BRUNO DA COSTA ROCHA

**Remodelamento tardio da artéria torácica interna
bilateral na revascularização do miocárdio:
influência do leito coronariano esquerdo**

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

Área de concentração: Cirurgia Torácica e
Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Luiz Boro Puig

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Bruno da Costa

**Remodelamento tardio da artéria torácica interna bilateral na
revascularização do miocárdio : influência do leito coronariano esquerdo /**
Bruno da Costa Rocha. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular.
Orientador: Luiz Boro Puig.

Descritores: 1. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO 2. ARTÉRIAS TORÁCICAS/
cirurgia 3. REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA/métodos 4. ANASTOMOSE
MAMÁRIO-CORONÁRIO/métodos 5. CINEANGIOGRAFIA/métodos
6. ESTUDOS TRANSVERSAIS

USP/FM/SBD-031/06

Dedicatória

Aos **meus pais**,
pelo estímulo incessante ao desenvolvimento
do potencial dos filhos.

À minha esposa **Ana Paula**, fonte de felicidade,
e às minhas preciosidades
Bruninho & Isadora.

Agradecimentos

São inúmeros os agradecimentos. Conforme a teoria do Efeito Borboleta, promulgada por Edward Lorenz (climatólogo), mínimas modificações regionais podem causar enormes repercussões globais. Assim é a vida. Não há como negar a influência das pessoas na construção ou destruição de um projeto. Atender ao requisito estrito do agradecimento direto e formal me parece injusto. As respostas que estão além do acaso e do nosso entendimento humano apóiam-se, certamente, nas mãos de algo maior.

Aos que de modo objetivo tiveram uma parcela nesta tese, aqui agradeço enormemente:

Ao Prof. Dr. Luiz Boro Puig, pela oportunidade de cursar uma pós-graduação e pelo projeto de pesquisa factível e interessante, além do prazer e honra da convivência com sua mente criativa e inovadora.

Às minhas companheiras de trabalho e técnicas do Serviço de Hemodinâmica, Sra. Patrícia Gomes e Sra. Marlene, pelos meses de trabalho conjunto, pela humildade e paciência em me ensinarem a trabalhar com o método. Sem dúvida alguma, construímos esta tese juntos. Deixo-lhes minha admiração pela competência, seriedade e altruísmo ímpares.

Ao querido casal de cientistas Vânia Barbosa e Christian Zaugg, pelas críticas, pela ajuda metodológica e pela tradução.

Ao Prof. Dr. Sérgio Almeida de Oliveira, pelos passos iniciais neste projeto e pelo posicionamento firme e indelével em minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Luis Felipe Moreira, mentor da metodologia científica implementada. Exemplo de maturidade científica, nunca me negou auxílio quanto aos pormenores das análises estatísticas, contribuindo formalmente com suas críticas no momento da apresentação do projeto de pesquisa à Comissão de Pós-

Graduação. Agradeço-lhe o concreto discernimento e a ajuda franca em todos os passos da elaboração desta tese. Conservo profunda gratidão pela sua paciência e tolerância durante estes quase quatro anos de convívio.

Ao Prof. Geraldo Vergineli, pela contribuição na formulação do título, termos e descritores. Pelas exaustivas tentativas matinais de correção semântica, muito valiosas para a minha formação como residente de cirurgia.

Aos professores Fabio Jatene e Noedir Stolf, pelas críticas e sugestões por ocasião das reuniões da Pós-graduação. Aos que me ensinaram cirurgia cardiovascular - Pablo Pomerantzef, Marcelo Jatene, Arlindo Riso, Artur Lourenção, Roberto Rocha, Luis Dallan, Anderson Benício, Luis Lisboa, José Carlos Iglézias - e a todo o corpo clínico do Incor, pela contribuição para a minha formação profissional e científica.

Agradeço imensamente aos professores Roberto Costa, Bruno Carameli e Renato Assad por me terem ajudado a corrigir erros próprios e impróprios durante a Aula de Qualificação. Ao Prof. Dr. Roberto Gerola, por me haver prestigiado com sua presença e comentários por ocasião da Aula de Qualificação.

Ao Prof. Dr. Eulógio Marinez Filho, por ter cedido um espaço dentro do Serviço de Hemodinâmica para o desenvolvimento do projeto e pelo incentivo e orientação quanto ao método empregado.

Ao Prof. José Ortale pelas considerações quanto a Anatomia Humana.

À Prof. Dra. Maria José Ramalho pelo incentivo e auxílio imprescindível no período de conclusão do texto.

Ao engenheiro Ramon Martins pelas explicações sobre Mecânica dos Fluidos.

A todos os funcionários do Serviço de Hemodinâmica.

Aos funcionários das Unidades de Recuperação Cirúrgica e Centro Cirúrgico/ InCor e do IC-HCFMUSP, pelos melhores anos profissionais da vida, a Residência Médica, especialmente à Sra. Dalva, pela forma carinhosa e voluntariosa de tratamento dispensado a todos: imigrantes ou não.

Ao Dr. Lauro e secretárias, pela colaboração inestimável quanto ao levantamento no banco de dados da Clínica Cirúrgica.

Ao meu amigo Dr. Luiz Marcelo Malbouisson, por me haver guiado pelos horizontes da Bioestatística e por ter colaborado diretamente nesta tese.

Aos meus amigos José de Lima, Fabio Gaioto e Carlos Manoel, pelos períodos críticos que passei imediatamente ao ingressar na Pós-graduação e pelo apoio de cada um durante estes anos.

Aos meus companheiros de viagem Filinto M., Ivana Lamonica, Miguel Quintana, Carlos Abreu, Eliecer, Alexander, Marcelo Cunha, Ronald Fidelis, Cláudio Cunha, Teng Chang, “Budinha”, pelos longos anos de Residência Médica e mais aprazíveis na Moradia do HC.

Aos meus companheiros João Carlos e Rosângela, pelo prazer de compartilhar de suas mentes brilhantes durante a Pós-graduação.

Ao Prof. José Ernesto Succi, pela árdua tarefa de trabalhar comigo por quase três anos, período em que aprendi com o seu exemplo, postura profissional, lealdade e humildade.

Aos meus queridos companheiros Dr. Renato B. Dauar, Fares G. Abdulmassih, Alberto Takeshi, Petrônio Generoso, Jackson Brandão, Guilherme Succi, Lucia Arrabal, Regina, Claudia, Alessandra, Ana Paula Freitas, que toleraram minhas ausências, impaciências e sobrecarga durante a Pós-graduação.

Aos amigos do H. Bandeirantes: Leonardo Novais, Maria Lúcia, Maria Paula, Elton, Drager, José Carlos, Renata, Daniela, Sr. Francisco (Chico), aos colegas da UTI, em especial Dr. Célio Brandão e Dr. Mário Lúcio, e a todos os técnicos/auxiliares, fisioterapeutas e enfermeiros. Aos colegas da Hemodinâmica, pelo aprendizado adquirido. À diretoria, pelo apoio incondicional aos nossos projetos de pesquisa, e, particularmente, ao Dr. Medeiros, Dr. Marcelo, Sra. Cecília e Dr. Aidar.

À Rosângela Pelegrina, pela inestimável ajuda intelectual quanto à “formatação” e à correção gramatical para a Aula de Qualificação.

Ao amável “power-trio” da pós-graduação: Neuza, Eva e Juliana.

À Sra. Rute e sua equipe no suporte para o acabamento final.

À Carise, Hernani, Deise, Danilo, Fernanda, Maria Luiza e Gabriela que estarão sempre presentes em minha vida.

Às bibliotecárias Maria do Carmo e Maria Aparecida, pela revisão criteriosa e pelas inúmeras sugestões.

À Fundação Zerbini e ao InCor, pela oportunidade de viabilizar a apresentação de parte deste material no 3^d Joint Meeting / EACTS-Alemanha 2004.

Aos inúmeros colegas e amigos que não foram formalmente citados, mas que contribuíram para a realização desta tese.

Esta dissertação ou tese está de acordo com:

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 da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

Sumário

	página
Lista de abreviaturas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
<i>Summary</i>	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Anatomia da artéria torácica interna	2
1.2 Enxertos venosos e arteriais autógenos em RM	4
1.3 A era da ATIE	5
1.4 O impacto do enxerto da ATIE	5
1.5 A era da artéria torácica interna direita	6
1.6 A era da artéria torácica interna bilateral	7
1.7 O remodelamento de enxertos arteriais	9
1.8 Patência e remodelamento da ATI	10
1.9 Critérios morfométricos e angiográficos	13
2 OBJETIVOS	16
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	18
3.1 Local de pesquisa	19
3.2 Fluxograma do estudo	19
3.3 Questões éticas	20
3.4 Cálculo de amostragem	21
3.5 Critérios de seleção	22
3.6 Técnica utilizada	23
3.7 Características do método	23
3.8 Critérios angiográficos	25
3.9 Análise estatística	31

4 RESULTADOS	32
4.1 Característica da amostra	33
4.2 Resultado dos critérios angiográficos	35
4.3 Correlação interobservador	38
4.4 Análise univariada / Teste de Hipótese	39
4.5 Análise univariada / Correlação	41
4.6 Resultado do modelo de regressão linear múltiplo	43
5 DISCUSSÃO	46
5.1 O remodelamento arterial: desenho do estudo	47
5.2 Considerações ao método	48
5.3 Lateralidade das artérias torácicas internas	50
5.4 Critérios angiográficos	51
5.5 Critérios clínicos	54
5.6 O modelo de Regressão Linear Múltiplo	56
5.7 Considerações clínicas e perspectivas	57
5.8 Limitações e críticas ao estudo	59
6 CONCLUSÕES	63
7 REFERÊNCIAS	65

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

ARTS	The Arterial Revascularization Therapies Study Group
ATI	Artéria Torácica Interna
ATI(E/D)	Artéria Torácica Interna Esquerda ou Direita
ATIB	Artéria Torácica Interna Bilateral
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
CABRI	Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CASS II	Coronary Angiography Analysis System II
CATE	Cineangiocoronariografia
CF-NYHA	Classe Funcional pelo New York Heart Association
CX	Ramo circunflexo da coronária esquerda
DAC	Doença aterosclerótica do coração
DE	Diâmetro de estenose
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
EAST	Emory Angioplasty versus Surgery Trial
FCAT	Federative Committee on the Anatomical Terminology

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	Hazard-Ratio
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
Intervalo SO/CATE	Intervalo entre a cirurgia e a cineangiocoronariografia
MASS	The Medicine, Angioplasty, Surgery Study
Mg	Ramo marginal esquerdo da circunflexa
QCA	Quantitative Coronary Arteriography
RFC	Reserva de Fluxo Coronariano
RITA	The Randomized Intervention Treatment of Angina Trial
RIVA	Ramo Interventricular Anterior
RM	Revascularização Cirúrgica do Miocárdio
SOS	the Stent or Sugery trial
TIMI	the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction trials

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 - Características da amostra: variáveis contínuas	33
Tabela 2 - Características clínicas da amostra: variáveis binárias e ordinais	34
Tabela 3 - Variáveis angiográficas das artérias coronárias em relação à lateralidade	36
Tabela 4 - Variáveis angiográficas da Artéria Torácica Interna em relação à lateralidade	37
Tabela 5 - Comparação de médias da variável dependente (diâmetro distal) da Artéria Torácica Interna Esquerda em relação às variáveis independentes pelo Teste t-Student e Teste de Mann-Whitney	39
Tabela 6 - Comparação de médias da variável dependente (diâmetro distal) da Artéria Torácica Interna Direita em relação às variáveis independentes pelo Teste t-Student e Teste de Mann-Whitney	40
Tabela 7 - Correlação de Spearman ou Pearson entre a média de diâmetro distal da Artéria Torácica Interna Esquerda e Direita com as variáveis independentes ..	41
Tabela 8 - Sumário do modelo de regressão linear múltiplo	43
Tabela 9 - Resultado do modelo de regressão linear múltiplo para esquerda e direita	45

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 - Calibração da ponta do cateter (Tipo Judkins 5F) na origem da Artéria Torácica Interna Esquerda	25
Figura 2 - Delimitação da área de interesse para a medida do diâmetro proximal da Artéria Torácica Interna Direita .	26
Figura 3 - Delimitação da área de interesse para a medida do diâmetro proximal da Artéria Torácica Interna Esquerda	26
Figura 4 - Delimitação da área de interesse para a medida do diâmetro distal da Artéria Torácica Interna Direita	27
Figura 5 - Delimitação da área de interesse para a medida de diâmetro distal da Artéria Torácica Interna Esquerda .	28
Figura 6 - Delimitação da área coronariana do Ramo Interventricular Anterior, em anexo histograma sobre a área de interesse	29

LISTA DE GRÁFICOS

	página
Gráfico 1 - Diâmetro proximal e distal, respectivamente, da Artéria Torácica Interna Esquerda e Direita	35
Gráfico 2 - Regressão linear interobservador da medida de área coronariana do Ramo Interventricular Anterior e Ramo da Circunflexa	38
Gráfico 3 - Análise de concordância de Bland-Altman interobservador para medida da área coronariana do Ramo Interventricular Anterior e Ramos da Circunflexa	38
Gráfico 4 - Coeficientes de regressão não-padronizados com média e IC 95%	44

Resumo

Rocha BC. *Remodelamento tardio da artéria torácica interna bilateral na revascularização do miocárdio: influência do leito coronariano esquerdo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006. 82 p.

O enxerto de artéria torácica interna tem demonstrado capacidade de remodelamento devido a interação com o leito arterial coronariano. O objetivo deste estudo foi analisar a influência dos fatores clínicos e angiográficos no remodelamento dos enxertos, definido como variação no calibre vascular. **Casuística e métodos:** No período entre 1983 e 1999, 356 pacientes realizaram cirurgia de revascularização do miocárdio utilizando a artéria torácica interna esquerda para o ramo interventricular anterior e a artéria torácica interna direita para um ramo da circunflexa. Trinta e dois pacientes foram submetidos a cineangiocoronariografia pós-operatória, a qual foi posteriormente analisada com o aplicativo CASS II®. Este estudo observacional apresentou acompanhamento médio de 42 meses (6-204 meses). As variáveis angiográficas analisadas foram os diâmetros proximal e distal dos enxertos arteriais (variável dependente), área coronariana, pontuação de fluxo TIMI, diâmetro de estenose proximal, fluxo dominante distal e ramos patentes. Fatores de risco cardiovascular também foram incluídos. **Resultados:** O modelo de regressão linear múltiplo demonstrou um $R^2_{ajustado}=0,69$ ($p=0,0001$) para o modelo a direita e $R^2_{ajustado}=0,46$ ($p=0,002$) para a esquerda. Os enxertos apresentaram diâmetros proximal e distal de $2,67\text{mm} \pm 0,085$ e $2,232\text{mm} \pm 0,085$ à esquerda; $2,458\text{mm} \pm 0,088$ e $2,010\text{mm} \pm 0,091$ (média $\pm$ EP) à direita, respectivamente ($p>0,05$). Nenhuma variável clínica obteve correlação significativa estatisticamente. A área coronariana apresentou coeficiente de $\beta=0,42$ (0,14-0,6/IC-95%) e diâmetro de estenose proximal de 0,55 (0,40-0,65/IC-95%) para o remodelamento do lado direito. A área coronariana demonstrou coeficiente de $\beta=0,54$ (0,3-0,68/IC-95%) para o remodelamento do lado esquerdo. **Conclusões:** A artéria torácica interna não demonstrou diferença de calibre em relação a lateralidade (esquerda vs direita). O diâmetro de estenose proximal da artéria coronária revascularizada demonstrou correlação positiva com o remodelamento dos enxertos do lado direito. A área da artéria coronária revascularizada foi a única variável de influência para o remodelamento bilateral dos enxertos.

Descritores: Artérias Torácicas; Revascularização Miocárdica; Anastomose Mamário-Coronário; Cineangiografia.

Summary

Rocha BC. *Late remodeling of bilateral internal thoracic artery in coronary artery bypass graft surgery: influence of left coronary bed* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 82 p.

Internal thoracic artery grafts has demonstrated capacity for remodeling due to interaction with the coronary artery bed. The goal was to analysis the influence of clinical and angiographic factors in this remodeling as defined as grafts caliber variation. **Methods:** In a period from 1983 to 1999, 356 patients underwent to coronary artery bypass surgery using the left internal thoracic artery anastomosed to interventricular anterior branch and the right internal thoracic artery to circumflex branches. Thirty two patients were submitted to postoperative coronary angiography which was further analysed by CASS II® software. The mean follow-up of this observational study was 42 months(6-204 months). Angiographic variables analyzed was proximal and distal diameters of arterial grafts(dependent variable), coronary area, TIMI flow grade, proximal stenosis diameter, dominant distal flow and patent branches. Cardiovascular risk factors were included indeed. **Results:** The multiple regression model demonstrated $R^2_{\text{adjusted}}=0.69$ ($p=0.0001$) for right side and $R^2_{\text{adjusted}}=0.46$ ($p=0.002$) for left side. The grafts presented proximal and distal diameters of $2.67\text{mm} \pm 0.085$ and $2.232\text{mm} \pm 0.085$ from left side; $2.458\text{mm} \pm 0.088$ and $2.010\text{mm} \pm 0.091$ (mean $\pm$ SE) from right side respectively ($p>0,05$). None of the clinical variables had statistical significant correlation. The coronary area presented as a β coefficient=0.42 (0.14-0.6/CI-95%) and proximal stenosis diameter of 0.55 (0.40-0.65/CI-95%) for right side remodeling. The coronary area shown a β coefficient=0.54 (0.3-0.68/CI-95%) for left side remodeling. **Conclusions:** The internal thoracic artery did not demonstrate difference in caliber about its laterality (left vs right). The proximal stenosis degree of the bypassed coronary artery demonstrated positive correlation with remodeling for the right side grafts. Bilateral grafts remodeling was only explained by positive correlation with the bypassed coronary area.

Key words: Thoracic Arteries; Coronary Artery Bypass Surgery; Internal Mammary-Coronary Artery Anastomosis; Coronary Angiography

1 Introdução

1.1 Anatomia da Artéria Torácica Interna

A Artéria Torácica Interna (ATI) foi denominada, inicialmente, de Artéria Mamária Interna pela Nômina Anatômica da Basileia em 1895. O termo contemporâneo foi sugerido e modificado pela Nômina Anatômica de Paris em 1955. A tradução para o português ocorreu no Brasil, em 1997, por uma comissão do *Federative Committee on the Anatomical Terminology* (FCAT)¹.

As ATIs localizam-se bilateralmente sob a fáscia endotorácica e o músculo transverso do tórax. Têm o trajeto paralelo ao esterno, terminando entre o quinto e sétimo espaços intercostais. No terço proximal, emitem os ramos costal-lateral e, no terço distal, os ramos músculo-frênico, epigástrica superior e diafragmático. Os ramos colaterais parietais (intercostais anteriores, esternais e perfurantes) irrigam o esterno^{2,3}.

A Artéria Torácica Interna Esquerda (ATIE) e Direita (ATID), conforme estudo anatômico em cem cadáveres humanos, é ramo, respectivamente, da artéria subclávia em 70% e 95% e de um tronco comum em 30% e 5% dos casos⁴. Neste estudo, o comprimento médio da ATIE foi de 20,7 cm $\pm$ 2,1 e variando de 16,2 a 26 cm, enquanto o da ATID foi de 20,1 cm $\pm$ 2,0 e

variando de 15,1 a 25,1 cm ($p<0,01$). Em outra casuística, com 63 cadáveres humanos, a ATIE apresentou comprimento médio de 18,08 cm $\pm$ 0,6 e a ATID, de 18,05 cm $\pm$ 0,6 ($p>0,05$)⁵.

O diâmetro luminal, ou calibre interno, também pode ser avaliado em peça anatômica, a exemplo da ATID, que apresentou diâmetro proximal de 3,24 mm $\pm$ 0,5 e distal de 2,33 mm $\pm$ 0,6, enquanto a ATIE apresentou medidas de 3,05 mm $\pm$ 0,4 e 1,92 mm $\pm$ 0,2, respectivamente ($p<0,05$).

A mensuração *in vivo* realizada por ultra-sonografia transtorácica limita-se ao terço proximal das ATIs. Em amostra de 171 pacientes, em pré-operatório para Revascularização Cirúrgica do Miocárdio (RM), o diâmetro luminal proximal da ATIE foi de 2,7 mm $\pm$ 0,5 e o da ATID, de 2,7mm $\pm$ 0,6 ($p>0,05$)⁶.

As biópsias a fresco de ATIE coletadas no intra-operatório de RM demonstraram diâmetro luminal proximal de 2,76mm $\pm$ 1,16, 2,35mm $\pm$ 0,12 no terço médio e de 1,85mm $\pm$ 0,08 no terço distal ($p<0,0001$)⁷.

As medidas angiográficas correlacionam-se diretamente com o diâmetro luminal. No pós-operatório de RM, em amostra de 147 pacientes avaliados por cineangiocoronariografia (CATE), o diâmetro luminal médio da ATIE foi de 2,0mm $\pm$ 0,7 e o da ATID, de 1,9mm $\pm$ 0,6 ($p=0,06$)⁸.

1.2 Enxertos Venosos e Arteriais Autógenos em RM

Em RM, utiliza-se principalmente enxerto autólogo de origem arterial ou venosa. O acompanhamento tardio propicia a comparação de patência entre os diferentes tipos de enxerto. Em estudo tipo coorte com 99 pacientes submetidos a RM, com acompanhamento médio de 11 anos, verificou-se, através de estudos angiográficos seriados apresentaram o índice de patência para ATI de 88% (81-95%-IC95%) e de 61%(45-76%-IC95%) para veia safena⁹. Campeu *et al.*¹⁰, em estudo que observaram 82 pacientes operados de RM com enxerto de veia safena, com acompanhamento médio de 12 anos, constataram uma patência acumulada de 63%. Ura *et al.*¹¹ observaram, ao longo de uma década, um índice de patência acumulada de enxerto da ATI *in situ* de 95% (92-97%-IC95%). Em estudo prospectivo aleatorizado para tratamento com RM com veia safena ou ATIE, demonstraram, em dez anos, diferença de mortalidade ($p<0,05$), teste de esforço ($p<0,05$) e patência de 76% e 94% respectivamente¹². A evidência de maior percentual de patência a longo prazo e menores incidências de eventos adversos contribuíram com a significativa utilização de ATI em RM. Zehr *et al.*¹³ em série histórica entre dois grupos operados de RM nas décadas de 70 e 80, observaram aumento na utilização da ATIE de 4% para 57%.

1.3 A era da ATIE

A partir de 1968, Zerbini *et al.*¹⁴ introduziram no Brasil a utilização das ATIs através de implante indireto pela técnica de Vineberg¹⁵. A RM direta com a utilização da ATIE para o Ramo Interventricular Anterior (RIVA) foi inicialmente descrita por Kolessov *et al.*¹⁶. Esta técnica foi difundida e padronizada por Green *et al.*¹⁷.

1.4 O Impacto do enxerto de ATIE

O estudo CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) demonstrou que a RM com a ATI esquerda para o RIVA foi um fator isolado e preditivo nos índices de reoperação ($p < 0,001$), infarto agudo do miocárdio (IAM) e mortalidade ($p < 0,04$), em acompanhamento médio de vinte anos¹⁸⁻²⁰.

A ATI contribuiu com importante impacto nos ensaios clínicos aleatorizados sobre RM, em comparação com os procedimentos percutâneos de angioplastia. Hueb *et al.*²¹, em ensaio clínico aleatorizado unicêntrico, MASS (*The Medicine, Angioplasty, Surgery Study*), determinaram em pacientes com doença aterosclerótica do coração (DAC) uniarterial, para um desfecho combinado (óbito, infarto agudo do miocárdio e angina refratária), uma incidência de 3% no grupo submetido a RM, 17% no grupo em tratamento medicamentoso e 24% para o grupo submetido a procedimento de angioplastia com balão ($p < 0,05$).

Em ensaios clínicos com pacientes multiarteriais, como no estudo BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), o índice de reintervenções foi de 54% para o grupo de angioplastia por balão e de 8% para o grupo de RM ($p < 0,001$)²²⁻²⁶. O estudo RITA (*Randomized Intervention Treatment of Angina*) apresentou uma incidência de reintervenções de 11% para o grupo de RM e de 38% para o grupo de angioplastia com balão ($p < 0,001$)²⁷. Os estudos (ARTS, SoS) foram aleatorizados para tratamento cirúrgico e utilização de *stent* intracoronária²⁸⁻³¹. Eles demonstraram que, em pacientes com DAC multiarterial, havia um resultado favorável para o grupo de RM em relação a intervalo livre de eventos e à mortalidade em subgrupos clínicos específicos.

Outrossim, além da importante patência a longo prazo, a utilização da ATIE para o RIVA modificou o prognóstico, do grupo submetido a RM, contribuindo para uma melhor sobrevida cumulativa a longo prazo^{32,33}.

1.5 A era da Artéria Torácica Interna Direita

Goetz *et al.*³⁴ realizaram a primeira RM direta em humanos utilizando a ATID anastomosada para a artéria coronária direita com anéis de tântalo. Puig *et al.*³⁵, em 1984, propuseram a utilização da ATID *in situ* pelo seio transversal para os ramos da coronária circunflexa. Houve, *a posteriori*, uma série de casuísticas enfatizando as variações técnico-cirúrgicas: anastomose seqüencial, anastomoses em “y”, enxerto livre, esqueletização, etc³⁶⁻⁴¹. No entanto, observou-se diferença de patência a longo prazo entre a ATIE e

ATID. Shah *et al.*⁴² analisando a patência cumulativa, observaram que a ATID em relação a artéria radial apresentava razão de chances(RC) de 3,9 (p=0,01), e RC de 4,4 (p=0,01) comparando-se com o enxerto de veia safena, em 5 anos de acompanhamento. Um dos fatores de maior relevância na patência dos enxertos correlacionava-se com a artéria coronária revascularizada.

1.6 A era da Artéria Torácica Interna Bilateral

A partir da década de 80, houve crescente interesse dos serviços de cirurgia cardiovascular pela utilização da Artéria Torácica Interna Bilateral (ATIB). Estudos de *coorte* demonstraram que a patência em períodos médios de 10 anos de acompanhamento variou entre 86-96% para ATID e 89-98% para ATIE³⁷⁻⁴¹. Lytle *et al.*³⁸, numa *coorte* com 2001 pacientes submetidos a RM com ATIB e 8123 pacientes com apenas uma ATI, demonstraram que a sobrevida com apenas uma ATI foi de 92%, 79% e 64% em cinco, dez e 15 anos respectivamente, e com a presença da ATIB foi de 94%, 84% e 67% (p=0,001). Buxton *et al.*⁴³, numa série de 2826 pacientes, observaram que a presença de ATI unilateral *versus* bilateral apresentava um risco relativo de 1,4 (1,1-1,8/IC95%) em relação à mortalidade. Contraditoriamente, Morris *et al.*⁴⁴, numa casuística de 1064 pacientes, não demonstraram impacto na sobrevida, no período médio de quatro anos, em relação ao uso da ATI unilateral e bilateral.

Na análise dos fatores relacionados com a patência da ATIB, a lateralidade do enxerto (ATIE ou ATID) e a artéria coronária receptora são variáveis importantes. Puig *et al.*⁴⁵, numa *coorte* de 233 pacientes submetidos a RM com ATIB, acompanhamento médio de 62 meses e com 40% de reestudo através de CATE, demonstraram uma patência a longo prazo de 96% para ATIE e de 92% para ATID. Notadamente, essa casuística foi de enxertos de ATIB para os ramos da artéria coronária esquerda. Segundo Chow *et al.*⁴⁶, a patência a médio prazo da ATIB está relacionada com a artéria coronária receptora. O mesmo percentual de patência demonstrado com a ATIE ou ATID em anastomose para o RIVA foi de 90% (n=58/64). No entanto, quando a ATI revascularizava outra coronária, a patência diminuía para 79% (n=19/24). De modo especial, não observaram diferença na patência conforme a lateralidade dos enxertos (ATIE ou ATID).

Schmidt *et al.*⁴⁰ dividiram sua casuística de ATIB conforme a artéria coronária revascularizada com a ATID: grupo I- coronária direita e grupo II- ramos da coronária esquerda. Em acompanhamento médio de seis anos observaram uma sobrevida actuarial de 89,2% para o grupo I e de 93,1% para o grupo II (p=0,02). Conseqüentemente, observaram diferença de impacto na mortalidade conforme a artéria coronária revascularizada com a ATID.

Numa metanálise⁴⁷ comparando o uso de uma ou duas ATIs em RM, foram incluídos, através de revisão sistemática, 15.962 pacientes procedentes de sete estudos de caráter observacional. Em relação ao desfecho mortalidade, apresentaram um *Hazard-Ratio* (HR) de 0,81 [0,7-

0,94-IC95%] na direção da utilização de ATIB. Não obstante, a presença de ATIB apresentou-se como variável independente de impacto sobre o intervalo livre de eventos, desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade. Analogicamente, outra metanálise incluindo uma amostra final de 16.362 pacientes apresentou um HR de 0,79 [0,66-0,91 IC95%] em relação à diferença de sobrevida, favorecendo o grupo com ATIB *versus* ATI isolada⁴⁸.

1.7 O Remodelamento de Enxertos Arteriais

O enxerto, após a RM, passa a ser submetido ao padrão de fluxo diastólico coronariano. As forças de cisalhamento atuam sobre o endotélio vascular⁴⁹⁻⁵⁶. Postula-se que haja mecanismos de “transdução” às respostas eletrofisiológicas e biomecânicas, propiciando a expressão gênica das células endoteliais⁵⁷⁻⁶³. As forças de cisalhamento modulam os componentes celulares e humorais do enxerto. Essa resposta é determinada em $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$, resultante da fórmula $=4\mu Q/r\pi^3$ (μ é a constante de viscosidade sanguínea, Q é o fluxo em ml/s e r é o raio ou diâmetro luminal). Com a alteração nas forças de cisalhamento sobre o endotélio arterial, o enxerto modifica cronicamente sua estrutura e calibre: fenômeno denominado **Remodelamento Arterial**.

O comportamento do enxerto numa situação de mudança de fluxo e de força de cisalhamento propicia ao vaso aumentar ou diminuir seu raio para adaptar-se à nova condição. Gibbons *et al.*⁶⁴ descrevem o

“remodelamento vascular” como um fenômeno presente nas artérias sistêmicas e coronárias, secundário a aterosclerose. Barner *et al.*⁶⁵ associaram medidas de força de cisalhamento entre 15 e 20 dyn/cm⁻² como suficientes para estimularem uma resposta de remodelamento arterial “positivo” nos enxertos de artéria radial e ATI em RM.

Dessa forma, o enxerto submetido cronicamente a uma modificação no padrão de fluxo consegue suprir adequadamente as altas demandas de oxigênio do miocárdio. O remodelamento de sua citoarquitetura propicia ao enxerto aumentar a vazão sanguínea⁶⁶⁻⁶⁸. Para a mensuração do remodelamento arterial, a quantificação dos diâmetros luminais através de métodos de imagem é fundamental.

1.8 Patência e Remodelamento da ATI

Os fatores relacionados com a patência do enxerto de ATI foram: presença de fluxo competitivo pelo leito coronariano nativo, qualidade do leito coronariano, presença de ramos acessórios calibrosos produzindo roubo de fluxo, dislipidemia(DLP), *diabetes mellitus(DM)*, hipertensão arterial sistêmica(HAS), progressão da doença aterosclerótica do coração(DAC) e problemas de técnica cirúrgica⁶⁹⁻⁷⁵. Notadamente, esses mesmos fatores correlacionados com a patência foram analisados quanto à causalidade com o fenômeno de remodelamento das ATIs.

Em casuística de 2121 enxertos de ATI foram observados os seguintes fatores de risco para oclusão: diâmetro de estenose da artéria

coronária revascularizada ($p<0,0001$), revascularização de coronárias que não o RIVA ($p<0,0001$), sexo feminino ($p=0,0003$), RM realizada no início da casuística ($p=0,01$), presença da ATID ($p<0,0001$) e tabagismo ($p<0,0001$)⁷⁶.

Na década de 80, relatos de série apontavam a presença de ramos colaterais da ATI (costal-lateral, intercostal, pericárdio-frênico) patentes como determinantes pelo fenômeno de “roubo de fluxo”⁶⁹. Hartz *et al.*⁷⁰ descreveram um caso em que a presença de ramo intercostal calibroso, documentado através de medida reserva de fluxo coronariano, apresentava o fenômeno de “roubo de fluxo”, posteriormente resolvido com embolização via percutânea. Kern *et al.*⁷¹ fizeram uma revisão dos relatos de caso e de série sobre ramos acessórios patentes no pós-operatório de RM. No período entre 1981 e 1998, foram selecionados 14 relatos totalizando 26 pacientes. A presença de angina foi o sintoma mais incidente e o tratamento dos ramos patentes foram realizados por oclusão via percutânea ou através de reoperação.

Com a expansão da utilização, nos laboratórios de hemodinâmica, do cateter-Doppler, passaram a investigar a predominância de fluxo sistólico/sistêmico ou diastólico/coronariano pelos enxertos utilizando fármaco-indução com vasodilatadores⁷⁷⁻⁸¹. Em um ensaio-clínico, relacionaram a técnica de RM minimamente invasiva, na qual a ATI é dissecada sem “ligadura” de todos os ramos acessórios, com o fenômeno de “roubo de fluxo”⁸². Com o auxílio de medidas de reserva de fluxo coronariano através da ATI esquerda, demonstraram que as velocidades de

fluxo em repouso e hiperemia máxima induzida não se alteravam na presença de ramos acessórios patentes.

Outro fator importante na patência da ATI é a competição de fluxo pelo leito coronariano nativo. Esse fenômeno foi conhecido como “atrofia de desuso” ou *string sign*, nos enxertos arteriais, ao estudo com CATE. Apesar das evidências clínicas em humanos, Lust *et al.*⁸³ em estudo com cães, analisaram o fluxo da anastomose da ATI esquerda para a artéria circunflexa e demonstraram, após oito semanas, que o fluxo foi de 10,9 ml/min $\pm$ 7,8 (média $\pm$ DP) no pré-operatório para 11,5 ml/min $\pm$ 4,4 (média $\pm$ DP)($p>0,05$) no pós-operatório. Nesse estudo havia, inicialmente, a presença de leito coronariano nativo sem estenose. Notadamente, após promover estenose na artéria circunflexa, o enxerto de ATI aumentou o fluxo e o diâmetro luminal. Spence *et al.*⁸⁴, também em estudo experimental, demonstraram correlação importante ($r=0,96$) entre o fluxo pela ATI esquerda e o diâmetro de estenose progressivo do ramo circunflexo revascularizado.

Nasu *et al.*⁸⁵ observaram em pacientes no pós-operatório de RM que havia importante correlação entre o diâmetro de estenose proximal do RIVA e o diâmetro luminal da ATIE ($r=0,811$), e o fluxo distal pela ATIE ($r=0,823$). Shimizu *et al.*⁸⁶ analisaram, através de catéter-Doppler, as velocidades de fluxo pela ATI esquerda em três grupos: grupo H com diâmetro de estenose (DE) acima de 80%, grupo M com DE entre 60-79% e grupo L com DE entre 40-59%. As velocidades de pico médio e o diâmetro da ATI foram, no grupo H, de 27 cm/s $\pm$ 8 e 2,27 mm $\pm$ 0,23; no grupo M, de 16,9 cm/s $\pm$ 3,9 e 2,0 mm $\pm$ 0,28 respectivamente e no grupo L, de 7,2 cm/s $\pm$ 3,7 e 1,07 mm $\pm$ 0,27

(média±DP) ($p<0,01$). Em estudo prospectivo com desenho semelhante em humanos, Kawasaki *et al.*⁸⁷ analisaram o diâmetro de estenose proximal na artéria coronária e as repercussões na reserva de fluxo coronariano. Dividiram as lesões do RIVA em três grupos (grupo I- <75%; grupo II- 75-90%; grupo III- >90%) e a dominância de fluxo também em três grupos (dominância de fluxo pelo: 1-leito nativo coronariano, 2- balanceado e 3-ATI). Em relação à dominância de fluxo, o grupo III apresentou dominância pela ATI em 96% em relação ao grupo I com 23%. Outros dois parâmetros de fluxo obtidos pelo Doppler intracoronária (média de fluxo e pico diastólico) apresentaram menores valores para o grupo I em relação aos grupos II e III, com significância estatística. Através de um modelo de regressão múltiplo com $R^2=0,53$, cuja variável dependente foi o diâmetro das ATIs, o coeficiente de regressão de maior impacto foi o diâmetro de estenose proximal na artéria coronária⁷².

Berger *et al.*⁸⁸ utilizando modelo de regressão logística, cujo desfecho analisado foi a oclusão do enxerto de ATI, observaram que o diâmetro de estenose menor que 50% da artéria coronária revascularizada foi a única variável independente: razão de chances(RC) de 21,5 ($p<0,0001$).

Kitamura *et al.*⁸⁹, em amostra de pacientes pediátricos submetidos a RM, demonstraram, no acompanhamento tardio, um aumento de 125% da ATI esquerda, enquanto havia 112% de aumento na superfície corporal ($r=0,88$)($p=0,001$). Nessa amostra, apresentaram aumento de 149% no diâmetro da ATI esquerda em relação à artéria coronária subjacente. O

aumento significativo da ATI, na faixa etária pediátrica, fez aumentar o interesse pelo potencial de remodelamento arterial das ATIs.

1.9 Critérios morfométricos e angiográficos

Para a análise morfométrica dos enxertos de ATIs, alguns autores propuseram o estudo simultâneo das ATIs durante o cateterismo coronariano diagnóstico, denominando-o angiografia semi-eletiva⁹⁰. Nesses estudos preliminares, observou-se uma incidência menor que 1% de alterações morfológicas que comprometessem a utilização do enxerto na RM.

A análise de QCA (*Quantitative Coronary Arteriography*), proposta inicialmente por Brown *et al.*⁹¹, também pode ser utilizada para a quantificação dos diâmetros lúmenais da ATI. Em relação à própria análise das artérias coronárias, uma importante contribuição em relação à sistematização das medidas, foi a avaliação regional miocárdica derivada do estudo BARI⁹²⁻⁹⁴. Nas definições angiográficas do estudo BARI, propuseram-se uma graduação qualitativa conforme o calibre e a extensão das artérias coronárias (relação ápice-base). Através dessa pontuação, determinavam a correlação percentual entre massa ventricular e a artéria coronária correspondente. Este processo de pontuação é qualitativo e, conseqüentemente, de difícil aplicabilidade e baixa concordância interobservador.

A utilização de métodos quantitativos angiográficos visa a aumentar a acurácia e a precisão das análises. As medidas de percentual de estenose coronariano, critério de fluxo TIMI e dominância de fluxo podem quantificar parcialmente as interações entre o enxerto de ATI e a artéria coronária revascularizada⁹⁵⁻⁹⁸.

Crítérios angiográficos quantitativos e reprodutíveis podem auxiliar na investigação do fenômeno de remodelamento arterial. Por conseguinte, há o entendimento de que os mecanismos físicos que envolvem as forças de cisalhamento também podem ser investigados. Dessa forma, há possibilidade de formulação de modelos que sejam capazes de prever o comportamento do enxerto de ATI conforme a sua interação com o leito coronariano revascularizado.

2 Objetivo

Avaliar morfometricamente, através de angiografia quantitativa, a artéria torácica interna bilateral no pós-operatório de revascularização do miocárdio, e compará-la quanto à lateralidade (esquerda e direita) e aos segmentos do enxerto.

Analisar os critérios angiográficos e clínicos de influência quanto ao remodelamento da artéria torácica interna direita e esquerda.

Analisar o impacto da área da artéria coronária revascularizada, como critério angiográfico proposto, em correlação com o remodelamento do enxerto de artéria torácica interna.

3 Casuística e método

3.1 Local de Pesquisa

3.1.1 Divisão de Cirurgia Torácica e Cardiovascular InCor-HCFMUSP

3.1.2 Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista InCor-HCFMUSP

3.2 Fluxograma do Estudo

O estudo foi dividido em duas fases, abaixo apresentadas.

3.2.1 Primeira fase: através de pesquisa junto ao banco de dados da Divisão Cirúrgica do InCor-HCFMUSP, realizou-se uma listagem de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (RM) com enxerto de artéria torácica interna entre 1984 e 2000. Após revisão criteriosa do material, houve um cruzamento de informações com o

banco de dados do Serviço de Hemodinâmica do InCor-HCFMUSP. Foram selecionados os casos em que houve re-estudo através de cineangiocoronariografia, realizado no pós-operatório com intervalo mínimo de seis meses entre a cirurgia e o exame.

3.2.2 Segunda fase: os exames de cineangiocoronariografia foram analisados por dois observadores independentes e selecionados para análise *a posteriori* quando havia concordância entre ambos.

3.3 Questões Éticas

Trata-se de estudo retrospectivo baseado em exames de cineangiocoronariografia, realizados no pós-operatório de revascularização do miocárdio por indicação clínica e independentemente deste protocolo de pesquisa. A Comissão Científica e de Ética do InCor-HCFMUSP e a Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) aprovaram o projeto classificando-o como “sem risco”, o qual foi protocolado com o nº 574/03, sob a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, na data de 13 agosto de 2003.

3.4 Cálculo de Amostragem

Estudo de caráter retrospectivo baseado em exames de cineangiocoronariografia e prontuário médico. A partir de dados coletados em estudo-piloto (com 15 casos) para um valor de p de α de 0,05 e poder de β de 0,2, o cálculo de amostra inicial foi de 25 indivíduos. No entanto, a maior amostra possível foi analisada.

No período entre novembro de 1983 e dezembro de 1999, 14.648 pacientes foram identificados no banco de dados da Unidade Cirúrgica/InCor como submetidos a RM com pelo menos uma ATI. Desse total, 356 pacientes tinham ATIB com anastomose da ATID *in situ* pelo seio transversal para apenas uma artéria coronária da parede lateral. Em cruzamento com o banco de dados do Serviço de Hemodinâmica/InCor, identificaram-se 48 pacientes submetidos pelo menos a um estudo com CATE no pós-operatório de RM. Dentre eles, 5 indivíduos apresentavam lesões críticas de estenose nas ATIs, 4 apresentavam oclusão da ATI (um da esquerda e três da direita); cinco filmes de 35 mm estavam com desgaste mecânico importante, impossibilitando a aquisição suficiente de imagens e, em 2 pacientes, não foram realizados planos ortogonais suficientes para uma completa avaliação angiográfica.

3.5 Critérios de Seleção

3.5.1 Critérios de inclusão

- 1- Presença de ambas as ATI patentes. Com enxerto de ATIE *in situ* para o RIVA e de ATID *in situ* via seio transversal para ramo da circunflexa.
- 2- Ausência de lesão > 20% nas ATIs ou na anastomose.
- 3- Qualidade técnica suficiente para análise do exame ou para digitalização do filme.
- 4- Intervalo maior que seis meses entre a RM e o estudo angiográfico.

3.5.2 Critérios de exclusão

- 1- Inadequação técnica para análise *a posteriori* do filme na plataforma CASS II[®] ou Osiris v.11[®].
- 2- Inadequação de projeções em plano ortogonal suficiente para todas as medidas angiográficas propostas.

3.6 Técnica Utilizada

A análise dos exames de cineangiocoronariografia foi realizada por dois observadores independentes. Após concordância dos observadores quanto à possibilidade técnica de manipulação das imagens, os filmes anteriores a 1995 foram digitalizados em formato DICOM. Posteriormente, foram analisados pelos aplicativos CASS II® e Osiris v.11®.

Quanto aos critérios angiográficos, foram mensurados os diâmetros proximal e distal das ATIs, a área coronariana da artéria revascularizada, a pontuação de fluxo TIMI, a maior graduação do diâmetro de estenose pelo leito nativo, a determinação da dominância de fluxo e a determinação da presença e magnitude de ramos acessórios procedentes da ATI.

3.7 Características do Método

Utilizou-se um microcomputador Apple Macintosh Quadra 650 com processador série 68000, através do aplicativo CASS II® (*Coronary Angiography Analysis System II*) da Pie Medical®. Os exames foram analisados diretamente da rede interna (intranet) ou através da digitalização de imagens (formato TIF e DICOM), quando procedente de filmes em VHS, S-VHS e 35mm.

A calibração das imagens foi realizada através da medida da ponta do cateter sem contraste. A resultante desta calibração gerou uma relação entre o número de *pixels* e a medida previamente conhecida do cateter, em

milímetros. Por exemplo: no cateter tipo Judkins 7F, a ponta possui 2,33 mm e, numa medida hipotética, corresponderia a 12 *pixels*, naquelas condições de penetração e filtragem de imagem (**Figura 1**). Uma medida de 24 *pixels* corresponderia, portanto, a 4,66 mm, e assim por diante. As medidas foram realizadas no plano ortogonal mais adequado. A delimitação da área de interesse realizou-se através de demarcação, e o observador corrigia as distorções, a sobreposição de imagens e ajustava a demarcação final.

O aplicativo CASS II possui um tempo de detecção menor que 25 segundos no microcomputador utilizado. As aquisições de imagem são produzidas em escala de 256 variações de cinza. A aquisição e a precisão das imagens dependem de sua origem (por exemplo, um filme S-VHS (512x512 *pixels*) ou sinal de vídeo de 60 Hz (640x480 *pixels*), chegando até uma resolução máxima de 1317x1035 *pixels*.

Segundo Reiber *et al.*⁹⁹ em estudo *in vitro* para um calibre verdadeiro entre 1,5 e 5mm procedente de imagens de filme, há uma acurácia de -0,03mm e precisão de 0,09mm. Hausleiter *et al.*¹⁰⁰, para as mesmas condições porém com imagens de vídeo, determinaram uma acurácia de -0,064mm e precisão de 0,04 mm.

Desmet *et al.*¹⁰¹ observaram *in vivo* uma variação interobservador de 0,096 mm e, intra-observador, de 0,108mm. Spears *et al.*¹⁰², utilizando o método de calibração com a ponta do cateter para vasos com calibre entre 0,5 e 1,9mm, constataram uma acurácia de 0,14mm e uma precisão de 0,1.

Figura 1 - Calibração da ponta do cateter (Tipo Judkins 5F) na origem da Artéria Torácica Interna Esquerda

3.8 Critérios Angiográficos

3.8.1 Diâmetro proximal

Delimitou-se uma área de interesse de extensão entre 15 e 20 mm, a 20 mm da origem da ATI na artéria subclávia ou ramo. A análise do gráfico de área comporta as medidas de área circular, área de referência e diâmetro de referência. O diâmetro de referência é resultante da média do diâmetro da área de interesse e corresponde ao diâmetro proximal (**figuras 2 e 3**).

Figura 2 - Delimitação da área de interesse para a medida do diâmetro proximal da Artéria Torácica Interna Direita

Figura 3 - Delimitação da área de interesse para a medida do diâmetro proximal da Artéria Torácica Interna Esquerda

3.8.2 Diâmetro distal

Delimitou-se uma área de interesse de extensão entre 15 e 20 mm, medida a 20 mm proximal da anastomose entre a ATI e a artéria coronária revascularizada. A análise do gráfico de área comporta as medidas de área circular, área de referência e diâmetro de referência. O diâmetro de referência é resultante da média do diâmetro da área de interesse (**figuras 4 e 5**).

Figura 4 - Delimitação da área de interesse para a medida do diâmetro distal da Artéria Torácica Interna Direita

Figura 5 - Delimitação da área de interesse para a medida de diâmetro distal da Artéria Torácica Interna Esquerda

3.8.3 Área coronária revascularizada

Foi medida a partir da anastomose entre a ATI e a artéria coronária revascularizada. Em sentido distal, demarcaram-se toda a superfície coronariana e os principais ramos. Na condição de fluxo retrógrado à anastomose, também foi medida a área coronariana e considerou-se a somatória entre ambas. A medida da área coronariana é expressa em milímetros quadrados (**Figura 6**).

Figura 6 - Delimitação da área coronariana do Ramo Interventricular Anterior, em anexo histograma sobre a área de interesse

3.8.4 Critério de fluxo TIMI

Conforme o critério angiográfico de fluxo do estudo TIMI, variando numa escala de 0 a 3, pontuou-se o fluxo através do leito coronariano distal e considerou-se a maior pontuação, através da injeção pelo leito nativo ou pela ATI (0-ausente; 1-fluxo sem perfusão tecidual; 2-fluxo lento com perfusão tecidual; 3- fluxo normal)^{74,75}.

3.8.5 Dominância de fluxo

A dominância de fluxo pelo leito coronariano revascularizado foi distribuída em três grupos: 0-dominante pelo leito nativo, 1-balanceado (recebe fluxo pelo leito nativo e pelo enxerto), ou 2-dominante pelo enxerto de ATI^{73,74,103}.

3.8.6 Diâmetro de estenose do leito coronariano revascularizado

Através do método de QCA, foi delimitado, no leito coronariano revascularizado, o local de maior estenose. É quantificado em percentual de 0 a 100%⁷²⁻⁷⁵.

3.8.7 Presença de ramos acessórios da ATI

Determinação da presença de ramos acessórios patentes maiores que 1mm, correspondendo principalmente aos ramos costal-lateral,e intercostal^{69,70,71,82}.

3.9 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada em duas fases. Numa primeira fase, as variáveis foram categorizadas quanto à frequência de distribuição e foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e, posteriormente, quanto à homogeneidade de variâncias pelo teste de Levene. As variáveis quantitativas angiográficas foram analisadas por dois observadores independentes e considerou-se a média obtida entre os observadores. A análise de concordância de Bland-Altman foi utilizada para as medidas interobservador da área coronariana. Assumiu-se como variável dependente a medida de diâmetro distal da ATI. As variáveis independentes contínuas e as ordinais foram correlacionadas pelo teste de Spearman ou de Pearson conforme a distribuição. Para a diferença de médias com a variável dependente foi utilizado o teste t-Student não-pareado bicaudal e Mann-Whitney, conforme sua distribuição. As variáveis que apresentaram $p < 0,1$, nesta fase, foram submetidas ao modelo de regressão linear múltiplo. As variáveis ordinais foram recategorizadas em *dummy* variáveis para se inserirem no modelo de regressão proposto. O valor de p de α de 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo, assim como um intervalo de confiança de 95%. As variáveis foram apresentadas respectivamente como média $\pm$ 2 erro-padrão (EP). Os aplicativos estatísticos SPSS versão 10 e GraphPad Prism versão 4 foram utilizados.

4 Resultados

4.1 Características da Amostra

As variáveis referentes às características clínicas da amostra (**tabelas 1 e 2**).

Tabela 1 - Características da amostra: variáveis contínuas

Variável	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	63,1	8,8	42	79
Peso (kg)	73,8	9,9	58	92
Altura (m)	1,66	10,5	1,35	1,82
Período de tempo Cirurgia/CATE (meses)	42	60	6	204

Tabela 2- Características clínicas da amostra: variáveis binárias e ordinais

Variável	N	%
Sexo(masculino)	26	82
Dislipidemia	14	44
<i>Diabetes Mellitus</i>	6	19
Hipertensão Arterial Sistêmica	19	59
Infarto Agudo do Miocárdio prévio	15	47
Tabagismo	8	25
Classificação de angina		
Estável (1)	12	37
Instável (2)	14	44
Assintomático (0)	6	19
CF NYHA		
I	9	28
II	21	65
III	2	6
IV	0	0

4.2 Resultado dos Critérios Angiográficos

4.2.1 Diâmetro das Artérias Torácicas Internas:

Os critérios angiográficos foram avaliados por dois observadores independentes e foi considerada a média aritmética das medidas. Os diâmetros proximal e distal foram respectivamente de: ATIE 2,673mm $\pm$ 0,085 e 2,232mm $\pm$ 0,085; ATID 2,458mm $\pm$ 0,088 e 2,010mm $\pm$ 0,091 (média $\pm$ EP) (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 - Diâmetro proximal e distal, respectivamente, da Artéria Torácica Interna Esquerda (ATIE) e Direita (ATID)
*Média e Intervalo de Confiança de 95%

4.2.2 Variáveis angiográficas

As variáveis angiográficas foram categorizadas quanto à frequência de distribuição. As medidas de área coronariana (mm^2), diâmetro de estenose (%) foram submetidas à comparação de médias quanto à lateralidade (**Tabela 3**).

Tabela 3- Variáveis angiográficas das artérias coronárias em relação à lateralidade

	Lateralidade								
	Esquerda				Direita				
	Ramo interventricular anterior				Ramo da Circunflexa				
	Média	DP	Míni-mo	Máxi-mo	Média	DP	Míni-mo	Máxi-mo	p bicaudal
Área coronariana (mm^2)	5,03	2,3	1,79	10,25	4,35	2,84	0,57	12,6	0,30
Diâmetro de Estenose proximal (%)	88,8	14	50	100	80	17,1	50	100	0,029

As medidas de fluxo TIMI, dominância de fluxo e presença de ramos acessórios da ATI e comparados quanto à diferença de frequências em relação à lateralidade (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Variáveis angiográficas da Artéria Torácica Interna Esquerda (ATIE) e Direita (ATID) em relação à lateralidade

	Lateralidade		
Enxertos/ Variáveis Angiográficas	Esquerda	Direita	Significância bicaudal
	ATIE	ATID	
Critério de TIMI:			
TIMI 1	1(3%)	4(12%)	p=0,83
TIMI 2	4(13%)	6(19%)	
TIMI 3	27(84%)	22(69%)	
Dominância de fluxo:			
Enxerto	23(72%)	18(56%)	p=0,001
Leito nativo	4(12)	11(35%)	
Balanceado	5(16%)	3(9%)	
Ramos acessórios:			
Presente	2(6%)	8(25%)	p=0,99
Ausente	30(94%)	24(75%)	

4.3 Correlação Interobservador

Quanto às medidas da área coronariana, realizaram-se a correlação interobservador (**Gráfico 2**) e a análise de concordância interobservador pela diferença de médias pela estatística de Bland-Altman (**Gráfico 3**).

Gráfico 2 - Regressão linear interobservador da medida de área coronariana do Ramo Interventricular Anterior (RIVA) e Ramo da Circunflexa (Marginal)

Gráfico 3 - Análise de concordância de Bland-Altman interobservador para medida da área coronariana do Ramo Interventricular Anterior (RIVA) e Ramo da Circunflexa (Mge)

4.4 Análise Univariada / Teste de Hipótese

As variáveis binárias foram submetidas ao teste de hipótese quanto à diferença de médias entre os grupos, à esquerda (**Tabela 5**) e à direita (**Tabela 6**), em relação à variável dependente (diâmetro distal da ATI).

Tabela 5- Comparação de médias da variável dependente (diâmetro distal) da Artéria Torácica Interna Esquerda em relação às variáveis independentes pelo Teste t-Student e Teste de Mann-Whitney

Diâmetro da Artéria Torácica Interna Esquerda			
Variáveis binárias	Sim	Não	P bicaudal
Sexo feminino¶	2,125±0,215* (n=6)	2,256±0,094 (n=26)	0,66
Ramos acessórios¶	2,465±0,295 (n=2)	2,216±0,089 (n=30)	0,49
Dislipidemia	2,058±0,119 (n=14)	2,367±0,112 (n=18)	0,07
<i>Diabetes Mellitus</i> ¶	2,33±0,182 (n=6)	2,209±0,097 (n=26)	0,58
Hipertensão Arterial Sistêmica	2,155±0,104 (n=19)	2,344±0,144 (n=13)	0,28
IAM prévio	2,165±0,122 (n=15)	2,291±0,121 (n=17)	0,47
Tabagismo¶	2,008±0,170 (n=8)	2,307±0,095 (n=24)	0,13

¶ Teste de Mann-Whitney
*Média ± 2EP

Tabela 6- Comparação de médias da variável dependente (diâmetro distal) da Artéria Torácica Interna Direita em relação às variáveis independentes pelo Teste t-Student e Teste de Mann-Whitney

Diâmetro da Artéria Torácica Interna Direita			
Variáveis binárias	Sim	Não	P bicaudal
Sexo feminino¶	2,055±0,152* (n=6)	2,0±0,108 (n=26)	0,82
Ramos acessórios¶	1,937±0,181 (n=8)	2,035±0,107 (n=24)	0,65
Dislipidemia	2,072±0,137 (n=14)	1,962±0,124 (n=18)	0,55
Diabetes Mellitus¶	1,951±0,29 (n=6)	2,024±0,094 (n=26)	0,76
Hipertensão Arterial Sistêmica	1,886±0,122 (n=19)	2,192±0,126 (n=13)	0,10
IAM prévio	1,887±0,103 (n=15)	2,119±0,144 (n=17)	0,21
Tabagismo¶	1,817±0,223 (n=8)	2,075±0,096 (n=24)	0,22

¶ Teste de Mann-Whitney

*Média ± 2EP

4.5 Análise Univariada/ Correlação

As variáveis contínuas e ordinais foram submetidas à correlação paramétrica ou não-paramétrica com a variável dependente, conforme o teste de aderência à distribuição normal (**Tabela 7**).

Tabela 7- Correlação de Spearman ou Pearson entre a média de diâmetro distal da Artéria Torácica Interna Esquerda (ATIE) e Direita (ATID) com as variáveis independentes

Variáveis correlacionadas	Lateralidade			
	Esquerda		Direita	
	Diâmetro da ATIE		Diâmetro da ATID	
	Coefficiente de correlação (rho)	p Bicaudal	Coefficiente de correlação (rho)	P bicaudal
Peso*	-0,35	0,05	-0,34	0,05
Altura*	-0,16	0,03	0,13	0,5
Idade*	-0,06	0,74	-0,016	0,93
Área coronariana	0,67	< 0,0001	0,74	< 0,0001
Intervalo cirurgia/CATE	0,29	0,11	0,25	0,18
Diâmetro de estenose proximal	0,32	0,08	0,73	< 0,0001
Critério de fluxo TIMI	0,35	0,05	0,5	0,003
Dominância de fluxo	-0,21	0,24	-0,46	0,008
Classe funcional	-0,19	0,29	0,21	0,21
Classificação de angina	-0,35	0,05	0,19	0,28

*correlação de Pearson

Da análise univariada, as variáveis que apresentaram $p < 0,1$ foram submetidas à análise multivariada, tendo-se:

- 1) Modelo à Esquerda(ATIE e RIVA) [7 variáveis]- área coronariana ($p < 0,0001$), diâmetro de estenose proximal ($p = 0,08$), critério de TIMI ($p = 0,05$), dislipidemia ($p = 0,07$), peso ($p = 0,05$), altura ($p = 0,03$), classificação de angina ($p = 0,05$);
- 2) Modelo à Direita(ATID e Ramo da Cx) [6 variáveis]- área coronariana ($p < 0,0001$), diâmetro de estenose proximal ($p < 0,0001$), critério de TIMI ($p = 0,003$), dominância de fluxo ($p = 0,008$), peso ($p = 0,05$) e HAS ($p = 0,1$).

As variáveis ordinais identificadas como significativas estatisticamente foram recategorizadas em variáveis *dummy*, ou seja, dicotômicas e incluídas no modelo de regressão linear múltiplo.

4.6 Resultado do Modelo de Regressão Linear Múltiplo

O modelo de regressão linear múltiplo foi realizado independentemente conforme a lateralidade e apresentou as características abaixo apresentadas (**Tabela 8**).

Tabela 8- Sumário do modelo de regressão linear múltiplo

	R	R²	R²ajust	F*	p	Durbin-Watson
Esquerda	0,717	0,514	0,46	9,53	0,002	1,48
Direita	0,846	0,715	0,696	36,45	0,0001	2,151

*Análise de Variância sobre os resíduos

Os dois modelos (esquerda e direita) apresentaram três coeficientes de β significativos estatisticamente e um limítrofe (**Gráfico 4**).

Gráfico 4 - Coeficientes de regressão não-padronizados com média e IC 95%
 ATID-Artéria Torácica Interna Direita
 ATIE- Artéria Torácica Interna Esquerda
 Intervalo SO-CATE- Intervalo de tempo entre a cirurgia e a cineangiocoronariografia

A constante do modelo a direita não apresentou significância estatística. O coeficiente de intervalo SO/CATE apresentou significância estatística limítrofe para a esquerda. O diâmetro de estenose proximal apresentou coeficiente de β significativo estatisticamente apenas para a direita. A única variável que se apresentou com magnitude suficiente e independência para ambas os lados foi a área coronariana (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Resultado do modelo de regressão linear múltiplo para esquerda e direita

	Esquerda/ATIE					Direita/ATID				
	β	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.	B padronizado	P	β	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.	β padronizado	p
Constante	1,507	1,101	1,912	-	0,0001	0,334	-0,174	0,841	-	0,189
Área coronariana	0,115	0,037	0,194	0,539	0,006	0,077	0,035	0,119	0,424	0,001
Intervalo cirurgia/CATE	0,0025	0	0,005	0,33	0,073	-	-	-	-	-
Diâmetro de estenose proximal	-	-	-	-	-	0,0167	0,010	0,024	0,555	0,0001

5 Discussão

5.1 O remodelamento arterial: desenho do estudo

O termo remodelamento arterial não é estabelecido como descritor para ciências de saúde (MeSH/DeCS)¹; entretanto, é amplamente utilizado em publicações indexadas. O remodelamento arterial referido é correlacionado com a alteração fisiológica crônica de calibre ou diâmetro luminal vascular.

Esse fenômeno pode ser avaliado em enxertos arteriais: artéria torácica interna e artéria radial^{104,105}. Em pacientes submetidos a RM, esse processo já foi observado e demonstrado em estudos experimentais^{57,67}. Para tanto, a avaliação do calibre vascular é realizada pela mensuração do diâmetro luminal, utilizando-se método angiográfico, considerado como padrão-ouro⁹¹⁻⁹³.

Nossa casuística apresentou 64 enxertos patentes, em 32 pacientes no pós-operatório de RM, de ATI em acompanhamento médio de 42 meses. Um desenho de estudo transversal propiciou apenas a avaliação da

¹ MeSH- Medical Subject Headings (www.nlm.gov/mesh/meshhome.html)

DeCS- Descritores em Ciências de Saúde (<http://decs.bvs.br>)

variabilidade do calibre em comparação com a lateralidade e a análise dos fatores de influência local e sistêmicos.

Os pacientes foram selecionados quanto à técnica operatória; necessariamente, uma artéria revascularizada para cada enxerto, seguindo-se o padrão de ATIE para o RIVA e de ATID para o ramo da circunflexa. Dessa forma, os enxertos de ATIB revascularizaram apenas o leito coronariano esquerdo. Tal opção baseou-se na distinção de resultados de RM com ATI, comparando-se a coronária receptora e as características anatômicas entre as coronárias esquerda e direita^{42,106}.

A casuística foi selecionada com o período mínimo de seis meses entre a cirurgia e o cateterismo. O referido intervalo de tempo foi baseado em estudos de reserva de fluxo coronariano⁷⁷⁻⁸¹. Postula-se que ocorre diminuição da RFC no pós-operatório de RM ou após angioplastia coronária transluminal percutânea e que tal processo estabiliza-se após seis meses¹⁰⁷. A alteração inicial da RFC, referente às alterações entre o fluxo em condições de hiperemia máxima e condição basal da microcirculação coronariana, poderia influenciar a metodologia e os resultados de nosso estudo.

5.2 Considerações ao Método

A opção pelos fatores angiográficos analisados em nossa amostra fundamentou-se em critérios já validados (fluxo TIMI, dominância de fluxo,

diâmetro de estenose proximal e presença de ramo acessório patente)^{69,70-75,82,103}. Não havia descrições prévias de análise angiográfica utilizando esses critérios com a finalidade de avaliar o enxerto de ATI no pós-operatório de RM. Notamos, ainda, que os estudos prévios apresentam, sistematicamente, a avaliação de patência como objetivo primário. Conseqüentemente, os fatores que influenciam a oclusão ou a modificação do calibre foram descritos secundariamente⁷⁶.

No desenvolvimento do estudo-piloto deste projeto, houve importante aquisição de conhecimento dos observadores quanto à angiografia de enxertos de ATI, principalmente no que concerne à ATID em sua porção retrocardíaca devido à difícil visualização. Quanto ao aplicativo CASS II, demonstrou tratar-se de instrumento versátil com inúmeros recursos para avaliação e análise quantitativa, mas que é estritamente observador-dependente.

O modelo de análise proposto incluiu, também, a avaliação de fatores de risco e características demográficas. Estudos prévios citavam o tabagismo, HAS, DM e DLP como fatores significativos de influência sobre a patência de enxertos de ATI^{8,72,76}. Todavia, essas variáveis dicotômicas são de inflicção errática¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. Principalmente por se tratar de estudos com metodologia e análise estatística passíveis de erro.

Há plausibilidade clínica desses fatores de risco contribuírem com o remodelamento das ATIs, entretanto, devem ser ajustados por variáveis de maior magnitude: sexo, altura, peso e idade. Não obstante, as variáveis

clínicas citadas foram incluídas com o propósito de evitar possíveis variáveis de confusão.

Desse modo, todas as variáveis (clínicas e angiográficas) foram analisadas em dois grupos independentes: esquerda (ATIE e RIVA) e direita (ATID e ramo da artéria circunflexa).

5.3 Lateralidade das Artérias Torácicas Internas

Preliminarmente, a hipótese nula referia-se à diferença de calibre dos enxertos de ATI em relação à lateralidade esquerda e direita. As ATIs esquerda e direita não evidenciaram, em nossa casuística, diferença de calibre. Demonstramos concordância com estudos precedentes em relação aos calibres das ATIs: entre os terços proximal e distal e, comparativamente, entre a ATIE e a ATID⁶⁻⁸. Outros autores também observaram que as ATIs *in situ* possuem equivalência de calibre quanto à lateralidade, em amostras clínicas e em peça anatômica, a despeito de comprimentos comparativamente diferentes⁴.

Para o modelo de regressão linear múltiplo proposto, considerou-se o calibre distal do enxerto como variável dependente. Fez-se esta opção devido à padronização dos estudos relativos à medida de reserva de fluxo coronariano, nos quais o cateter-Doppler adquire estabilidade de medida de fluxo nessa posição⁷⁷⁻⁸¹. Assim como se trata da porção muscular das ATIs que, em estudos *in vitro* configura características próprias quanto a receptores endoteliais e sobre maior influência do fluxo coronariano nativo⁷.

5.4 Critérios Angiográficos

Considerando-se o percentual de diâmetro de estenose da coronária, receptora observamos diferença de média entre o RIVA e o ramo da artéria circunflexa. O RIVA obteve à análise de diâmetro de estenose média de 88% em relação a 80% dos ramos da circunflexa ($p=0,029$). Na análise univariada, o diâmetro de estenose apresentou correlação positiva com magnitudes diferenciadas: ATIE de 0,32 ($p=0,08$) e ATID de 0,73 ($p<0,0001$). Ressaltamos a importância da determinação mais “flexível” do nível descritivo de $p<0,1$ para inclusão no modelo de regressão, exatamente para que variáveis como essa não sejam eliminadas precocemente e passem a representar-se como variável de confusão. Avaliamos tal achado como variação e distribuição normal da doença aterosclerótica numa amostra, bem como a possível predominância de lesão no RIVA no momento da decisão pela indicação cirúrgica.

A presença de médias de diâmetro de estenose com diferença significativa entre a esquerda e a direita é um achado extremamente relevante na leitura dessa correlação. Apesar das médias de diâmetro de estenose encontrarem-se acima de 75%, caracterizando lesões importantes, essa diferença foi significativa nos resultados. Posteriormente, na análise de regressão linear múltipla, apenas o diâmetro de estenose relacionado com a coronária circunflexa demonstrou coeficiente de β estatisticamente significativo.

O diâmetro de estenose é um dos fatores angiográficos de maior impacto sobre a patência e calibre dos enxertos de ATI já descritos⁸⁴⁻⁸⁸.

Notadamente, outros estudos que utilizaram modelos estatísticos mais robustos, a exemplo de regressão logística múltipla, demonstraram que o diâmetro de estenose da coronária receptora é uma variável independente de influência positiva sobre a patência da ATI⁸.

A presença de ramos patentes procedentes das ATIs não apresentou diferença de proporção quanto à lateralidade. O número de ramos acessórios patentes apresentou-se numa proporção pequena de casos, demonstrando o cuidado técnico intra-operatório, principalmente com o ramo costal-lateral. Isso se reflete nos achados de Kern *et al.*⁷¹, na década de 80, sobre o fenômeno de roubo de fluxo. Consubstanciamos nossos achados com as pesquisas mais recentes sobre fluxo coronariano, utilizando dispositivos como o cateter-Doppler, através do qual se demonstraram medidas de RFC normais em pacientes revascularizados com ramos acessórios patentes à angiografia^{82,83}.

Considerando-se o maior percentual de diâmetro de estenose do RIVA em relação ao ramo da circunflexa, o fluxo apresentou-se dominante pelo enxerto de ATIE. Proporcionalmente, a ATID apresentou “competição de fluxo” em aproximadamente 44% dos casos (35%-leito nativo; 9%-balanceado). Trata-se de um fato de extrema relevância em relação à hipótese de que a competição de fluxo pelo leito nativo é inversamente proporcional à lesão da artéria coronária receptora. Essa competição poderia levar à “atrofia de desuso” ou a um remodelamento negativo do enxerto de ATI.

Com as mesmas considerações, avaliamos os resultados quanto ao critério de fluxo TIMI^{95,96}. Os fluxos TIMI 2 e 3 foram predominantes e não houve diferença estatística quando se comparou a proporção entre a esquerda e a direita. Devemos lembrar que tal critério tem correlação com perfusão tissular, assim tratamos de uma amostra com período longo de acompanhamento médio, e que a ausência de perfusão possivelmente levaria o enxerto à atrofia ou à oclusão por ausência de fluxo.

Considerando nossos resultados quanto às artérias coronárias receptoras, a área coronariana do RIVA e do ramo da circunflexa não demonstraram diferença de média significativa. A medida da área coronariana como novo critério angiográfico apresentou importante concordância interobservador, fato de extrema relevância quanto à validade interna dessa medida.

Tanto na análise univariada quanto no modelo de regressão linear múltiplo, a área coronariana foi a única variável estatisticamente significativa para a esquerda e a direita, com coeficientes de β padronizados de 0,54 ($p=0,006$) e 0,42 ($p=0,001$), respectivamente.

Interpretamos a área coronariana como uma medida angiográfica quantitativa, capaz de avaliar anatomicamente o vaso e fisiologicamente inferir seu potencial de vazão sanguíneo. Corroboramos nossa hipótese com a teoria do estudo BARI⁹²⁻⁹⁴, no qual os observadores pontuaram as coronárias e ramos conforme sua extensão em relação ápice/base (de zero a três pontos); findo esse processo, cada coronária recebia um percentual que se correlacionava com a massa ventricular correspondente.

Teoricamente, quanto maior a área coronariana, maiores serão, de modo proporcional, o fluxo sanguíneo, a força de cisalhamento e, conseqüentemente, o aumento do calibre vascular e, portanto, remodelamento arterial.

5.5 Critérios clínicos

Os critérios clínicos foram coletados na ocasião do procedimento cirúrgico através de levantamento em prontuário e protocolo de análise da ATIB, este até o ano de 1991. Tratando-se de um acompanhamento médio de 42 meses, existe um viés de aferição nessas variáveis. Por se tratar de estudo transversal, os pacientes apresentam uma variação importante de tempo (de seis a 204 meses) decorrido entre a RM e o re-estudo por CATE.

O intervalo SO/CATE apresentou fraca correlação positiva com a variável dependente, com significância limítrofe de $p=0,11$ para ATIE. Por aproximação aritmética, foi incluída para análise multivariada. No modelo de regressão linear múltiplo, apresentou novamente significância limítrofe de $p=0,073$, merecendo citação pela plausibilidade clínica de tratar-se de um erro tipo II, visto que não sabemos se o enxerto vai adaptando-se ao longo do tempo. Para tanto, um desenho longitudinal poderia definir com maior precisão este que não foi o escopo do presente estudo.

Considerando-se as características morfométricas da amostra, o peso demonstrou correlação negativa com a variável dependente, com significância estatística para a ATIE e a ATID. Trata-se de um achado

peculiar, pois poderíamos inferir que os indivíduos mais obesos possuem tendência a enxertos menos calibrosos; no entanto, não houve correspondência de tal achado na análise multivariada, nem na literatura^{76,110}.

A variável altura dos pacientes apresentou correlação negativa com o diâmetro da ATIE ($p=0,03$) e correlação positiva com a ATID ($p=0,5$). É um resultado conflitante que pode ser devido a outros fatores de influência sobre o desfecho, visto que não se refere ao vaso *in situ*. Também as variáveis idade e sexo não apresentaram correlação e diferença proporcional quanto à variável dependente. Em achados de necropsia, demonstrou-se menor comprimento das ATIs no sexo feminino; no entanto, não se realizaram medidas de calibre⁴.

Considerando-se que a presença de dislipidemia foi um fator limítrofe ($p=0,07$) na análise univariada da ATIE, a ausência desse fator de risco concorreu para que o grupo de indivíduos apresentasse uma tendência a ter maiores diâmetros luminais. A plausibilidade clínica de tal achado seria considerada relevante se houvesse a mesma tendência em relação a ATID ($p=0,55$). Seki *et al.*^{8,72} apresentaram baixa significância do fator de risco, dislipidemia, como variável de impacto na regressão logística.

Desse modo, consideramos o achado de HAS ($p=0,1$) em análise univariada correlacionar-se com o diâmetro luminal distal da ATID de pouca significação causal, não afastando a possibilidade de erro tipo I. Assim, todas as outras variáveis clínicas - DM, IAM prévio, tabagismo, classe funcional NYHA e classificação de angina - foram incluídas no modelo de

regressão linear múltiplo conforme os valores de $p < 0,1$. De modo especial, essas variáveis foram consideradas fatores de ajuste no modelo, cerceando possíveis variáveis confunditórias.

5.6 O Modelo de Regressão Linear Múltiplo

Primeiramente, o modelo de regressão linear múltiplo foi adaptado ao pequeno número da amostra. Para tanto, as variáveis que apresentaram $p < 0,1$ foram incluídas. Após a análise final, o baixo impacto das variáveis de significância limítrofe fez com que fossem sumariamente excluídas.

Considerando-se uma amostra de 32 indivíduos, com 64 enxertos, dois modelos paralelos foram construídos: esquerdo (ATIE e RIVA) e direito (ATID e ramo da circunflexa). Não obstante, tais modelos comungam os mesmos fatores de risco e demográficos, servindo naturalmente como grupos ajustados. Esse foi o motivo da escolha de pacientes revascularizados com a ATIB ao invés de grupos isolados de pacientes com ATIE ou ATID.

O resultado da análise de regressão linear múltipla demonstrou que, isoladamente, a área coronariana é a variável de maior impacto quanto ao desfecho estudado: o diâmetro luminal distal das ATIs. Trata-se de um modelo robusto, com R^2 ajustados 0,46 ($p=0,002$) e 0,69 ($p=0,0001$) com estatística de Durbin-Watson respectivamente de 1,48 e 2,15, o que reflete uma importante capacidade de predição.

5.7 Considerações Clínicas e Perspectivas

Clinicamente, a área coronariana apresentou-se como uma possibilidade de mensuração quantitativa daquilo que os autores chamavam de qualidade do leito coronariano. A simples aferição de tal variável, na amostra estudada, foi capaz de prever o comportamento do calibre dos enxertos. Notadamente, ela pode ser uma ferramenta extremamente útil durante a tomada de decisão sobre a utilização e indicação dos enxertos de ATI, principalmente em se tratando de artérias coronárias receptoras com lesão proximal entre 50-75% de diâmetro de estenose.

Devemos notar que, devido ao grande volume de exames de cateterismo, o cardiologista intervencionista usualmente descreve as lesões conforme a área de estenose em avaliação visual, superestimando-as em relação ao diâmetro de estenose. Isso é um fator importante de erro de aferição e é independente da qualificação e experiência do observador, sobretudo em lesões moderadas em que métodos adjuvantes são fundamentais: medida de RFC¹¹¹.

A sistematização da utilização de ferramentas de análise quantitativa pode auxiliar tanto o cardiologista quanto o cirurgião cardiovascular nas tomadas de decisão, as quais incluem opção por enxertos arteriais, revascularização de artérias coronárias com lesão limítrofe^{112,113}.

De modo especial, estudos de metanálise e revisão sistemática, conglomerando casuísticas de enxertos de ATI bilateral para os ramos da coronária esquerda, demonstraram impacto sobretudo em relação à

sobrevida^{47,48}. Há evidências de que os estudos observacionais, dos quais derivam estas casuísticas, possuem impacto importante na hierarquia dos estudos clínicos, comparável até aos estudos aleatorizados^{114,115}. No entanto, a utilização sistemática da ATID em RM ocorre num patamar inferior ao esperado na prática médica⁴².

Ao fenômeno de remodelamento dos enxertos de ATIB, outros estudos devem aferir a validade dos nossos resultados. A dificuldade ética em proceder a cateterismos eletivos devido a protocolos de estudo foi um ponto importante de limitação, por ocasião do projeto inicial de pesquisa, da opção pelo desenho transversal. O cateterismo “semi-eletivo” pré-operatório para análise das ATIs *in situ* seria a condição ideal. Nesse sentido, os indivíduos que iam se submeter à reoperação de RM, em alguns serviços de hemodinâmica, independentemente de terem utilizado enxerto de ATI previamente, recebiam injeção de contraste em ambas ATIs. No entanto, o reestudo em condições clínicas estáveis tem um óbice ético ainda maior devido ao potencial de lesão de um enxerto, como ATIE para o RIVA, com patências admiráveis em 15 e até vinte anos¹⁸⁻²⁰. A solução virá com o avanço da tomografia multislice¹¹⁶. Quando houver a possibilidade do reestudo dos pacientes submetidos à RM realizar-se sem riscos, outras questões serão elucidadas: o período de tempo de readaptação do enxerto ao leito coronariano, a progressão da doença na coronária receptora e o remodelamento arterial ao longo do tempo.

Quanto ao método de análise quantitativa empregado, pode ser reproduzido com facilidade por outros observadores, o que não configura um

longo período de aprendizado para quem já assiste a angiografias de rotina. Já existem aplicativos tipo *freeware* de consignação na *Internet* com este propósito. O acesso a tais instrumentos facilitará o desenvolvimento da análise de outros enxertos: artéria epigástrica e gastroepiplóica direita¹¹⁷.

5.8 Limitações e Críticas ao Estudo

5.8.1 Desenho do estudo

Considerando-se um estudo transversal, o desfecho analisado tem estrita correspondência com os fatores de influência local. Não se configurou a análise do remodelamento arterial como um processo tempo-dependente. Para tanto, haveria necessidade de estudos seriados através de angiografia, preferencialmente iniciado com a ATIB ainda *in situ*.

A seleção dos casos foi baseada em banco de dados não compartilhado em paralelo. Apesar do banco de dados da Divisão de Cirurgia/InCor FMUSP possuir característica prospectiva, existe uma falta de padronização nas descrições de cirurgias de RM, principalmente no que concerne à denominação anatômica das artérias coronárias e dos enxertos. Quanto ao banco de dados do Serviço de Hemodinâmica, ele possui um sistema de procura eletrônica mais refinado e maior padronização descritiva, o que facilita a pesquisa. A falta de acompanhamento prospectivo da

população envolvida dificulta a identificação dos pares no cruzamento de dados.

Um viés de seleção importante refere-se à indicação clínica e não eletiva para o re-estudo com CATE. Em 18 casos (informação não apresentada), a indicação de CATE foi relacionado com sintomas cardiovasculares (angina, dispnéia, síncope etc), os demais realizaram o exame por indicação eletiva. De um contingente de 356 pacientes, 32 (aproximadamente 9%) foram analisados e elegíveis para o estudo. Apesar da baixa incidência de re-estudos em nossa amostra, é compatível com o achado por outros autores⁷²⁻⁷⁶. No entanto, em uma amostra pequena, pode significar um viés importante.

5.8.2 Método angiográfico

A angiografia tem a limitação inicial de tratar-se de exame bidimensional. Portanto, é imprescindível que todas as medidas derivem de projeções em planos ortogonais. O cateter serve de parâmetro de calibração e é a única informação de proporções. Entretanto, o plano em que se encontra a ponta ou o corpo do cateter (aorta ascendente, subclávia ou aorta descendente) sofre a variação do trajeto do vaso no sentido ântero-posterior. Trata-se de um fato de relevância para as medidas de área coronariana da artéria circunflexa, uma vez que a calibração se dá na artéria subclávia direita e a coronária encontra-se num plano posterior, retrocardíaco. Kitamura *et al.*⁸⁹ descreveram um modelo para a medida de comprimento

das ATIs; entretanto, era necessário um segundo ponto de calibração e, para tal, utilizavam uma fita métrica radiopaca durante o CATE.

Em nossa amostra, os exames apresentavam uma resolução e uma preservação mecânica muito variáveis, o que dificultou a digitalização e aquisição de imagem e pode influenciar principalmente a estimativa dos diâmetros de estenose.

As medidas de todas as variáveis angiográficas são observador-dependente e, portanto, passíveis de interpretação variável. No que concerne às medidas de área coronariana, a demarcação da área de interesse é exclusivamente realizada pelo observador, sendo necessária uma padronização rigorosa no método. Notamos ainda que áreas coronarianas que excedem a captura da tela foram realizadas em dois ou até três tempos, o que pode representar uma limitação do aplicativo utilizado.

5.8.3 Tamanho da amostra

Apesar do modelo de regressão linear múltiplo apresentar três variáveis independentes significativas estatisticamente, esse tipo de análise é vulnerável a erro tipo II devido ao fato da amostra ser pequena. Considerando-se 64 enxertos, poderíamos ter um modelo mais consistente; no entanto, o escopo em questão é exatamente examinar as relações de lateralidade. Um exemplo notório é o diâmetro de estenose proximal apresentar-se significativo apenas para a ATID. Trata-se de uma variável de

importância clínica bem determinada. Outras variáveis de significância limítrofe poderiam ter representação estatística numa amostra maior.

6 Conclusões

As artérias torácicas internas não apresentaram diferença nos calibres dos segmentos proximal e distal em relação à lateralidade (esquerda e direita).

Nenhuma variável clínica determinou influência sobre o remodelamento da artéria torácica interna.

O diâmetro de estenose proximal da artéria coronária revascularizada foi uma variável independente de correlação positiva em relação com o calibre distal da artéria torácica interna direita.

A área da artéria coronária revascularizada foi a única variável independente de influência diretamente proporcional ao calibre distal da artéria torácica interna direita e esquerda.

8 Referências

1. Di Dio LJA. Lançamento oficial da Terminologia Anatômica em São Paulo: um marco histórico para a medicina brasileira. *Rev Assoc Med Bras* 2000;46:191-3.
2. Jesus RA, Acland RD. Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum. *Ann Thorac Surg* 1995;59:163-8.
3. Carrier M, Grégoire J, Tronc F, Cartier R, Leclerc Y, Pelletier LC. Effect of internal mammary artery dissection on sternal vascularization. *Ann Thorac Surg* 1992;53:115-9.
4. Henriquez-Pino JÁ, Gomes WJ, Prates JC, Buffolo E. Estudo anatômico da artéria torácica interna aplicado à cirurgia cardiovascular. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1997;12: 83-8.
5. Lachman N, Satyapal KS. Morphometry of the internal thoracic arteries. *Surg Radiol Anat* 1998;20:243-7.
6. Canver CC, Zwolak RM. Preoperative evaluation of the right internal thoracic artery for coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 1994;57:440-3.
7. He GW. Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: biological characteristics, functional classification, and clinical choice. *Ann Thorac Surg* 1999;67:277-84.
8. Seki T, Kitamura S, Kawachi K, Morita R, Kawata T, Mizuguchi K, Hasegawa J, Kameda Y, Yoshida Y. A quantitative study of postoperative luminal narrowing of the internal thoracic artery in

- coronary artery bypass surgery. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1992;104:1532-8.
9. Ivert T, Huttunrn K, Landou C, Björk VO. Angiographic studies of internal mammary artery grafts 11 years after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:1-12.
 10. Campeau L, Enjalbert M, Lespérance J, Vaislic C, Grondin CM, Bourassa MG. Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation* 1983;68(suppl II):II-1-II-7.
 11. Ura M, Sakata R, Nakayama Y, Arai Y, Saito T. Long-term patency rate of right internal thoracic artery bypass via the transverse sinus. *Circulation* 1998;98:2043-8.
 12. Zeff RH, Kongtahworn C, Iannone LA, Gordon DF, Brown TM, Phillips SJ, Skinner JR, Spector M. Internal mammary artery versus saphenous vein graft to the left anterior descending coronary artery: prospective randomized study with 10-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1988;45:533-6.
 13. Zehr KJ, Lee PC, Poston RS, Gillinov, Greene PS, Cameron DE. Two decades of coronary artery bypass graft surgery in young adults. *Circulation* 1994;90(Suppl II):II133-II139.
 14. Zerbini EJ, Souza EMR, Jatene A, Bittencourt D, Pillegi F, Campos Filho CM. Tratamento cirúrgico da insuficiência coronária. *Arq Bras Cardiol* 1968;21:33-40.
 15. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J* 1999;55:117-9.

16. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535-44.
17. Green GE, Stertz SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968;5:443-50.
18. Cameron A, Green GE, Brogno DA, Thornton J. Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:188-92.
19. Cameron A, Davis KB, Green GE, Myers WO, Pettinger MBS. Clinical implications of internal mammary artery bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study experience. *Circulation* 1988;77:815-9.
20. Cameron A, Davis KB, Green GE, Schaft HV. Coronary bypass surgery with internal thoracic artery grafts- effects on survival over a 15-year period. *N Eng J Med* 1988;334:216-9.
21. Hueb WA, Soares PR, Oliveira SA, Ariê O, Cardoso RHA, Wajsbrot DB, Cesar LAM, Ramires JAF. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, surgery study(MASS). *Circulation* 1999;100(suppl II):II107-II113.
22. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation(BARI) Investigators. Comparison of coronary surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
23. Rogers WJ, Alderman EL, Chaitman BR, BARI investigators. Bypass angioplasty revascularization investigation (BARI): patient screening, selection, and recruitment. *Am J Cardiol* 1995;75:3C-8C.
24. King SB, Lembo NJ, Wintraub WS. A randomized trial comparing angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1994;331:1044-50.

25. King SB III, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21.
26. CABRI trial participants. Five-year results of coronary angioplasty versus bypass revascularization investigation (CABRI). *Lancet* 1995;346:1179-84.
27. Pocock SJ, Henderson RA, Seed P, Treasure T, Hampton JR. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery. 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation* 1996;94:135-42.
28. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-70.
29. Serruys PW, Unger F, Sousa JEMR. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for treatment of multivessel disease for The Arterial Revascularization Therapies (ARTS) Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
30. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus stent-implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-83.
31. Zhang Z, Spertus JA, Mahoney EM, Booth J, Nugara F, Stables RH, Weintraub WS. The impact of acute coronary syndrome on clinical, economic, and cardiac-specific health status after coronary artery bypass surgery versus stent-assisted percutaneous coronary

- intervention: 1-year results from the stent or surgery (SoS) trial. *Am Heart J* 2005;150:175-81.
32. Favaloro RG. Landmarks in the development of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1998;98:466-78.
 33. Christakis GT, Ivanov J, Weisel RD, Birnbaum PL, David TE, Salerno TA. The changing pattern of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1989;80(suppl I):I-151-I-161.
 34. Goetz RH, Rhoman M, Hailer JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis- a nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:378-86.
 35. Puig LB, Neto LF, Rati M, Ramires JAF, Luz PL, Pileggi F, Jatene AD. A technique of anastomosis of the right internal mammary artery to the circumflex artery and its branches. *Ann Thorac Surg* 1984;38:533-8.
 36. Gerola LR, Puig LB, Moreira LFP, Cividanes GV, Gemha GP, Souto RCM, Oppi EC, Souza AHS. Right internal thoracic artery through the transverse sinus in myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1996;65:1708-13.
 37. Dion R, Etienne PY, Khoury G, Rubay J, Bettendorff P, Hanet C, Wyns W. Bilateral mammary grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:287-94.
 38. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:855-69.
 39. Taggart DP. Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:31-7.

40. Schimidt SE, Jones JW, Thornby JI, Miller III CC, Beall Jr AC. Improved survival with multiple left-sided bilateral internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1997;64:9-15.
41. Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, DeWitt OL, Larsen PB, Kurlansky PA, Button JH, Ally JM, Gentsch TO. Seventeen-years experience with bilateral internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1990;49:195-201.
42. Shah PJ, Bui K, Blackmore S, Gordon I, Hare DL, Fuller J, Seevanayagam S, Buxton BF. Has the in situ right internal thoracic artery been overlooked? An angiographic study of the radial artery, internal thoracic arteries and saphenous vein graft patencies in symptomatic patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:870–5.
43. Buxton BF, Ruengsakulrach P, Fuller J, Rosalion A, Reid CM, Tatoulis J. The right internal thoracic artery graft- benefits of grafting the left coronary system and native vessels with high grade stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:255-61.
44. Morris JJ, Smith R, Glower DD, Muhhlbaier LH, Reves JG, Wechler AS, Rankin JS. Clinical evaluation of single versus multiple mammary artery bypass. *Circulation* 1990;82(Suppl IV):IV-214-IV-223.
45. Puig LB, Papanikoulau CG, Najar MP, Civinades GVL, Souto RCM, Puig JC, Brandão CM, Rossini RCC, Oppi EC. Uso das artérias torácicas internas esquerda e direita na revascularização da artéria coronária esquerda. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:437-42.
46. Chow WH, Chow TC. Preoperative angiography of the internal mammary artery. *Am J Cardiol* 1990;67:550.

47. Taggart DP, D'Amico R, Altmann DG. Effect of arterial revascularization on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870-75.
48. Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery(IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA? A meta-analysis approach. *J Cardiothorac Surg* 2002;22:781-86.
49. Girerd X, London G, Boutouyrie P, Mourad JJ, Safar M, Laurent S. Remodeling of the radial artery in response to chronic increase in shear stress. *Hypertension* 1996;27:799-803.
50. Gaudino M, Glieca F, Trani C, Lupi A, Mazzari MA, Schiavoni G, Possati G. Midterm endothelial function and remodeling of radial artery grafts anastomosed to the aorta *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:298-301.
51. Gaudino M, Alessandrini F, Nasso G, Bruno P, Manzoli A, Possati G. Severity of coronary artery stenosis at preoperative angiography and midterm mammary graft status. *Ann Thorac Surg* 2002;74:119-21.
52. Hutchins GM, Miner MM, Boitnott JK. Vessel caliber and branch-angle of human coronary artery branch-points. *Circ Res* 1976;38:572-6.
53. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Morioka O, Nasu M, Yoshikawa J. Flow dynamics of angiographically no-flow patent internal mammary artery grafts. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1049-56.
54. Langille BL, O'Donnell F. Reduction in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 1986;231:405-7.

55. Dincer B, Barner HB. The “occluded” internal mammary artery graft: restoration of patency after apparent occlusion associated with progression of coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:318-20.
56. McPherson DD, Hiratzka LF, Lamberth WC, Brandt B, Hunt M, Kieso RA, Marcus ML, Kerber RE. Delineation of the extent of coronary atherosclerosis by high-frequency epicardial echocardiography. *N Eng J Med* 1987;316:304-9.
57. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol* 1980;239:H14-H21.
58. Olesen ST, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K^+ current in vascular endothelial cells. *Nature* 1988;331:168-70.
59. Koller A, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. *Circ Res* 1993;72:1276-84.
60. Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell: an endothelial paradigm. *Circ Res* 1993;72:239-45.
61. Barbee KA, Mundel T, Lal R, Davies PF. Subcellular distribution of shear stress at surface of flow-aligned and nonaligned endothelial monolayers. *Am J Physiol* 1995;268:H1765-72.
62. Barbee KA, Davies PF, Lal R. Shear stress-induced reorganization of the surface topography of living endothelial cells imaged by atomic force microscopy. *Circ Res* 1994;74:163-71.

-
63. Barger AC, Beeuwkes R, Lainey LL, Siverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. *N Eng J Med* 1984;310:175-7.
 64. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Eng J Med* 1994;330:1431-8.
 65. Barner HB. Remodeling of arterial conduits in coronary grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1341-5.
 66. Glasgow S, Weisenberg BAE, Christopher KZ, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
 67. Kouchi Y, Omuki Y, Wu MHD, Shi Q, Sauvage LR. Effects of altered blood flow on caliber and morphology of the internal thoracic artery in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:114-20.
 68. Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 1989;13:968-72.
 69. Singh RN, Sosa JA. Internal mammary artery-coronary anastomosis: influence of the side branches on surgical result. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:909-14.
 70. Hartz RS, Heuser RR. Embolization of IMA side branch for Post-CABG ischemia. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1765-6.
 71. Kern MJ, Bach RG, Donohue TJ, Caracciolo EA, Wolford T, Aguirre FV. PART XIII: Role of large pectoralis branch artery in flow through a patent left internal mammary artery conduit. *Catheter Cardiovasc Diag* 1995;34:240-4.

72. Gaudino M, Alessandrini F, Nasso G, Bruno P, Manzoli A, Possati G. Severity of coronary artery stenosis at preoperative angiography and midterm mammary graft status. *Ann Thorac Surg* 2002;74:119-21.
73. Hashimoto H, Isshiki T, Ikari Y, Hara K, Saeki F, Tamura T, Yamaguchi T, Suma H. Effects of competitive blood flow on arterial graft patency and diameter: medium-term postoperative follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:399-407.
74. Huddleston CB, Stoney WS, Alford WC, Burrus GR, Glassford DM, Lea JW, Petracec MR, Thomas CS. Internal mammary artery grafts: technical factors influencing patency. *Ann Thorac Surg* 1986;42:543-9.
75. Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, Khoury GE, Degraeve E, Hanet C. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:407-11.
76. Sabik III, Lytle BW, Blackstone EH, Khan M, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Does competitive flow reduce internal thoracic artery graft patency? *Ann Thorac Surg* 2003;76:1490-7.
77. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
78. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.
79. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990;86:1319-30.

80. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:775-83.
81. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:459-74.
82. Luise R, Teodori G, Giammarco GD, D'Annunzio E, Peloscia L, Barsotti A, Gallina O, Contini M, Vitolla G, Calafiore AM. Persistence of mammary artery branches and blood supply to the left anterior descending artery. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1759-64.
83. Lust RM, Zeri RS, Spence PA, Hopson SB, Sun YS, Otaki M, Jolly SR, Mehta PM, Chitwood WR. Effect of chronic native flow competition on internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1994;57:45-50.
84. Spence PA, Lust RM, Zeri RS, Jolly SR, Mehta PM, Otaki M, Sun YS, Chitwood WR. Competitive flow from a fully patent coronary artery does not limit acute mammary graft flow. *Ann Thorac Surg* 1992;54:21-6.
85. Nasu M, Akasaka T, Okazaki T, Shinkai M, Fujiwara H, Sono J, Okada Y, Miyamoto S, Nishiuchi S, Yoshikawa J, Shomura T. Postoperative flow characteristics of left internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1995;59:154-62.
86. Shimizu T, Hirayama T, Suesada H, Ikeda K, Ito S, Ishimaru S. Effect of flow competition on internal thoracic artery graft: postoperative velocimetric and angiographic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:459-65.
87. Kawasuji M, Sakakibara N, Takemura H, Tedoriya R, Ushijima T, Watanabe Y. Is internal thoracic artery grafting suitable for a moderately stenotic coronary artery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:253-9.

88. Berger A, MacCarthy PA, Siebert U, Carlier S, Wijns W, Heyndricks G, Bartunk J, Vanermen H, De Bruyne B. Long-term patency of internal mammary artery bypass grafts: Relationship with preoperative severity of the native coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110(suppl II):II36-II40.
89. Kitamura S, Seki T, Kawachi K, Morita R, Kawata T, Mizuguchi K, Kobayashi S, Fukutomi M, Nishii T, Kobayashi H, Oyama C. Excellent patency and growth potential of internal mammary artery grafts in pediatric coronary artery bypass surgery: new evidence for a “live” conduit. *Circulation* 1998;78(suppl I):I-129-I-139.
90. Krijne R, Deng MCHK, Heinrich KW, Sons H, Krian A. Semiselective angiography of internal mammary arteries as a preparation for coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1990;66:377-8.
91. Brown GB, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative Coronary Arteriography: Estimation of dimensions, hemodynamic resistance and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation* 1977;55:329-37.
92. Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of BARI. *Cor Art Dis* 1992;3:1189-1207.
93. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, Johnson RA, Pryor DB, Rosati RA, Wagner GS, Harrell F. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1055-63.
94. Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Hawthorne JW. Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease: relation to angiographic extent of coronary artery disease and remote myocardial infarction. *Br Heart J* 1977;39:733-9.

95. Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, Sigmon KN, Lee KL, Ohman EM, Rosenschein U, Ellis SG. Significance of a coronary artery with thrombolysis in myocardial infarction grade 2 flow "patency" (outcome in the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 1995;75:871-6.
96. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Werf FV, Braunwald E. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999;84:1945-50.
97. Johnson RA, Zir LM, Harper RW, Leinbach RC, Hutter AM, Pohost GM, Block PC, Gold HK. Patterns of haemodynamic alteration during left ventricular ischemia in human. *Br Heart J* 1979;41:441-51.
98. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223-228.
99. Reiber JHC, Serruyus PW, Kooijman CL, Wijns W, Sluger CJ, Gerbrands JJ, Schuurbijs JCH, der Boer A, Hugenholtz PG. Assessment of short-, medium-, and long-term variation in arterial dimensions from computer assisted quantification of coronary cineangiograms. *Circulation* 1985;71:280-8.
100. Hausleiter J, Noite CWT, Jost O, Wiese B, Sturm M, Lichtlen PR. Comparison of different quantitative coronary analysis systems: ARTREK, CAAS and CMS. *Catheter Cardiovasc Diag* 1996;37:14-22.
101. Desmet W, Scheerder ID, Beatt K, Huehns T, Piessens J. In vivo comparison of different quantitative edge detection systems used

- measuring coronary arterial diameters. *Catheter Cardiovasc Diag* 1995;34:72-80.
102. Spears JR, Sandor T, Als AV, Malagold M, Markis JE, Grossman W, Serur JR, Paulin S. Computerized image analysis for quantitative measurement of vessel diameter from cineangiograms. *Circulation* 1983;68:453-61.
103. Jones EL, Lutz JF, King SB, Powelson S, Knopf W. Extended use of the internal mammary artery graft: important anatomic and physiologic considerations. *Circulation* 1986;74(Suppl III):III42-III47.
104. Puig LB, Soares PR, Platania F, Dallan LAO, Lisboa LAF, Kajita LJ, Ramires JAF, Oliveira SA. Right internal thoracic artery remodeling 18 years after circumflex system grafting. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1072-4.
105. Ikeda M, Ohashi H, Tsutsumi Y, Hige K, Kawai T, Ohnaka M. Angiographic evaluation of the luminal changes in the radial artery graft in coronary artery bypass surgery: a concern over the long-term patency. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:800-3.
106. Graziosi PM. Padrão de fluxo e reserva da circulação arterial coronária direita em portadores de cardiomiopatia com disfunção de ventrículo esquerdo. [Tese de Doutorado]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;2001.
107. Doucette JW, Corl D, Payne M, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J. Validation of a doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85:1899-1911.
108. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Morioka O, Nasu M, Yoshikawa J. Flow dynamics of angiographically

- no-flow patent internal mammary artery grafts. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1049-56.
109. Kouchi Y, Omuki Y, Wu MHD, Shi Q, Sauvage LR. Effects of altered blood flow on caliber and morphology of the internal thoracic artery in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:114-20.
110. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93-101.
111. Serruys PW, di Mario C, Piek J, Schoeder E, Vrints C, Probst P, de Bruyne B, Hanet C, Fleck E, Haude M, Verna E, Voudris V, Geschwind H, Emanuelsson H, Muhlberger V, Danzi G, Peels HO, Ford AJ, Boersma E. Prognostic value of intracoronary long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE study (Doppler Endpoints /balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997;96:3369-77.
112. Buffolo E, Gerola LR. Evolução do tratamento cirúrgico da insuficiência coronária. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2000;10:vii-xii.
113. Dallan LA, Oliveira SA, Lisboa LA, Platania F, Jatene FB, Iglézias JCR, Abreu Filho C, Cabral RH, Jatene AD. Revascularização completa do miocárdio com uso exclusivo de enxertos arteriais. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1998;13:187-93.
114. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86,
115. Concato J, Shah N, Horwitz R. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.

116. Demaria RG, Vernhet H, Battistella P, Frapier JM, Rouviere P, Albat B. Off-pump coronary artery bypass grafts assessment by multislice computed tomography. *Heart Surg Forum* 2004;7:51-4.
117. Rocha BC, Succi JE, Dauar RB, Kiyose T, Puig LB, Oliveira SA. Harvesting the inferior epigastric artery through a transverse suprapubic incision. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1749-50.