabelas 1 e 3). As características angiográficas dos três grupos de tratamento eram semelhantes (Tabela 4). Todos os pacientes receberam tratamento medicamentoso de acordo com o protocolo de estudo predeterminado.

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes distribuídos pelos grupos de tratamento

<i>Características</i>	<i>TC</i>	<i>APC</i>	<i>RCM</i>	<i>p</i>
Homens - n (%)	140 (69)	146 (72)	138 (67)	
Mulheres - n (%)	63 (31)	57 (28)	67 (33)	0,412
Idade em anos	60 ± 9	60 ± 9	60 ± 9	0,959
Pacientes com idade ≥ 65 anos - n (%)	31 (34)	23 (31)	26 (33)	0,858
Tabagismo corrente ou passado - n (%)	67 (33)	55(27)	65 (32)	0,013

TC=tratamento clínico, APC=angioplastia percutânea coronária, RCM=revascularização cirúrgica do miocárdio; p=nível estatístico de significância.

Tabela 2 – Dados Laboratoriais nos três grupos de tratamento

<i>Laboratório</i>	<i>TC</i>	<i>APC</i>	<i>RCM</i>	<i>p</i>
Colesterol total (mg/dl)	225±42	228±51	218±47	0,063
LDL colesterol (mg/dl)	150±37	151±42	145±40	0,305
HDL colesterol (mg/dl)	38±11	37±10	37±11	0,870
Triglicerídeos (mg/dl)	200±136	201±115	183±110	0,235

TC=tratamento clínico; APC=angioplastia percutânea coronária, RCM=revascularização cirúrgica do miocárdio; LDL=lipoproteína de baixa densidade; HDL=lipoproteína de alta densidade; p=nível estatístico de significância.

Tabela 3 – Dados clínicos nas três opções terapêuticas

Dados clínicos	TC	APC	RCM	p
Hipertensão - n (%)	111 (55)	126 (61)	127 (63)	0,215
Diabetes - n (%)	79 (36)	47 (23)	59 (29)	0,062
IAM prévio - n (%)	79 (39)	106 (52)	83 (41)	0,024
Angina CCS II/III n - (%)	158 (78)	159 (78)	174 (86)	0,006

TC=tratamento clínico; APC=angioplastia percutânea coronária; RCM=revascularização cirúrgica do miocárdio; IAM= infarto do miocárdio; CCS=Canadian Cardiovascular Society; p=nível estatístico de significância.

Tabela 4 – Dados Angiográficos nas três opções terapêuticas

Dados angiográficos	TC	APC	RCM	p
FEVE (%)	68±7	67±8	67±9	0,984
Biarteriais - n (%)	85 (41)	85 (42)	85 (42)	0,980
Triarteriais - n (%)	120 (59)	120 (58)	118 (58)	0,980
DA proximal - n (%)	181 (89)	191 (93)	189 (93)	0,312
Vasos obstruídos por paciente	2,6±0,7	2,6±0,5	2,6±0,5	0,980

TC=tratamento clínico; APC=angioplastia percutânea coronária; RCM=revascularização cirúrgica do miocárdio; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DA=artéria descendente anterior; p=nível estatístico de significância.

Os eventos primários e outros eventos clínicos em 10 anos de seguimento estão apostos nos dados das Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 – Eventos primários em 10 anos de seguimento entre as três opções terapêuticas

<i>Evento</i>	<i>TC</i>	<i>APC</i>	<i>RCM</i>	<i>p</i>
Morte - n (%)	63 (31)	49 (23,9)	51 (25,1)	0,230
IAM não fatal - n (%)	42 (20,7)	27 (13,2)	20 (9,9)	0,008
Necessidade de intervenção mecânica - n (%)	79 (38,9)	82 (40)	15 (7,4)	<0,0001
Eventos cardíacos combinados - n (%)	140 (69)	115 (56,1)	77 (37,9)	<0,0001

TC=tratamento clínico; APC=angioplastia percutânea coronária; RCM=revascularização cirúrgica do miocárdio; IAM=Infarto agudo do miocárdio; p=nível estatístico de significância

Tabela 6 – Incidência de eventos clínicos em 10 anos de seguimento entre os três grupos de tratamento

<i>Evento</i>	<i>TC</i>	<i>APC</i>	<i>RCM</i>	<i>p</i>
Morte cardíaca - n (%)	42 (20,1)	29 (14,1)	22 (10,8)	0,021
AVE - n (%)	14 (6,9)	9 (4,4)	16 (7,9)	0,303
Angina – n (%)	30 (14,8)	19 (9,3)	13 (6,4)	0,022

TC=tratamento clínico; APC=angioplastia percutânea coronária; RCM=revascularização cirúrgica do miocárdio; AVE= acidente vascular encefálico; p=nível estatístico de significância

4.2 TRATAMENTO CLÍNICO

Em 10 anos de seguimento, dos 203 pacientes alocados para TC, 42 (20,7%) tiveram IAM não fatal. Enquanto, 79 (38,9%) necessitaram de intervenção mecânica por angina refratária. A RCM foi realizada em 51 (25,1%) e APC em 28 (13,8%) pacientes. Sessenta e três pacientes (31%)

faleceram, dos quais 42 (20,7%) por origem cardíaca. AVE acometeu 14 pacientes (6,9%) e angina estava presente em 30 (14,8%) pacientes ao final do seguimento (Tabelas 5 e 6).

4.3 REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA DO MIOCÁRDIO

Como publicado previamente^{54,55}, dos 203 pacientes submetidos à RCM, 198 (98%) receberam o tratamento para o qual foram alocados. No entanto, 4 (2%) receberam TC, porque recusaram a cirurgia após a randomização. A RCM foi realizada em 3 semanas da randomização em 47% dos pacientes e os restantes 53%, em 7 semanas. Cada paciente que se submeteu à RCM teve em média $3,3 \pm 0,8$ vasos revascularizados. Revascularização completa foi conseguida em 74% dos pacientes. Pelo menos, uma artéria torácica interna foi utilizada em 92% dos pacientes. Artérias torácicas internas direitas e esquerdas e artérias radiais foram usadas em 36% e artéria epigástrica em 10% dos pacientes. A mediana de permanência hospitalar, após a RCM foi de 10 dias.

Durante os 10 anos de seguimento, 51 (25,1%) faleceram, dos quais 22 (10,8%) por origem cardíaca. Por sua vez, IAM não fatal ocorreu em 20 pacientes (9,9%). Intervenção mecânica adicional por angina refratária foi necessária em 15 pacientes (7,4%). APC foi realizada em 12 pacientes (5,9%) e nova RCM em 3 (1,5%). AVE incidu em 16 pacientes (7,9%)

durante o seguimento, 13 pacientes (6,9%) queixavam-se de angina ao final do seguimento (Tabelas 5 e 6).

4.4 ANGIOPLASTIA PERCUTÂNEA CORONÁRIA

Também, como já descrito previamente^{54,55}, dos 205 pacientes alocados para APC, 194 (95%) receberam o tratamento designado pela randomização, 6 (3%) se submeteram-se à RCM como tratamento inicial e 2 (0,98%) faleceram antes da APC. As mortes foram causadas por acidente automobilístico e ocupacional. Três pacientes (1,5%) receberam TC porque se negaram a fazer APC.

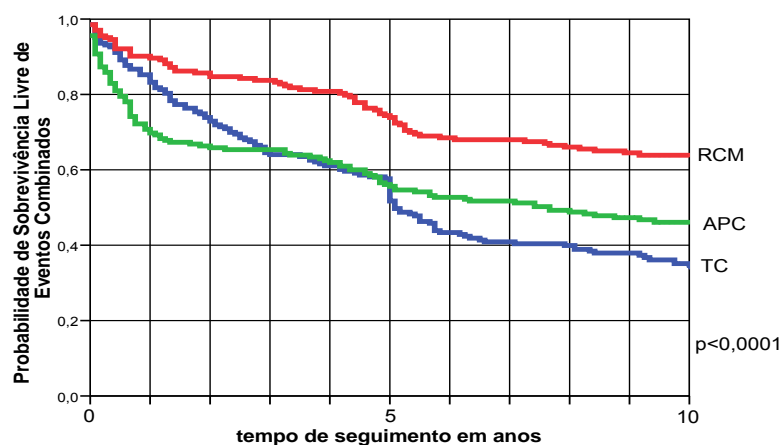
APC como tratamento inicial foi realizada dentro de 3 semanas da randomização em 70% dos pacientes. O número de vasos tratados por paciente foi $2,1 \pm 0,7$. APC multiarterial foi realizada em 174 pacientes (73%). Sucesso imediato do procedimento foi alcançado em 92% dos pacientes nos quais foi tentado; 72% dos pacientes receberam Stents.

Revascularização completa foi alcançada em 41% dos pacientes. Dois pacientes (1,03%) cujas APC não tiveram sucesso, mas sem complicações, foram encaminhados para RCM na hospitalização inicial. Dois pacientes (1,03%) requereram nova APC, antes da alta hospitalar.

Durante 10 anos de seguimento, 49 pacientes faleceram (23,9%), dos quais 29 (14,1%) por origem cardíaca. IAM não fatal ocorreu em 27 pacientes (13,2%) e intervenção mecânica adicional por angina refratária em 82 pacientes (40%). AVE incidu em 9 pacientes (4,4%) durante o seguimento. Ao final do estudo, angina estava presente em 19 (9,3%) dos pacientes (Tabelas 5 e 6).

4.5 SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE EVENTOS

A proporção de sobreviventes livres de eventos em 10 anos de seguimento, ou seja: a combinação de morte por qualquer origem, IAM não fatal e necessidade de intervenção mecânica por angina refratária, foi significativamente diferente entre os três grupos de tratamento. Os pacientes alocados para TC tiveram mais eventos combinados (140, 69%) do que os alocados para APC (115, 56,1%) e RCM (77, 37,9%) ($p < 0,0001$). Nos pacientes alocados para RCM a proporção de sobreviventes livre de eventos (desfechos primários) foi de 62,1%, enquanto na APC foi de 43,9% e no TC, de 31% ($p < 0,0001$) (Figura 2). A aplicação do modelo de Cox para riscos revelou significativa proteção da RCM sobre os demais tratamentos em relação à incidência dos desfechos primários (Tabela 7).



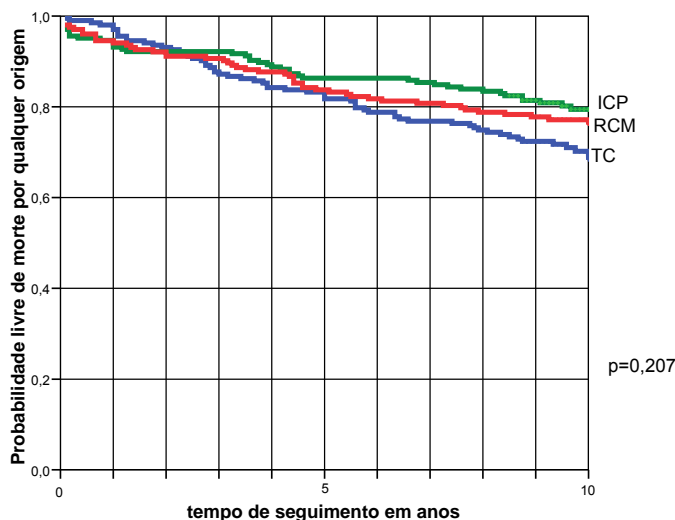
Pacientes sob risco			
tratamento	Inicial	5 anos	10 anos
TC	203	130	63
APC	205	138	90
RCM	203	160	126

Figura 2 – Probabilidade de sobreviventes livres de eventos combinados entre pacientes submetidos a tratamento clínico (TC), angioplastia percutânea coronária (APC) e revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM)

4.6 MORTALIDADE POR QUALQUER ORIGEM

Não houve diferença na mortalidade por qualquer origem entre as três estratégias terapêuticas. Quarenta e nove mortes ocorreram no grupo submetido à APC (23,9%), 51 (25,1%) no RCM e 63 (31%) no TC ($p=0,203$). Desse modo, ao final de 10 anos a probabilidade de sobrevivência não foi

diferente entre os três grupos de tratamento. A sobrevivência cumulativa foi de 69,0% no TC, 76,1% na APC e 74,9% na RCM ($p=0,207$) (Figura 3).



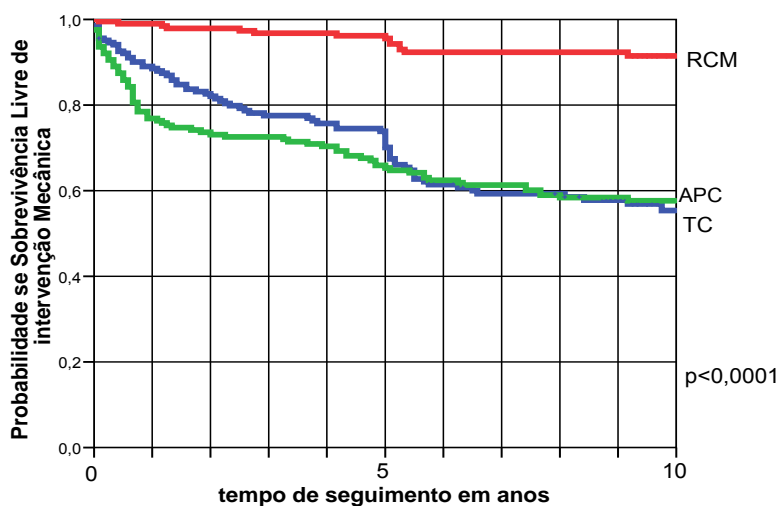
Pacientes sob risco			
tratamento	Inicial	5 anos	10 anos
TC	203	168	140
APC	205	177	156
RCM	203	171	152

Figura 3 – Probabilidade livre de morte por qualquer origem entre pacientes submetidos a tratamento clínico (TC), angioplastia percutânea coronária (APC) e revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM)

4.7 INTERVENÇÃO MECÂNICA GUIADA POR ANGINA REFROTÁRIA

Uma grande diferença foi encontrada na necessidade de intervenção mecânica por conta de angina refratária ao tratamento entre as três opções

terapêuticas. Somente 15 pacientes (7,4%) alocados para RCM necessitaram-na, enquanto 79 pacientes (38,9%) do grupo TC e 82 (40%) da APC precisaram dela ($p < 0,0001$). Assim, ao final de 10 anos de seguimento a proporção de sobreviventes livres de intervenção mecânica foi significativamente maior nos pacientes do grupo RCM (92,6%) em comparação aos alocados para TC (61,1%) e APC (60%) ($p < 0,0001$) (Figura 4). De acordo com o modelo de Cox, a RCM reduziu significativamente esse risco em comparação às outras opções terapêuticas (Tabela 7).

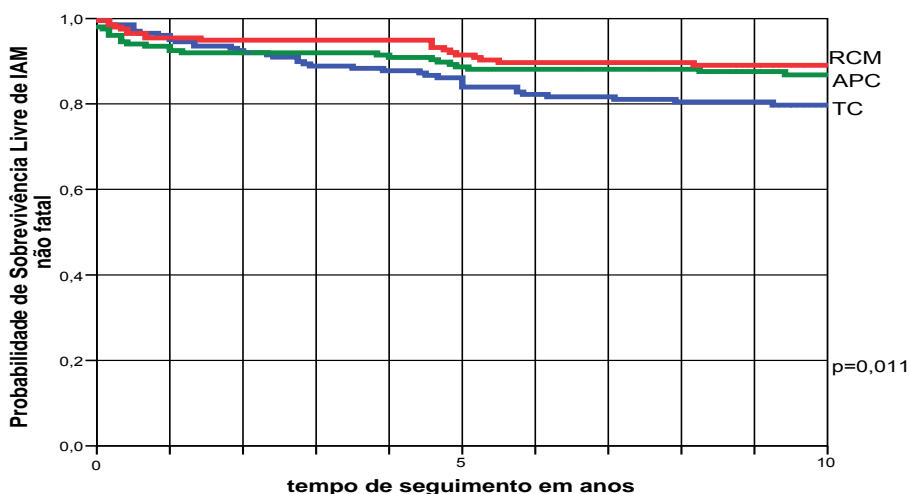


Pacientes sob risco			
tratamento	Inicial	5 anos	10 anos
TC	203	154	124
APC	205	139	123
RCM	203	196	188

Figura 4 – Probabilidade de sobrevivência livre de intervenção mecânica entre pacientes submetidos às três formas terapêuticas

4.8 IAM NÃO FATAL

A incidência de IAM não fatal foi significativamente menor no grupo de pacientes alocados para RCM (9,9%) em comparação ao grupo APC (13,2%) ou TC (20,7%) ($p=0,008$). Desse modo, a probabilidade de sobrevivência cumulativa livre de IAM não fatal foi significativamente maior nos pacientes submetidos à RCM (90,1%) em comparação aos alocados para TC (79,3%) e APC (86,8%) ($p=0,011$) (Figura 5). A análise de risco proporcional de Cox mostrou que a RCM diminuiu o risco de IAM não fatal em comparação ao TC, mas não em relação à APC (Tabela 7).



Pacientes sob risco			
tratamento	Inicial	5 anos	10 anos
TC	203	178	161
APC	205	182	178
RCM	203	187	183

Figura 5 – Probabilidade de sobrevivência livre de IAM não fatal entre pacientes submetidos às três formas terapêuticas

Tabela 7 – Riscos proporcionais de Cox ajustados para associação entre os eventos primários e as opções terapêuticas

<i>Eventos e Tratamento</i>	<i>HR</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
Morte por qualquer origem			
TC / RCM	1,264	0,865 – 1,847	0,084
TC / APC	1,367	0,939 – 1,991	0,217
RCM / APC	1,089	0,744 – 2,571	0,684
IAM não fatal			
RCM / TC	0,467	0,280 – 0,780	0,013
APC / TC	0,623	0,371 – 1,029	0,051
RCM / APC	0,755	0,455 – 1,253	0,980
Intervenção mecânica por angina refratária			
RCM / TC	0,162	0,113 – 0,232	<0,0001
APC / TC	0,980	0,680 – 1,429	0,879
RCM / APC	0,159	0,111 – 0,228	<0,0001
Eventos combinados			
RCM / TC	0,449	0,346 – 0,583	<0,0001
APC / TC	0,802	0,610 – 1,053	0,066
RCM / APC	0,560	0,431 – 0,726	<0,0001

Riscos proporcionais de Cox ajustados por idade, gênero, tabagismo, hipertensão, diabetes, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, infarto do miocárdio prévio e número de vasos acometidos. IAM = infarto do miocárdio; RCM = revascularização cirúrgica do miocárdio; APC = angioplastia percutânea coronária; TC = tratamento clínico; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confiança; p = nível estatístico de significância.

4.9 OUTROS DESFECHOS CLÍNICOS

Ao final do seguimento, morte por origem cardíaca ocorreu em 42 pacientes (20,7%) que receberam TC, em 29 (14,1%) dos submetidos à APC e em 22 (10,8%) dos submetidos à RCM (p=0,021). De modo que a probabilidade de pacientes livres de óbito cardíaco foi de 79,3% no grupo alocado para TC contra 85,9% do grupo APC e 89,2% no grupo RCM (p=0,024). Não houve diferença significativa entre a probabilidade de

pacientes livres de óbito por origem cardíaca entre o TC (79,3%) e a APC (85,9%) ($p=0,075$) e entre a APC (85,9%) e RCM (89,2%) ($p=0,388$). No entanto, houve diferença significativa favorável à RCM (89,2%) em comparação ao TC (79,3%) ($p=0,010$).

Não foi verificada diferença significativa na incidência de AVE entre as três opções terapêuticas, ou seja: 4,4% no grupo APC, 7,9% no grupo RCM e 6,9% no TC ($p=0,303$). Portanto, a probabilidade cumulativa de sobreviventes livres de AVE foi semelhante entre os três grupos de tratamento, TC (93,1%), APC (95,6%) e RCM (92,1%) ($p=0,291$).

Ao final do seguimento, mais pacientes no grupo de TC apresentavam angina CF I ou II da CCS (14,8%) do que os alocados para APC (9,3%) e RCM (6,4%) ($p=0,022$). De modo que a probabilidade de sobreviventes livres de angina em 10 anos de seguimento foi significativamente maior no grupo RCM em comparação ao grupo de TC (93,6% versus 85,2%, respectivamente; $p=0,005$). Não houve diferença significativa entre o grupo APC em comparação ao TC (90,7% versus 85,2%, respectivamente; $p=0,064$) ou entre a APC e a RCM ($p=0,340$). Nenhum paciente alocado para qualquer um dos três grupos de tratamento apresentava angina CF III ou IV da CCS em 10 anos de seguimento médio.

5 DISCUSSÃO

O MASS II é o primeiro ensaio clínico randomizado que se dedicou a comparar as três opções terapêuticas disponíveis (TC, APC e RCM) para tratamento de pacientes clinicamente estáveis, com evidência objetiva de isquemia miocárdica, portadores de doença coronária multiarterial, função ventricular esquerda preservada e indicação para revascularização miocárdica.

Em 10 anos de seguimento médio, foi revelado que não houve diferença estatisticamente significativa entre as três formas de tratamento em relação à mortalidade por qualquer origem. No entanto, a RCM teve efeito protetor contra a incidência de eventos combinados (desfechos primários) quando comparados com o TC e à APC, independente de gênero, idade, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, níveis séricos de colesterol LDL, HDL ou triglicerídeos, função ventricular esquerda e infarto do miocárdio prévio ou número de vasos acometidos. A RCM reduziu esse risco em 44% quando comparada à APC e, em 55%, comparada ao TC. Ainda, a maior redução ocorreu na necessidade de intervenções mecânicas novas ou adicionais, posto que em relação ao IAM não fatal a redução do risco só alcançou significado estatístico em comparação ao TC. A RCM reduziu o risco de intervenções mecânicas novas ou adicionais em 85% comparadas à APC e, em 84%, em comparação ao TC. Em relação à incidência de IAM não fatal, a RCM reduziu o risco em 53% comparada ao TC, mas não teve

efeito protetor em comparação à APC. Além disso, os pacientes tratados clinicamente tiveram maior incidência de angina não limitante do que os alocados para APC ou RCM. O efeito protetor da RCM frente à APC em relação à redução do risco de intervenções mecânicas adicionais poderia ser creditado aos maiores índices de revascularização completa (74% versus 41%, respectivamente) ou ao fato de que 26% dos pacientes submetidos à APC não receberam Stents. No entanto, ECR recentes, nos quais houve taxas equivalentes de revascularização completa na APC e RCM e Stents convencionais ou farmacológicos foram utilizados em todos os pacientes submetidos à técnica percutânea, mostraram que a repetição de revascularização continua maior na APC em comparação à RCM⁶²⁻⁶⁵.

Nossos dados estão de acordo com os observados no estudo BARI, no qual não foi encontrada diferença significativa entre a RCM e APC em relação à mortalidade ou à incidência de IAM, mas, uma diferença substancial na necessidade de revascularização adicional favorável à RCM ao final de 10 anos de seguimento⁶⁶. No estudo BARI, a sobrevivência total em 10 anos foi de 73,5% na RCM e de 71%, na APC. Em nosso estudo, obtivemos resultados semelhantes nos pacientes submetidos a intervenção mecânica. Assim, a sobrevivência na RCM foi de 74,9% e 76,1% na APC. No mesmo estudo, a sobrevivência livre de IAM não fatal foi de 63,9% na APC e de 63,6% na RCM e em nosso estudo, esta sobrevivência foi de 90,1% na RCM e 86,8% na APC. Ainda no estudo BARI com 10 anos de seguimento, 79,7% dos pacientes submetidos à RCM estavam livres de novas intervenções contra apenas 33,2% dos alocados para APC. Em nosso

estudo, a sobrevivência livre de necessidade de intervenção mecânica em 10 anos foi, também, significativamente maior nos alocados para RCM (92,6%) em comparação à APC (60%). Do mesmo modo que no BARI, no qual a sobrevivência livre de angina foi semelhante entre os pacientes tratados por APC e RCM, no presente estudo também não foi observada diferença entre estas duas opções terapêuticas. Embora os resultados tenham sido semelhantes, existem algumas diferenças fundamentais entre os dois ECR. Nosso estudo envolveu pacientes portadores de DAC mais grave. Enquanto a maioria dos pacientes do estudo BARI apresentava DAC com envolvimento biarterial (59%); no presente estudo, a maioria dos pacientes apresentava envolvimento triarterial (58%) e mais comprometimento da porção proximal da artéria descendente anterior (93% versus 37%). Diferentemente do BARI, no qual nas APC foram utilizados cateteres-balão, no MASS II em mais de 70% das APC foram usados Stents convencionais, o que provavelmente tenha contribuído para a diferença observada entre os dois ensaios randomizados em relação às reintervenções.

É relevante enfatizar que comparando os resultados do MASS II em 5 anos⁵⁴ com os de 10 anos de seguimento médio, verificamos que houve manutenção da diferença não significativa em relação à morte entre as três opções terapêuticas e manutenção da superioridade da RCM sobre as outras duas opções terapêuticas com relação aos eventos combinados. No entanto, a diferença entre os grupos com relação à morte por origem cardíaca, que não foi significativa em 5 anos, alcançou significado estatístico

em 10 anos de modo favorável à RCM, mas que não repercutiu na mortalidade por qualquer origem. O mesmo ocorreu em relação ao IAM não fatal cuja diferença entre os grupos não foi significativa aos 5 anos, tornou-se favorável significativamente à RCM em comparação ao TC em 10 anos de seguimento médio.

Os resultados encontrados no presente estudo estão em concordância com os resultados de duas metanálises e duas revisões sistemáticas, nas quais não foram encontradas diferenças na mortalidade entre os pacientes com DAC multiarterial submetidos à RCM em comparação aos submetidos à APC, com Stents convencionais. Nas análises, foi também demonstrado que, à semelhança do encontrado em nosso estudo, a RCM reduziu a necessidade de novas intervenções em comparação à APC^{28,67-69}. Todavia, esses estudos consideraram resultados de evolução clínica de 5 anos de seguimento^{28,67-69}.

Nossos resultados, mesmo levando em conta os diferentes tempos de seguimento, estão em discordância com os resultados de uma metanálise na qual os autores incluíram 13 ensaios clínicos randomizados que envolviam não só doença coronária multiarterial, mas também lesão proximal da artéria descendente anterior⁷⁰. Nessa metanálise, os autores verificaram taxas menores de morte por todas as causas em pacientes multiarteriais, submetidos à RCM em comparação com a APC com SC, seguidas por 5 a 8 anos⁷¹. Os autores dessa metanálise demonstraram que a diferença na mortalidade acentuava-se com o passar do tempo, fato não observado em

nosso estudo. Uma análise mais aprofundada dessa metanálise revela que em razão do ano de publicação os autores não incluíram os resultados de 5 anos do MASS II⁵⁴ e na comparação dos ensaios clínicos que utilizaram APC com SC e a RCM, em 3 anos de seguimento, não houve diferença na mortalidade entre as duas opções terapêuticas.

Quando são analisados separadamente os ensaios clínicos randomizados, nos quais Stents convencionais foram usados na APC, também, não se encontra diferença significativa entre as duas opções terapêuticas com relação à mortalidade, com exceção do estudo SoS⁷¹. No estudo SoS, a mortalidade operatória foi muito inferior à observada em ensaios clínicos semelhantes, o que seguramente contribuiu para a redução da mortalidade do grupo cirúrgico em comparação ao grupo da angioplastia em longo prazo⁷¹. Questões metodológicas, não analisadas em profundidade, podem estar contribuindo para a discordância dos resultados entre o estudo SoS e os demais estudos randomizados.

À semelhança do que foi verificado em nosso estudo também, no estudo ARTS⁶², que incluiu 1.205 pacientes estáveis, com DAC multiarterial, a maioria biarterial, seguidos por cinco anos, foi verificado que não houve diferença significativa com relação à mortalidade por qualquer origem e a incidência de IAM não fatal entre a RCM e a APC com SC. Além disso, como verificado no presente estudo, a grande diferença nos desfechos ocorreu em relação à necessidade de nova intervenção mecânica, 30,3% na APC contra 8,8% na RCM. Em nosso estudo, dos pacientes alocados para APC com SC,

40% necessitaram de revascularização adicional, enquanto os alocados para RCM apenas 7,4% necessitaram-na. Ressalte-se que, além de maior tempo de seguimento, nosso estudo envolveu pacientes anatomicamente mais graves, incluindo percentual maior de pacientes com comprometimento triarterial e envolvimento proximal da artéria descendente anterior.

Nosso estudo, também, mostrou resultados semelhantes aos observados no estudo ERACI II ⁷², que também envolveu DAC multiarterial, mas, em seguimento de 5 anos. Apesar da maior mortalidade (11,6%) e maior incidência de IAM não fatal (6,2%) no grupo que recebeu RCM em comparação ao grupo APC com Stent convencional (7,6% e 2,7%, respectivamente), esta diferença não alcançou significado estatístico. Como no ARTS II e em nosso estudo, tanto em 5 como em 10 anos, a principal diferença entre os tratamentos ocorreu na necessidade de nova intervenção mecânica. Na APC com SC, 28,4% dos pacientes refizeram a revascularização em comparação a 7,6% na RCM ⁷². Apesar da maioria dos pacientes envolvidos no estudo ERACI II terem apresentado comprometimento triarterial, como no presente estudo, mais de 90% dos pacientes daquele estudo apresentavam angina instável, o que lhes conferiu caráter de maior risco de eventos, especialmente, na mortalidade operatória.

Todavia, diferente do que se observou no estudo anterior ⁷², o estudo SoS ⁷¹, que incluiu 988 pacientes, com maior percentual de DAC biarterial e em 6 anos de seguimento, encontrou mortalidade maior no grupo de pacientes submetidos à APC com Stents convencionais (10,9%)

comparados com o grupo RCM (6,8%). Em nosso estudo, entretanto, a mortalidade ao final de 10 anos foi semelhante para ambas as terapêuticas, 25,1% na RCM e 23,9% na APC com SC. Ao contrário do que foi observado no estudo SoS, no qual o número de mortes por origem não cardíaca foi maior na APC com Stents do que na RCM, em nosso estudo houve maior número de mortes por origem não cardíaca na RCM (29 mortes em 51) do que na APC (20 em 49), o que indica que essas diferenças não devem ser creditadas ao acaso e sim pelo poder estatístico e tamanho amostral dos estudos.

Na comparação entre RCM e APC com SC observada em estudos de séries ou observacionais, que refletiriam com mais exatidão o que ocorre na prática clínica vigente e nos quais as comparações não randômicas são utilizadas, verificou-se que a RCM aumentou a sobrevivência em comparação à APC com SC, o que difere do observado no presente estudo.

Assim, em estudo observacional realizado na Universidade de Duke foi relatado que a RCM determinava maior longevidade para os pacientes com DAC mais grave em comparação à APC⁷³. Também, no registro do Estado de Nova York, em que mais de 59.000 pacientes com DAC multiarterial foram submetidos à RCM ou à APC, foi demonstrado que as taxas ajustadas de sobrevivência foram maiores com a RCM do que com a APC com SC²⁹.

Em outro registro do Texas Heart Institute, no qual foram analisados mais de 6.800 pacientes com DAC multiarterial, foi verificado que, em 9 anos

de seguimento, a RCM esteve associada a maiores taxas de sobrevivência do que a APC com Stents⁷⁴. Do mesmo modo, em estudo realizado na Cleveland Clinic onde mais de 6.000 pacientes com DAC multiarterial foram avaliados, aqueles que apresentavam características clínicas de alto risco tiveram maior sobrevivência com RCM em comparação à APC com Stents⁷⁵. Malenka et al⁷⁶, ao analisarem o registro do Nordeste da Nova Inglaterra, em que foram identificados quase 15.000 pacientes com DAC multiarterial semelhantes aos do estudo BARI, verificaram que, após ajuste dos dados clínicos, a sobrevivência em 7 anos de seguimento foi maior com a RCM em comparação com a APC com Stents.

Em um estudo do Thoraxcenter do Centro Médico Erasmus, Rotterdam, onde pacientes com DAC multiarterial submetidos à RCM ou APC com Stents convencionais foram ajustados conforme suas características clínicas, foi verificado que a sobrevivência ao final de 8 anos de seguimento foi maior na RCM em comparação com à APC, além de necessitarem de menos reintervenções⁷⁷.

Há de se considerar que, por questões metodológicas, estudos de séries, registros, ou observacionais não são comparáveis entre si. Dessa forma, a maior dificuldade da análise comparativa desses estudos baseia-se na falta de randomização, o que aumenta muito a chance de vícios de seleção^{78,79}.

Portanto, nosso estudo, com tempo mais longo de seguimento, de modo contrário aos estudos observacionais (registros), não confirmou o

benefício da RCM em comparação com à APC com SC sobre a sobrevivência de pacientes com doença coronária multiarterial.

Com a introdução na prática clínica dos Stents farmacológicos (SF), criou-se a esperança de melhores resultados da APC frente à RCM⁸⁰. No entanto, apesar da percepção da redução das taxas de re-estenose promovidas por esses Stents, eles não reduziram as taxas de morte e IAM não fatal em comparação aos SC^{65,81-84}. Deste modo, a possibilidade de mudança substancial nos resultados observados em nosso estudo, caso os Stents farmacológicos tivessem sido utilizados no lugar dos convencionais, carece de evidência científica. Ademais, estudos recentes envolvendo pacientes com DAC tão grave como os de nosso estudo têm demonstrado que, mesmo com a utilização de Stents farmacológicos, as taxas de necessidade de intervenção mecânica são maiores do que as observadas com a RCM⁶⁵.

Não há dúvida de que a RCM é capaz de modificar a história natural de alguns subgrupos de pacientes acometidos pela DAC, em particular, os de maior risco anatômico e funcional, em comparação ao TC^{85,86}. No entanto, os estudos que dão sustentação a tais resultados foram realizados nas décadas de 1970 e 1980. Nos últimos anos, o TC evoluiu muito por conta da importância do controle dos fatores de risco para aterosclerose coronária, que só é alcançada com o TC, e tratamento mais intenso e controlado da isquemia miocárdica⁴³⁻⁵². Desse modo, não é de todo surpreendente que os resultados do presente estudo sejam diferentes dos

verificados em metanálise de 7 ECR realizados nas décadas de 1970 e 1980, na qual a RCM aumentou a expectativa de vida de pacientes com DAC estável, em especial os de risco alto e intermediário em 10 anos de seguimento⁸⁵. Nessa metanálise verificou-se que a maior vantagem da RCM sobre o TC recaiu sobre os pacientes com DAC triarterial, em especial, os com envolvimento proximal da DA ou lesão do tronco da coronária esquerda. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentava DAC triarterial e envolvimento proximal da DA e, nem por isso, a mortalidade foi significativamente maior com o TC em comparação com a RCM. Uma demonstração de que o TC atual, também, é capaz de mudar a história natural dessa doença. No entanto, observamos que a RCM reduziu em 55% as chances de eventos (desfechos primários) em comparação ao TC, à custa das reduções significativas das taxas de IAM não fatais e necessidade de intervenção mecânica por angina refratária. Observamos, além disso, que a RCM determinou maior alívio de sintomas anginosos em comparação ao TC, ao final do estudo.

O sucesso da APC em reduzir episódios de angina em pacientes com DAC sintomática e a mortalidade em pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST e em pacientes com síndrome coronária aguda de alto risco têm servido de apoio para o uso desse procedimento em um amplo espectro de pacientes com DAC estável, na esperança de redução dos eventos cardíacos^{87,88}. No entanto, os resultados do estudo COURAGE, no qual 2.287 pacientes com DAC estável, obstrução significativa de um ou mais vasos e evidência objetiva de isquemia

miocárdica foram randomizados para TC com medicação plena isoladamente ou APC com SC mais TC associado à medicação plena, serviram para demonstrar que efetivamente a APC com SC não traz benefício sobre o TC em relação à morte, IAM não fatal e AVE⁴⁸.

Nosso estudo demonstrou que não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre TC e APC com SC em relação aos eventos combinados ou isolados em 10 anos de seguimento. Estes resultados estão de acordo com uma metanálise de 11 ensaios randomizados, nos quais 2.950 pacientes foram randomizados para TC ou APC com SC. Nessa metanálise não foi verificada nenhuma diferença nas taxas de morte cardíaca, IAM não fatal, necessidade de RCM ou APC entre TC e APC²⁷. Por outro lado, outra metanálise, na qual os autores colocaram lado a lado ECR envolvendo pacientes de alto risco pós-IAM e ECR com pacientes portadores de DAC estável, sugeriu que a APC com SC poderia prolongar a sobrevida em comparação ao TC⁸⁹. Entretanto, não foi verificada diferença na morte por origem cardíaca nem maior incidência de IAM não fatal, sugerindo que outras condições mórbidas possam ter contribuído para a maior mortalidade do grupo do TC. Além disso, quatro ensaios clínicos incluídos nessa metanálise, que representavam 27,6% dos pacientes analisados, abordaram comparações do TC com intervenções mecânicas, nas quais a RCM também estava envolvida. Ou seja, embora a intenção dos autores fosse comparar a eficácia da APC com o TC, a inclusão desses quatro ensaios clínicos aumentou o poder estatístico total da metanálise, contribuindo para a diferença observada na mortalidade⁸⁹.

Já em outra metanálise envolvendo ensaios randomizados que compararam a APC com SC e cateter-balão com o TC, e comparações indiretas entre o TC e a APC com Stents farmacológicos, os autores concluíram que não existe evidência de efeito benéfico da APC, mesmo com o Stent farmacológico, sobre o TC em relação à morte ou IAM não fatal⁹⁰.

Assim, esses resultados permitem admitir que a angioplastia com Stent não traz vantagem em relação à morte, IAM não fatal ou necessidade de intervenção mecânica por angina refratária em comparação ao tratamento clínico. Em nosso estudo, em 10 anos de seguimento médio, também não foi encontrada diferença na morte por qualquer origem, eventos combinados ou isolados entre a APC com SC comparada com o TC.

5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo semelhante a àqueles com características prospectivas deve ser interpretado à luz da evolução em longo prazo, do avanço tecnológico e dos métodos de intervenções. Após seu início, observou-se uma série de avanços nas técnicas de APC. As taxas de trombose, reestenose e revascularização foram substancialmente reduzidas com o uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa plaquetária, o uso prolongado do

antiagregante plaquetário clopidogrel e a introdução na prática clínica dos Stents farmacológicos.

Na RCM, o uso de técnica cirúrgica sem utilização da circulação extracorpórea, bem como a cirurgia com técnica de minitoracotomia, poderia ter um efeito de melhora significativa nos resultados cirúrgicos.

Do mesmo modo, o avanço no conhecimento de novos fármacos para o tratamento clínico intensivo em associação com modificações no estilo de vida, para controle rigoroso dos fatores de risco, poderia também propiciar maiores benefícios nesse tratamento.

6 CONCLUSÕES

Nosso estudo revelou que os três tipos de tratamento alcançaram índices elevados e semelhantes de sobrevivência em 10 anos de seguimento.

Todavia, a cirurgia foi superior ao tratamento clínico na prevenção do infarto do miocárdio não fatal, na diminuição da incidência de angina e na prevenção da intervenção mecânica guiada por angina refratária.

A angioplastia e o tratamento clínico mostraram resultados semelhantes em relação ao alívio dos sintomas anginosos e na prevenção dos eventos combinados definidos, como morte por qualquer origem, infarto do miocárdio não fatal e necessidade de intervenção mecânica por angina refratária.

8 REFERÊNCIAS

1. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54:535-44.
2. Favalaro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg.* 1969;5:334-59.
3. Favalaro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;58:178-85.
4. Jatene AD, Paulista PP, Souza LCB. Tratamento cirúrgico da insuficiência coronariana com ponte de safena. *Arq Bras Cardiol.* 1968;21:33-40.
5. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1968;5:443-50.
6. Abdouni AA, Lisboa LAF, Puig LB, Tossuniam CE, Dallan LAO, Jatene FB, Oliveira AS, Stolf NAG. Seguimento a longo prazo de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com uso exclusivo de enxertos arteriais. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23:494-500.
7. Grüntzig AR, Turina MI, Scheneider JA. Experimental percutaneous dilatation of coronary artery stenosis. *Circulation.* 1976;54:81.
8. Grüntzig AR, Myler RK, Hanna EH, Turina MI. Coronary transluminal angioplasty (abst). *Circulation.* 1977;55-56:III-84.

9. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61-8.
10. Simpson JB, Baim DS, Robert EW, Harrison DC. A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1982;48:1218-22.
11. Sigwart V, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular Stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316:701-6.
12. Schatz RA. A view of vascular Stents. *Circulation.* 1989;79:445-457.
13. Hearn JA, King SB 3rd, Douglas JS Jr, Carlin SF, Lembo NJ, Ghazzal ZM. Clinical and angiographic outcomes after coronary artery stenting for acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Initial results with a balloon-expandable, stainless steel design. *Circulation.* 1993;88:2086-96.
14. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus coated Stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001;103:192-5.

15. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. *N Engl J Med.* 2002;346:1773–80.
16. Edmunds LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:S12-S16.
17. Boyle EMJr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:277-84.
18. Taylor KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:S20-S24.
19. Almassi GH, Sommers T, Moritz TE, A Laurie WS, London MJ, Henderson WG, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Stroke in cardiac surgical patients: determinants and outcome. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:391-7.
20. Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1107-15.
21. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:493-8.

22. Moscucci M. Behavioral factors, bias, and practice guidelines in the decision to use percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:1373-5.
23. Curtis JP, Krumholz HM. Keeping the patient in view: defining the appropriateness of percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2004;110:3746-8.
24. Heart Disease and Stroke Statistics - 2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119:e1-e161.
25. Holmboe ES, Fiellin DA, Cusanelli E, Remetz M, Krumholz HM. Perceptions of benefit and risk of patients undergoing first-time elective percutaneous coronary revascularization. *J Gen Intern Med.* 2000;15:632-7.
26. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2000;321:73-7.
27. Katriotis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation.* 2005;111:2906-12.
28. Hlatky MA, Bravata DM. Stents or Surgery? New data on the comparative outcomes of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2008;118:325-7.

29. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennet E, Culliford AT, Isorn OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcome of coronary-artery bypass grafting versus Stent implantation. *N Engl J Med.* 2005;352:2174-83.
30. Boden W. Surgery, angioplasty, or medical therapy for symptomatic multivessel coronary artery disease: Is there an indisputable "winning strategy" from evidence-based clinical trials? *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1752-4.
31. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. (2003) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:159–68.
32. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Haillis LD, Hutter AM, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:e213-e310.
33. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de angina estável. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(supl II):3-43.

34. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. (2006) Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-81.
35. Takaro T, Hultgreen HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of stable angina: current status. *Circulation.* 1982;65 (Suppl II):II60-II67.
36. European Coronary Surgery Study Group. Prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris: a progress report on survival. *Circulation.* 1982;65 (Suppl II):II67-II71.
37. CASS principal investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation.* 1983;68:939-50.
38. Burggraf GW, Parker JO. Prognosis in coronary artery disease. Angiographic, hemodynamic, and clinical factors. *Circulation.* 1975;51:146-56.
39. Harris PD, Lee KL, Haval FE, Behar VS, Rosati RA. Outcome in medically treated coronary artery disease. Ischemic events: nonfatal infarction and death. *Circulation.* 1980;62:718-26.

-
40. Proudfit WJ, Brusckhe AVG, MacMillan JP, Williams GN, Sones FM Jr. Fifteen year survival study of patients with obstructive coronary artery disease. *Circulation*.1983;68:986-97.
 41. Hueb W, Bellotti G, Ramires JAF, Luz PL, Pileggi F. Two-to eight-year survival rates in patients who refused coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1989;63:155-9.
 42. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54:24-38.
 43. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS, for The Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999;341:70-6.
 44. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: A randomized trial. *Circulation*. 2004;109:1371-8.
 45. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.

46. Allen CAM, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Pearson RR, Li Q, Anderson JL. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1777-85.
47. Mahmarian JJ, Dakik HP, Filipchuck WG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, Keng F, Henzlova MJ, Allam A, Moyá LA, Pratt C, for the INSPIRE Investigators. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2458-67.
48. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
49. Antithrombotic trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
50. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Alberto J, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.

51. Topol EJ. Intensive statin therapy - a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med.* 2004;350:1562-4.
52. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM, for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556-65.
53. Peduzzi P, Kamine A, Detre K, for the VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperation Study Group. Twenty-two-year follow-up in the VA Cooperative Study of coronary artery bypass surgery for stable angina. *Am J Cardiol.* 1998;81:1393-9.
54. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LAC, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JAF. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASSII). A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115:1082-9.
55. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LAM, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JAF. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II): a randomized of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. One year results. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1743-51.
56. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54:522-3.

-
57. Douglas JR Jr, King SBIII, Roubin GS. Technique of percutaneous transluminal angioplasty of coronary, renal, mesenteric, and peripheral arteries. In: Hurst JW, Schland RC, Rackley CE, Sonenblick EH, Wenger NK, eds. *The Heart*. New York: McGraw-Hill; 1990. p. 2131-56.
 58. Kirklin JW, Akins CW, Blackstone EH, Booth DC, Califf RM, Cohen IS, Hall RJ, Harrel Jr FE, Kouchoukos WC, MaCallister BD, Naftel DC, Parker J, Sheldon WC, Smith HS, Wechsler AS, Williams Jr JF, guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on coronary artery bypass graft surgery). *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:543-89.
 59. Sones Jr FM, Shirey EK. Cine-coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962;31:735-8.
 60. Judkins MP. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967; 89:815-24.
 61. Dodge HT, Sandler HS, Baxley WA, Hawley RR. Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol*. 1966;18:10-24.
 62. Serruys PW, Ong ATL, Herwerden LA, Souza JE, Jatene A, Bonnier JJRM, Schönberger JPMA, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F. Five-year outcomes after coronary Stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. The final analysis of the arterial revascularization therapies study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:575-81.

63. Silva PRD, Hueb WA, César LAM, Oliveira AS, Ramires JAF. Estudo comparativo dos resultados da intervenção cirúrgica e angioplastia na revascularização do miocárdio em portadores de comprometimento multiarterial equivalente. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84:214-21.
64. Hueb WA, Ramires JAF. Revascularização miocárdica completa, incompleta ou nenhuma. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:e144-e146.
65. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, Brand M, Bass EJ, Dyck NV, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, for the SYNTAX investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:961-72.
66. The BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1600-06.
67. Takagi H, Kawai N, Umemoto T. Meta-analysis of four randomized controlled trials on long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with Stenting for multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2008;101:1259-62.
68. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med.* 2007;147:703-16.

-
69. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Flither M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodrigues A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet*. 2009;373:1190-7.
 70. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1293-305.
 71. Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, Stables RH on behalf of the SOS investigators. Randomized controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease. Six-year follow-up from the Stent or Surgery trial (SOS). *Circulation*. 2008;118:381-8.
 72. Rodrigues AE, Baldi J, Pereira CF, Navia J, Alemparte MR, DeLacasa A, Vigo F, Vogel D, O'Neill W, Palacios IF, on the behalf of the ERACI II investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:582-588.
 73. Smith PK, Callif RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, Lilly E, Sketch MH, Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1420-9.

74. Kohsaka S, Goto M, Virani S, Lee VV, Aoki N, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM. Long-term clinical outcome of coronary artery Stenting or coronary artery bypass grafting in patients with multiple-vessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:500-6.
75. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high risk features. *Circulation.* 2004;109:2290-5.
76. Malenka AT, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ, Silver T, VerLee PN, Weldner PW, Hettleman BD, Olmstead EM, Piper WD, O'Connor GT, for the Northern new England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation.* 2005;112 (Suppl.I):I-371-I-376.
77. Domburg RTv, Takkenberg JJM, Noordzij LJ, Saia F, Herwenden LA, Serruys PWJC, Bogers AJJC. Late outcome after Stenting or coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel disease: a single-center matched-propensity controlled cohort study. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1563-9.
78. Hannan EL. Randomized clinical trials and observational studies. Guidelines for assessing respective strengths and limitations. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2008;1:211-7.
79. Nallamouthu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial. The role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation.* 2008;118:1294-303.

80. Serruys PW. ARTS I – the rapamycin eluting Stent; ARTS II – the rosy prophecy. *Euro Heart J.* 2002;23:757-9.
81. Jeremias A, Kirtane A. balancing efficacy and safety of drug-eluting Stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med.* 2008;148:234-8.
82. Stettler C, Wandel S, Allemann S, KAstrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, Lezo JS, Goy JJ, Parl SJ, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen MZ, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Jüni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal Stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:937-48.
83. Melikian N, Wijns W. Drug-eluting Stents: a critique. *Heart.* 2008;94:145-52.
84. James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Carlsson J, Schertén F, Nilsson T, Wallentin L, Lagerqvist B, for the SCAAR study group. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal Stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2009;360:1933-45.
85. Yusuf S, Zucher D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennnedey JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Morris C, Mathur V, Varnauskas E, Chalmers TC. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet.* 1994;344:563-70.

-
86. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina. Review of the evidence and methodological considerations. *Circulation*. 2003;108:2439-45.
 87. Hochman JS, Steg PG. Does preventive PCI work? *N Engl J Med*. 2007;356:1572-1574.
 88. Fox KAA. COURAGE to change practice? Revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Heart*. 2009;95:689-92.
 89. Schömig A, Mehilli J, Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:894-904.
 90. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tstsioni A, Nallamotheu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:911-8.