

Guilherme Fernandes de Carvalho

**Mortalidade associada com o número de artérias
comprometidas e estratégias de tratamento em pacientes com
doença arterial coronariana: estudo de longo prazo**

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Whady Armino Hueb

São Paulo

2023

Guilherme Fernandes de Carvalho

**Mortalidade associada com o número de artérias
comprometidas e estratégias de tratamento em pacientes com
doença arterial coronariana: estudo de longo prazo**

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Whady Armino Hueb

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Guilherme Fernandes de
Mortalidade associada com o número de artérias
comprometidas e estratégias de tratamento em
pacientes com doença arterial coronariana: estudo de
longo prazo / Guilherme Fernandes de Carvalho. --
São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Anatomia coronariana
2.Angiografia 3.Prognóstico 4.Mortalidade 5.Vasos
coronários 6.Doença da artéria coronariana
7.Revascularização miocárdica

USP/FM/DBD-182/23

Dedicatória

À minha esposa, **Lívia**, e minhas filhas, **Maria Clara** e **Helena**, pelo amor incondicional, pelo apoio irrestrito, por todos os maravilhosos momentos juntos e por serem os maiores amores e fontes de alegria da minha vida, em todos os instantes.

À minha mãe, **Gisele**, pelo carinho, pelo amor e pelo apoio, sendo meu exemplo na medicina.

Aos meus irmãos, **Gustavo** e **Felipe**, pelo apoio, presença e amizade ao longo dos anos, nos momentos mais importantes de minha vida.

Aos meus avós, **Waldir** (in memoriam) e **Norma** (in memoriam), por todo o amor, suporte e dedicação que deram a mim e aos meus irmãos, sem os quais nenhum estaria onde está hoje.

:

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Whady Hueb pela paciência, pelo apoio irrestrito nas horas mais difíceis, pelos momentos de imenso aprendizado na Cardiologia e na pesquisa.

Ao Dr. Paulo Cury Rezende, pela corretude, pela dedicação à pesquisa, pelo conhecimento científico e pelo auxílio nos momentos de maior desafio.

Ao Dr. Eduardo Gomes Lima, pelos ensinamentos em Cardiologia e pelo modelo de médico que é.

À toda equipe do Grupo MASS, Myrthes Takiuti, Eliana Lima, Laura Caringe e Marcela Silva pelo acolhimento e suporte.

Aos amigos, Matheus Laterza e Mauricio Mocha, pelo companheirismo, pelos momentos de descontração e pela presença ao longo dos anos.

Normatização Adotada

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

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

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

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

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

1.	Introdução.....	1
1.1.	Doença Multiarterial - Perspectiva Histórica.....	1
1.2.	Prognóstico Relacionado ao Número de Artérias Comprometidas.....	2
2.	Métodos.....	5
3.	Análise Estatística	7
4.	Resultados.....	8
4.1.	Características Iniciais.....	9
4.2.	Ocorrência de Eventos Cardiovasculares Associados ao Número de Artérias Comprometidas	10
4.3.	Sobrevida Associada ao Número de Artérias Comprometidas, Estratificada por Tratamento	11
4.4.	Estimativas de Sobrevida ao Longo do Tempo.....	12
4.5.	Estimativas de Sobrevida Estratificadas por Tratamento Instituído ...	15
5.	Discussão	18
6.	Conclusão.....	22
7.	Referências	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CAPPesq do HC da FMUSP	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC da FMUSP
DAC	Doença Arterial Coronariana
FEVE	Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HbA1c	Hemoglobina-A1 Glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IMC	Índice de Massa Corporal
IQR	Intervalos Interquartis
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MASS	<i>Medicine, Angioplasty or Surgery Study</i>
MT	<i>Medical Treatment</i>
PCI	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características Iniciais da População — p. 10

Tabela 2. Mortalidade e Ocorrência de Eventos — p. 10

Tabela 3. Mortalidade Estratificada por Tratamentos – p. 11

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Probabilidade de Sobrevida— p. 12

Figura 2. Probabilidade de Sobrevida Livre de Eventos — p. 13

Figura 3. Probabilidade de Sobrevida Livre de Infarto do Miocárdio — p. 14

Figura 4. Probabilidade de Sobrevida - Tratamento Clínico — p. 15

Figura 5. Probabilidade de Sobrevida - Tratamento Cirúrgico — p. 16

Figura 6. Probabilidade de Sobrevida - Tratamento Percutâneo — p. 17

RESUMO

Carvalho GF. Mortalidade associada com o número de artérias comprometidas e estratégias de tratamento em pacientes com doença arterial coronariana: estudo de longo prazo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Acredita-se que o número de artérias coronárias com lesões ateroscleróticas obstrutivas aumente o risco associado à doença arterial coronariana, levando a uma maior incidência de eventos cardíacos. No entanto, faltam dados conclusivos sobre a relação entre a extensão da aterosclerose coronariana e os desfechos clínicos. **Métodos:** trata-se de uma coorte retrospectiva, observacional, unicêntrica a qual incluiu pacientes com doença arterial coronariana estável e função ventricular esquerda preservada que eram elegíveis para qualquer uma das estratégias terapêuticas (tratamento clínico, percutâneo ou cirúrgico), incluídos no Registro MASS. Os pacientes foram estratificados de acordo com o número de artérias com lesões obstrutivas e, posteriormente, de acordo com a estratégia de tratamento inicialmente adotada. O desfecho primário foi mortalidade por qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram um desfecho composto de morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal e necessidade de reintervenção coronariana, bem como os componentes individuais do desfecho composto. **Resultados:** Entre maio de 1988 e janeiro de 2018, 2.000 pacientes foram incluídos no banco de dados MASS. Desses, 1.855 pacientes foram incluídos nesta análise e acompanhados por 5 anos. Entre eles, 224 (12%) tinham doença uniarterial (SVD), 536 (29%) tinham doença biarterial (2VD) e 1.095 (59%) tinham doença triarterial (3VD). A mortalidade por qualquer causa para SVD, 2VD e 3VD foi de 14 (6,3%), 57 (10,6%) e 115 (10,5%), respectivamente ($p = 0,054$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os desfechos secundários ($p = 0,2$). Resultados semelhantes foram encontrados após estratificação adicional de acordo com a estratégia de tratamento inicial. **Conclusão:** Não houve associação entre a maior gravidade angiográfica da doença coronariana e a

mortalidade entre pacientes com uma, duas ou três artérias coronárias epicárdicas com lesões obstrutivas.

Palavras-chave: Anatomia coronariana. Angiografia. Prognóstico. Mortalidade. Vasos coronários. Doença da artéria coronariana. Revascularização miocárdica.

ABSTRACT

Carvalho GF. Mortality associated with the number of diseased vessels and therapeutic strategies for coronary artery disease: long-term follow-up [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: It is admitted that the number of diseased coronary arteries has an adverse impact on the prognosis of coronary artery disease, leading to a higher incidence of cardiac events. However, conclusive data on the association between the extent of coronary atherosclerosis and outcomes are not conclusive.

Methods: This retrospective, single-center, observational cohort study included patients with stable coronary artery disease and preserved ventricular function who were eligible to any of the three therapeutic strategies (medical, angioplasty, or surgery) included in the MASS-Trials database. Patients were stratified according to the number of diseased arteries and subsequently according to the initial treatment strategy. The primary endpoint was overall mortality. Secondary endpoints included the composite of all-cause death, nonfatal myocardial infarction, and need for reintervention, as well as the individual components of the composite endpoint. **Results:** Between May 1988 and January 2018, 2,000 patients who met the inclusion criteria in the MASS-Trials database were included. Of these, 1,855 patients were enrolled and followed for 5 years. Among them, 224 (12%) had single-vessel disease (SVD), 536 (29%) had double-vessel disease (2VD), and 1,095 (59%) had triple-vessel disease (3VD). All-cause mortality for SVD, 2VD, and 3VD was 14 (6.3%), 57 (10.6%), and 115 (10.5%), respectively ($p = 0.054$). There was no statistically significant difference observed for the secondary endpoints as well ($p = 0.2$). Similar results were found upon further stratification according to the initial treatment strategy. **Conclusion:** Overall survival was similar regardless of the number of diseased arteries. There was no association of the initial treatment strategy with mortality.

Keywords: Keywords: Anatomy coronary. Angiography. Prognosis. Mortality. Coronary vessels. Coronary artery disease. Myocardial revascularization.

1. Introdução

1.1. Doença Multiarterial - Perspectiva Histórica

Desde a segunda metade do século 20, a angiografia coronariana tem sido utilizada rotineiramente como ferramenta para fins diagnósticos, prognósticos e, posteriormente, possibilitou o avanço para a execução de procedimentos terapêuticos. Anteriores ao surgimento das intervenções coronarianas, alguns estudos observacionais sinalizaram que pacientes com doença multiarterial coronariana sintomática apresentavam maior ocorrência de eventos cardiovasculares quando comparados com aqueles portadores de doença em somente uma artéria coronariana (1).

Com o surgimento, inicialmente, das intervenções cirúrgicas e posteriormente das intervenções percutâneas, os estudos observacionais direcionados para comparar seus resultados indicaram superioridade das intervenções coronarianas comparadas aos tratamentos conservadores (2,3). Todavia, de forma análoga aos observacionais, esses resultados foram obtidos de amostras muito selecionadas e com envolvimento de um vaso coronariano (3,4). Posteriormente, com o avanço tecnológico e maior curva de aprendizado, esses tratamentos foram expandidos para portadores de doença multiarterial coronariana mais complexa.

Partindo-se da premissa que o prognóstico da doença coronariana está relacionado à complexidade da doença e à carga aterosclerótica, esforços foram direcionados para o aperfeiçoamento das técnicas de revascularização em pacientes com acometimento multiarterial, buscando reduzir seu impacto no prognóstico dessa população. Entretanto, pela influência de diferentes variáveis e fatores de riscos adicionais, estudos de prognóstico de longo prazo em pacientes submetidos a essas intervenções não observaram redução linear do risco após os tratamentos instituídos (5–9).

Adicionalmente, variáveis outras, como diferentes graus de função ventricular, a agudização dos sintomas e a presença de doenças associadas

(10) contribuíram para modificar a compreensão da evolução desses pacientes independentemente do padrão arterial.

1.2. Prognóstico Relacionado ao Número de Artérias Comprometidas

Os estudos iniciais que avaliaram o prognóstico da doença arterial coronariana sinalizaram que a maior carga aterosclerótica implicou em aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares em longo prazo nos pacientes com doença coronariana estável (11,12).

Bruschke et al. publicaram os resultados de uma coorte observacional de pacientes mantidos em tratamento clínico, a qual sugeriu que haveria uma associação entre o número de artérias comprometidas e o prognóstico em pacientes com DAC e FEVE preservada, com mortalidade observada nos doentes multiarteriais cerca de 5 vezes maior do que nos portadores de doença uniarterial (1).

Trabalhos subsequentes, entretanto, não observaram esse achado de forma uniforme. De forma interessante, o grupo de pacientes pertencentes ao registro do estudo VA (pacientes não randomizados para cirurgia ou tratamento medicamentoso e que foram tratados a partir da decisão médica), não apresentou mortalidade diferente entre pacientes uniarteriais em comparação com a dos multiarteriais (13).

Tais achados discrepantes devem ser analisados em seu contexto histórico científico, uma vez que à época eram utilizadas amostras sequenciais e de conveniência, sem que houvesse necessariamente sistematização no rastreamento e seleção dos pacientes incluídos nas coortes.

Subsequentemente, a realização de ensaios clínicos aleatorizados para avaliar a efetividade das intervenções coronarianas permitiu a observação dos desfechos em população adequadamente selecionada, acompanhada de forma sistemática e com características clínicas iniciais comparáveis.

Um desses trabalhos iniciais que testaram a eficácia da cirurgia de revascularização miocárdica na redução de mortalidade em pacientes com DAC, o estudo *Coronary Artery Surgery Study* (estudo CASS), incluiu pacientes

com acometimento uniarterial, biarterial e triarterial e fração de ejeção maior que 35%. De forma geral, os autores observaram uma mortalidade anual de 1,4% nos pacientes uniarteriais, 1,2% nos pacientes biarteriais e de 2,1% nos pacientes triarteriais, resultados estes não ajustados para outras variáveis clínicas dessas populações (11). Essa pequena diferença de mortalidade observada nos pacientes triarteriais, associada a ausência de um gradiente dose-resposta, ou seja, uma mortalidade crescentemente maior a medida que o número de vasos acometidos também era maior, trouxe e ainda traz até os dias atuais, a controvérsia da informação prognóstica relacionada a extensão da DAC, analisada sob uma ótica estritamente anatômica.

Além de uma série de outras características relacionadas a anatomia coronariana também podem se relacionar a ocorrência de eventos cardiológicos e mortalidade, a estabilidade ou não da placa aterosclerótica, seus determinantes e suas características evolutivas podem tornar complexa essa avaliação prognóstica relacionada ao número de vasos coronarianos acometidos (14).

Com base em algumas evidências, a diretriz atual da sociedade americana de cardiologia estima uma incidência de eventos cardiovasculares de 1 a 3% ao ano nos pacientes com comprometimento obstrutivo uni ou biarterial. Por outro lado, pacientes com comprometimento mais amplo, caracterizado por doença multiarterial com estenoses lumbais $\geq 70\%$ ou lesão no tronco da artéria coronária esquerda, essa diretriz sinalizou um aumento na taxa de eventos, maior que 3% ao ano (15). Há de se ressaltar, contudo, que a maior taxa de mortalidade nos pacientes com acometimento de tronco de coronária esquerda pode ter superestimado a ocorrência de eventos nessa população com doença coronariana triarterial.

Resultados semelhantes foram observados em um estudo de meta-análise, que observou aumento de 35% no risco de eventos cardiovasculares para cada estenose proximal grave. Já a presença de doença triarterial - mesmo que distal - traduziu-se em aumento de 39% na incidência de eventos em comparação com a doença uniarterial, indicando que o impacto da associação das lesões adicionais contribuiu para agravar o prognóstico da doença arterial coronariana estável (16).

Observações mais contemporâneas realizadas a partir dos dados do estudo ISCHEMIA refutaram a hipótese original do trabalho de que a maior carga de isquemia miocárdica estaria relacionada a maior ocorrência de eventos. Entretanto, dentre seus achados de relevância, este estudo observou que a maior extensão da doença coronariana avaliada sob o aspecto anatômico, a partir da estratificação dos pacientes em uniarteriais, biarteriais e triarteriais por meio da angiotomografia coronariana mostrou relação com maior risco de eventos. Diferentemente da carga de isquemia, o padrão anatômico foi associado a maior ocorrência do desfecho primário proposto pelo estudo – a combinação de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou parada cardíaca ressuscitada. Nesse sentido, pacientes uniarteriais apresentaram taxa de 8,9% na ocorrência desses desfechos, enquanto pacientes com acometimento biarterial apresentaram taxa de 11%, e os triarteriais de 22,3% (17).

Por outro lado, outro estudo também recente renovou o interesse e a controvérsia na relação entre a anatomia coronariana e mortalidade em pacientes com DAC. Este trabalho realizado em nosso meio observou que a carga aterosclerótica, avaliada pelo escore SYNTAX, não esteve associada com maior mortalidade em uma amostra de 1719 pacientes com doença coronariana acompanhados por período de 5 anos (18).

Dessa forma, fica evidente que mesmo após décadas de estudos e subanálises direcionadas ao tema, persiste a controvérsia acerca do impacto do padrão de acometimento da anatomia coronariana no prognóstico de pacientes com doença arterial coronariana estável.

Este estudo objetivou avaliar o prognóstico em longo prazo de pacientes portadores de doença coronariana estável estratificados pelo número de artérias comprometidas. Além disso, relacionou-se os efeitos dos tratamentos conservador e intervencionistas no prognóstico em seguimento de longo prazo.

2. Métodos

O presente estudo é uma subanálise de uma coorte prospectiva de pacientes com Doença arterial coronariana estável, que foram seguidos em longo prazo. Os dados foram armazenados em banco de dados da unidade de pesquisa MASS, no qual foram incluídos pacientes ambulatoriais do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com doença arterial coronariana estável sintomática e com função ventricular preservada.

Definiu-se obstrução coronariana epicárdica grave aquela em que o grau de estenose estimado visualmente fosse $\geq 70\%$. Os pacientes foram incluídos em acordo com decisão da equipe médica que incluiu cardiologista clínico, intervencionista, e cirurgião cardiovascular, sendo que as decisões terapêuticas foram tomadas de comum acordo entre a equipe. Além disso, foram identificadas características clínicas que incluíam presença ou ausência de diabetes, idade, obesidade, taxa de filtração glomerular limítrofe, presença de angina limitante, além de variáveis não quantificáveis por sua natureza subjetiva (ex: capacidade do paciente de realizar seguimento regular e aderir ao tratamento), além de resultados de exames laboratoriais, teste de esforço e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Os pacientes incluídos tiveram suas angiografias avaliadas de forma visual por ao menos 2 examinadores experientes. Eram consideradas lesões anatomicamente importantes aquelas com obstrução luminal $\geq 70\%$ em vasos epicárdicos com diâmetro $\geq 1,5$ mm. A partir dessas definições, os pacientes foram classificados como portadores de doença uniarterial, biarterial e triarterial. Pacientes com lesões em tronco de coronária esquerda não foram incluídos neste estudo. Parte dos pacientes tiveram suas angiografias avaliadas para cálculo do escore SYNTAX.

Após a inclusão, todos os pacientes foram seguidos rotineiramente com consultas ambulatoriais periódicas após 1, 3, 6, 12 meses e semestralmente até ao menos o 5º ano de seguimento, de forma pré-especificada.

Não foram incluídos neste estudo pacientes com síndrome coronariana aguda, indicação de revascularização miocárdica de urgência, disfunção

ventricular esquerda grave, contra-indicação a algum dos componentes do tratamento clínico, doença valvar anatomicamente importante, doença renal crônica avançada (creatinina $\geq 2,0$ mg/dL), doença reumatológica ativa, sepse, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda nos últimos 6 meses e neoplasia maligna em tratamento.

Como potenciais fatores de riscos, foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, gênero, hipertensão, tabagismo, creatinina, valor de LDL, HDL, triglicérides, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e função ventricular.

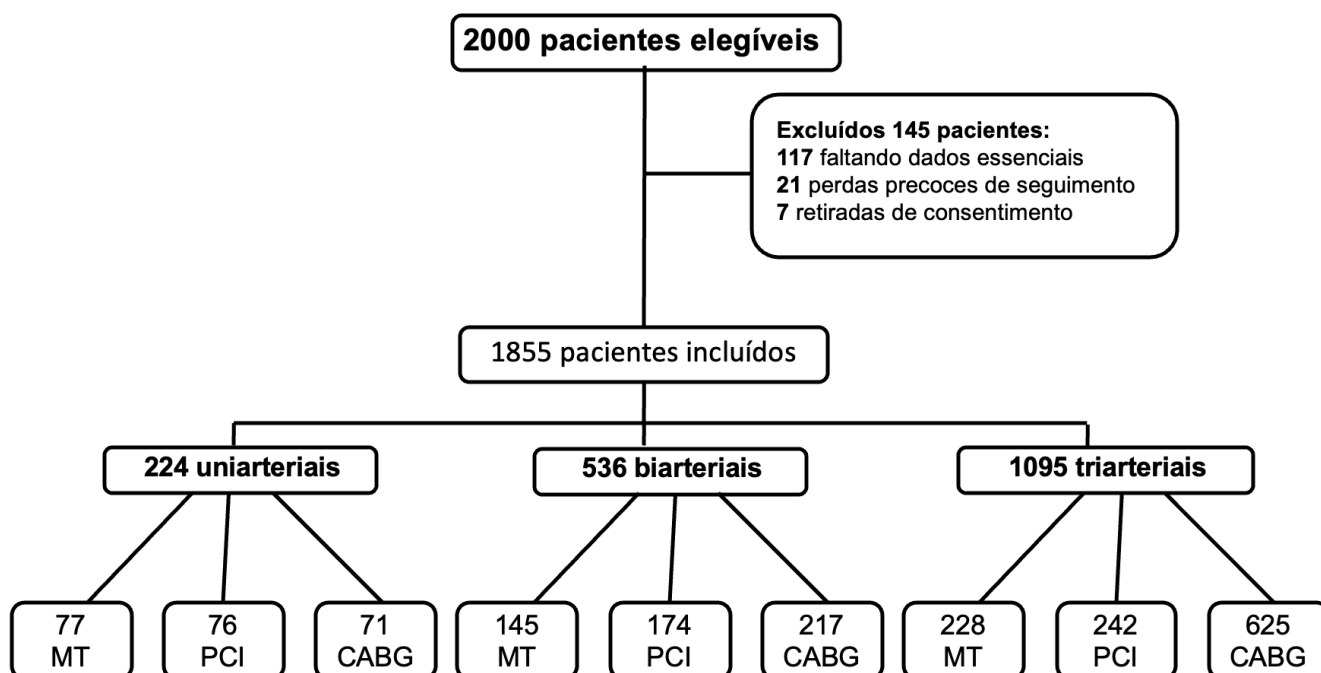
O desfecho primário avaliado no estudo foi morte por qualquer causa em longo prazo. O desfecho secundário foi composto pela associação de morte por qualquer causa, infarto não-fatal e necessidade de revascularização adicional. Considerou-se para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio a 4^a definição universal de infarto do miocárdio desenvolvido conjuntamente pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), pelo Colégio Americano de Cardiologia (ACC), pela Associação Americana de Cardiologia (AHA) e pela Federação Mundial do Coração (WHF) (19).

3. Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa R Statistics Statistics 4.0.4 ou mais recente. Variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios padrões ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas serão expressas como frequências absolutas e relativas e analisadas pela razão de verossimilhança ou χ^2 ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e comparadas com a Análise de Variância (ANOVA) e o teste de Kruskal-Wallis. Foi realizada uma estimativa da taxa de eventos pelo método de Kaplan-Meier, sendo as diferenças entre os grupos avaliadas utilizando-se do teste de log-rank. Utilizou-se um nível de significância estatística com um valor de $p < 0,05$.

4. Resultados

Entre maio de 1988 e janeiro de 2018 foram selecionados 2000 pacientes com doença arterial coronariana referenciados para a unidade no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Dessa amostra, foram incluídos 1855 pacientes nesta coorte. As 145 exclusões ocorreram por retirada de consentimento para participação, por perdas precoces de seguimento e por indisponibilidade de dados essenciais, tais como dados e eventos clínicos necessários para análises. Os pacientes incluídos nesse estudo tiveram seguimento médio de 76 meses e seu “status vital” foi conhecido durante a análise dos dados.



4.1. Características Iniciais

A amostra estudada foi composta por pacientes com mediana de idade de 61 anos, majoritariamente do sexo masculino (69%). Do total de 1855 pacientes incluídos, 224 (12%) tinham apenas uma artéria acometida, 536 (29%) tinham duas e 1095 (59%) tinham três. Dessa amostra, 913 (49%) foram submetidos inicialmente a revascularização cirúrgica do miocárdio, 492 (27%) a intervenção coronariana percutânea e 450 (24%) ao tratamento medicamentoso como primeira estratégia terapêutica. Dentre os dados de exames laboratoriais, a mediana do LDL no momento da inclusão era de 128 mg/dL e a mediana da hemoglobina glicada, era de 7,1%.

Estratificada pelo número de artérias acometidas, a amostra manteve características clínicas e laboratoriais semelhantes, à exceção de algumas características dos pacientes com acometimento uniarterial, como a hemoglobina glicada (6,3%) e o LDL (3,8 mmol/L – 150 mg/dL). Além disso, havia proporcionalmente mais pacientes submetidos a revascularização cirúrgica no grupo com acometimento triarterial, conforme mostrado na Tabela 1 abaixo.

Tabela - 1 Características Basais da Amostra

Características	Uniarterial (n= 224) ¹	Biarterial (n = 536) ¹	Triarterial (n = 1095) ¹	p ²
Perfil demográfico				
Idade	58 (49 – 64)	60 (53 – 67)	62 (55 – 68)	<0,001
Masculino, n° (%)	158 (71)	354 (66)	762 (70)	0,3
Antecedentes				
Tabagismo atual, N° (%)	85 (38)	216 (40)	455 (42)	0,6
Hipertensão, N° (%)	83 (37)	359 (67)	814 (74)	<0,001
Diabetes mellitus, N° (%)	49 (22)	338 (63)	691 (63)	<0,001
Angina CCS-Classe II/III, N° (%)	150 (71)	235 (87)	590 (88)	<0,001
Exames Laboratoriais (mmol/L)				
Colesterol Total	5,9 (4,9 – 6,9)	5,5 (4,8 – 6,3)	4,9 (4,0 – 5,8)	<0,001
LDL-colesterol	3,8 (3,1 – 4,5)	3,3 (2,5 – 4,0)	3,1 (2,4 – 4,0)	<0,001
HDL-colesterol	1,0 (0,9 – 1,1)	1,0 (0,8 – 1,1)	1,0 (0,8 – 1,1)	0,019
Triglicerídeos	2,0 (1,4 – 2,0)	1,7 (1,3 – 2,5)	1,8 (1,3 – 2,5)	0,042
Escore Syntax	7 (7 – 7)	16 (12 – 20,75)	22 (17 – 22)	0,017
Fração de Ejeção	60 (59 – 69)	65 (59 – 70)	65 (60 – 70)	0,6
Tratamento				
Cirúrgico, n° (%)	71 (32)	217 (40)	625 (57)	
Percutâneo, n° (%)	77 (34)	145 (27)	228 (21)	
Farmacológico, No, (%)	76 (34)	174 (32)	242 (22)	
Teste de Esteira Positivo, N° (%)	156 (75)	207 (79)	575 (79)	0,816

¹ Mediana (IQR); n (%)² Kruskal-Wallis; Teste Qui-quadrado de Pearson

4.2. Ocorrência de Eventos Cardiovasculares Associados ao Número de Artérias Comprometidas

A ocorrência de desfecho primário e dos desfechos secundários de cada um dos subgrupos de pacientes estratificados pelo número de artérias coronarianas acometidas estão apresentados abaixo, na Tabela 2.

Tabela 2 - Mortalidade e Desfechos Durante o Acompanhamento

	Uni (n= 224) ¹	Bi (n = 536) ¹	Tri (n = 1095) ¹	valor de p ²
Mortalidade Geral	14 (6,3%)	57 (10,6%)	115 (10,5%)	0,054
Infarto do miocárdio	14 (6,3%)	44 (8,2%)	72 (6,6%)	0,277
Revascularização adicional	37 (16,5%)	72 (13,4%)	105 (9,6%)	0,019*
Eventos Combinados	53 (23,7%)	143 (26,7%)	236 (21,6%)	0,2

¹ N (%)² Log-rank

Em uma análise inicial, observou-se uma mortalidade numericamente maior nos pacientes multiarteriais quando comparados aos pacientes com acometimento uniarterial, entretanto não houve evidência de que esta diferença fosse estatisticamente significativa ($p = 0,054$).

No que diz respeito ao desfecho secundário, não foi observada diferença na sobrevida livre de eventos combinados ao longo do seguimento. A taxa discretamente maior taxa de revascularização adicional nos pacientes uniarteriais contrabalanceou matematicamente o discreto aumento de mortalidade observado nos pacientes com acometimento biarterial e triarterial. De forma muito interessante e contra-intuitiva, a taxa de infarto do miocárdio foi numericamente semelhante e não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes ($p=0,277$). Adicionalmente, não se observou nem mesmo um gradiente dose-resposta entre o número de vasos acometidos e as taxas de infarto do miocárdio.

4.3. Sobrevida Associada ao Número de Artérias Comprometidas, Estratificada por Tratamento

A sobrevida de cada um dos subgrupos de pacientes estratificados pelo tratamento inicial é apresentada abaixo, na Tabela 3.

Em linhas gerais, os achados são semelhantes aos observados na análise

Tabela 3 - Sobrevida Associada ao Número de Artérias Comprometidas, Estratificada por Tratamento

	Uni (n= 224) ¹	Bi (n = 536) ¹	Tri (n = 1095) ¹	valor de p ²
Tratamento Clínico	6 (7,8%)	26 (17,9%)	41 (18,0%)	0,063
Tratamento Percutâneo	6 (7,9%)	14 (8,0%)	26 (10,7%)	0,46
Tratamento Cirúrgico	2 (2,8%)	17 (7,8%)	48 (4,4%)	0,2

¹ N (%)

² Log-rank

geral, de forma que novamente foi observada sobrevida semelhante entre os pacientes com acometimento de uma, duas ou três artérias coronárias, independente do tipo de tratamento ao qual foram submetidos inicialmente.

4.4. Estimativas de Sobrevida ao Longo do Tempo

A curva de Kaplan-Meier com a estimativa de sobrevida em longo prazo está representada abaixo, na Figura 1. Quanto ao desfecho secundário, sua curva de Kaplan-Meier correspondente está na Figura 2. Ressaltam-se em ambas as curvas a similaridade na evolução dos eventos entre os 3 grupos estratificados pelo número de artérias acometidas, e o número substancial de pacientes presentes até o quinto ano de seguimento cardiológico.

Figura 1. Probabilidade de Sobrevida

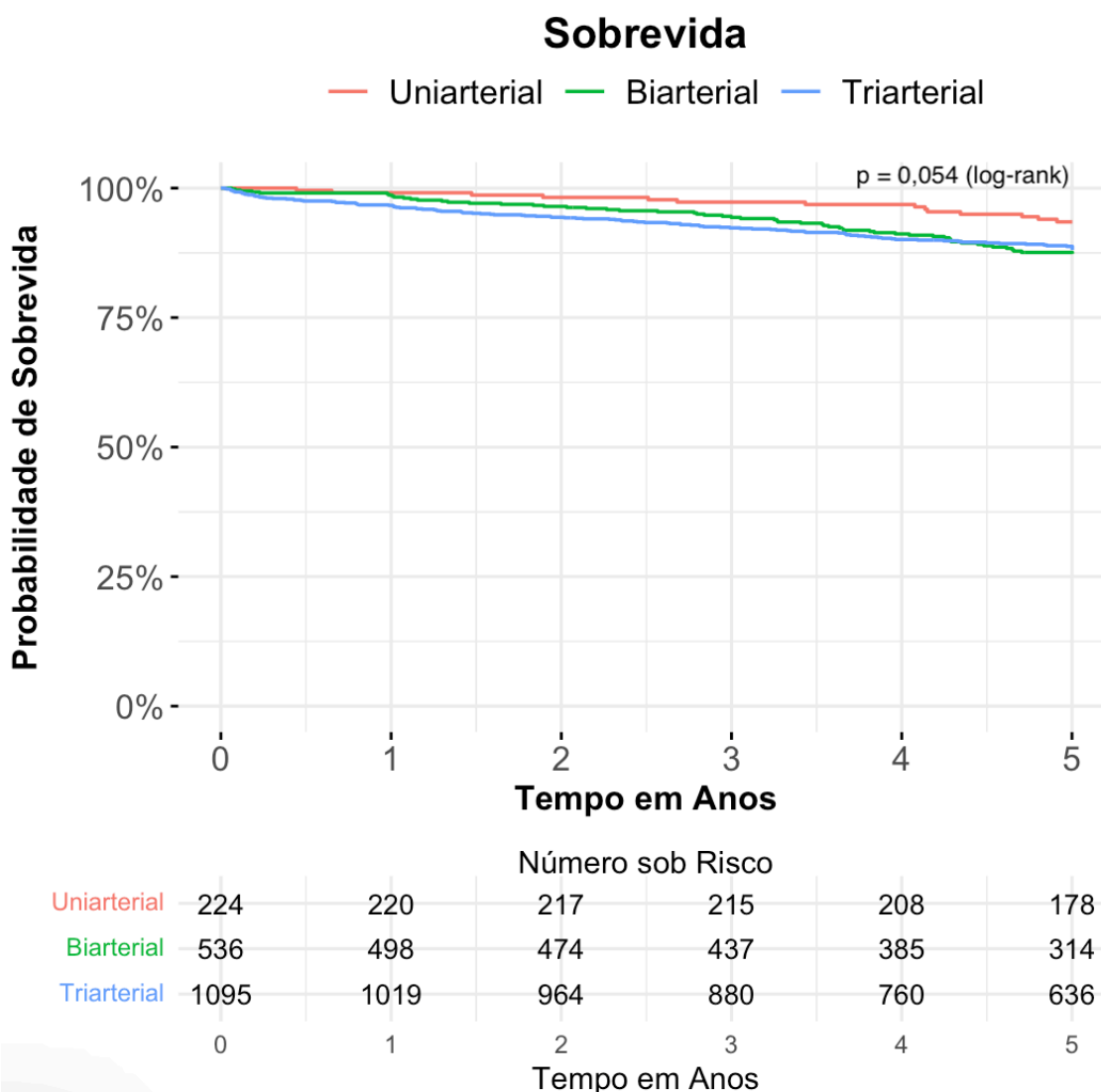
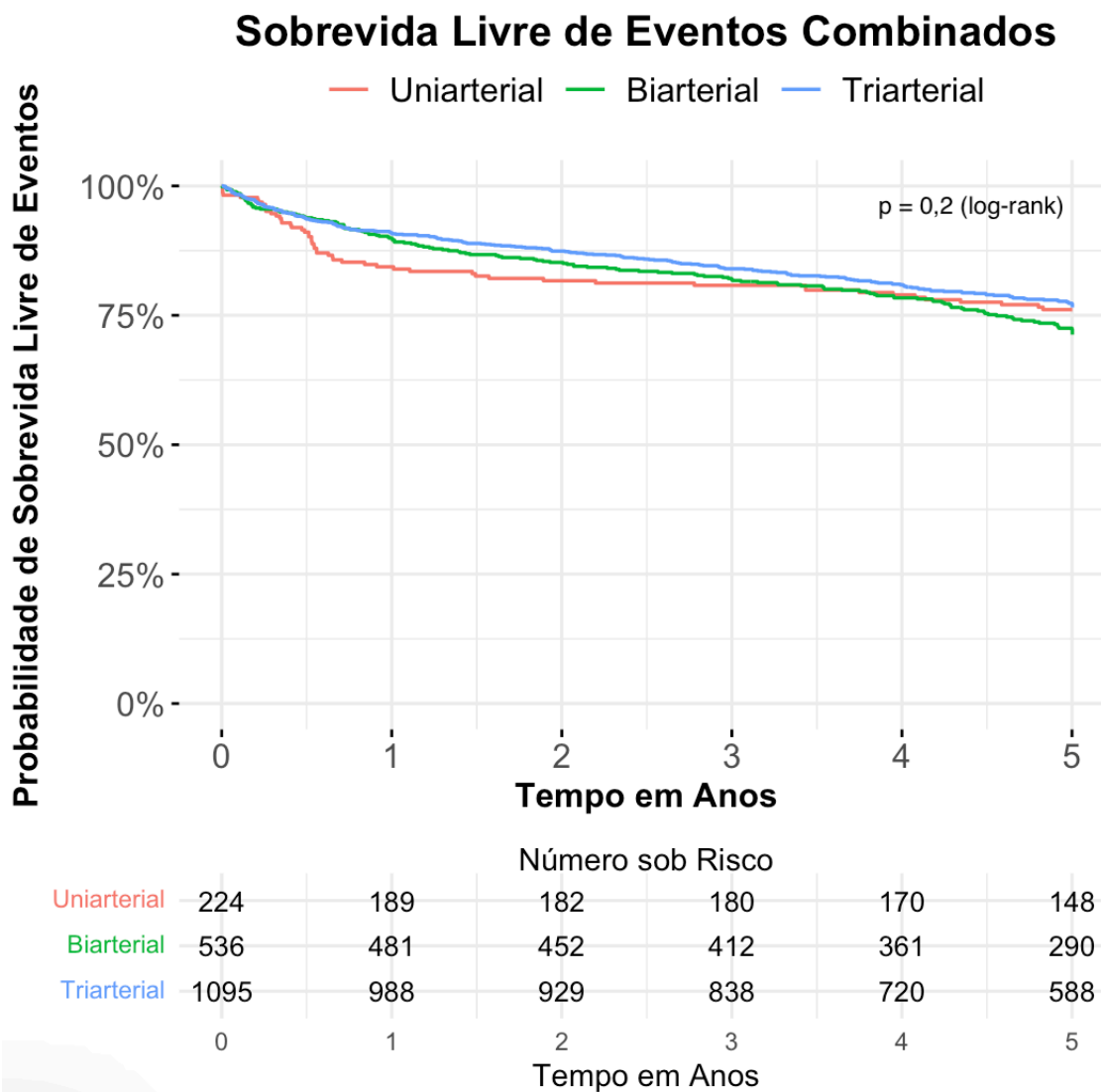
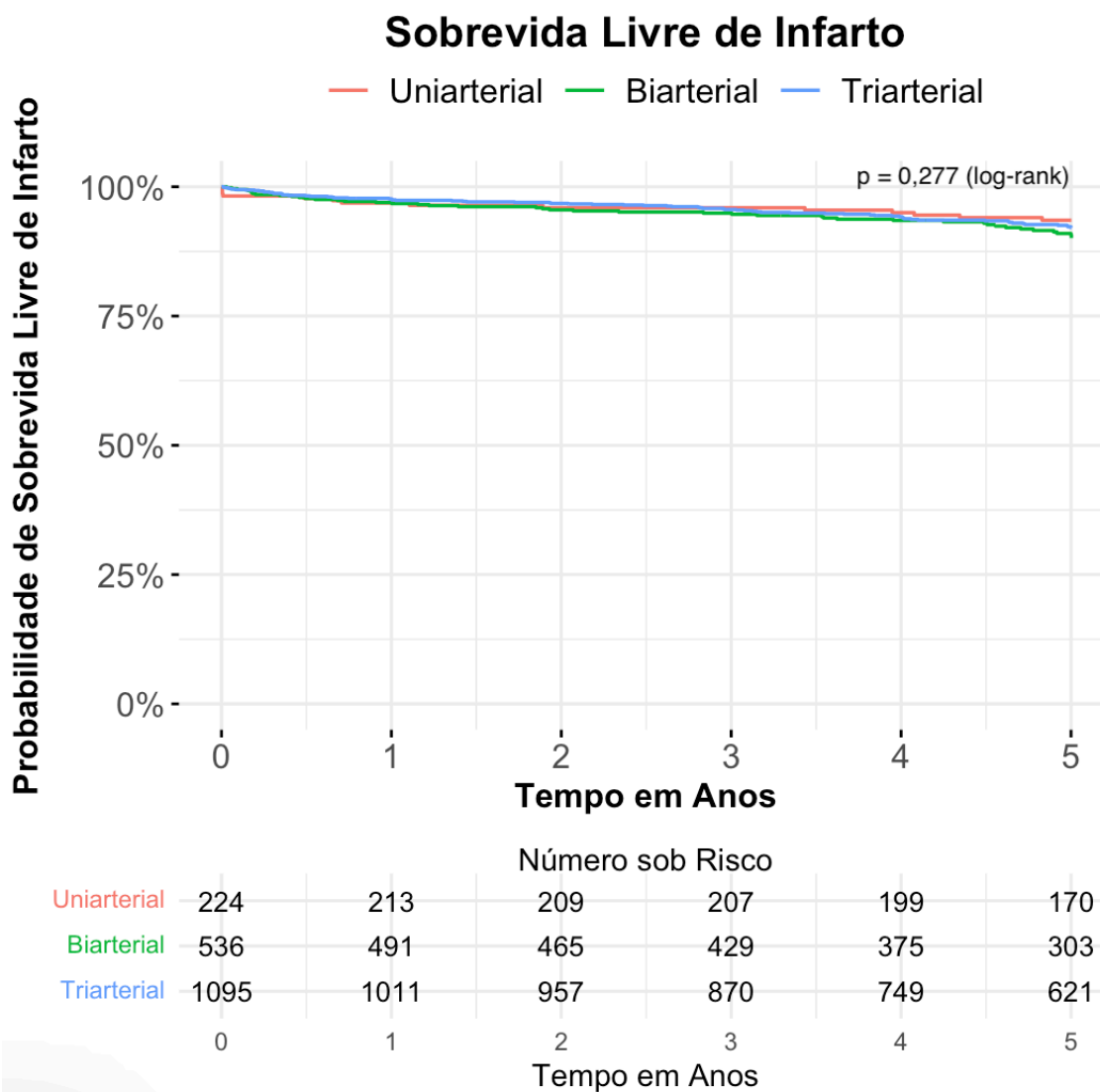


Figura 2. Sobrevida Livre de Eventos Combinados



A sobrevida livre de Infarto do miocárdio está representada nas curvas de Kaplan-Meier, da Figura 3. Observa-se que a ocorrência do infarto aconteceu de forma semelhante entre os grupos de pacientes com acometimento uniarterial, biarterial ou triarterial.

Figura 3. Sobrevida Livre de Infarto Agudo do Miocárdio



4.5. Estimativas de Sobrevida Estratificadas por Tratamento Instituído

A amostra de pacientes foi estratificada de acordo com o tratamento inicialmente instituído e os resultados do desfecho primário se mostraram consistentes com os resultados de toda a amostra, conforme observa-se nas curvas de Kaplan-Meier representadas nas Figuras 4, 5 e 6.

Figura 4. Sobrevida – Tratamento Clínico

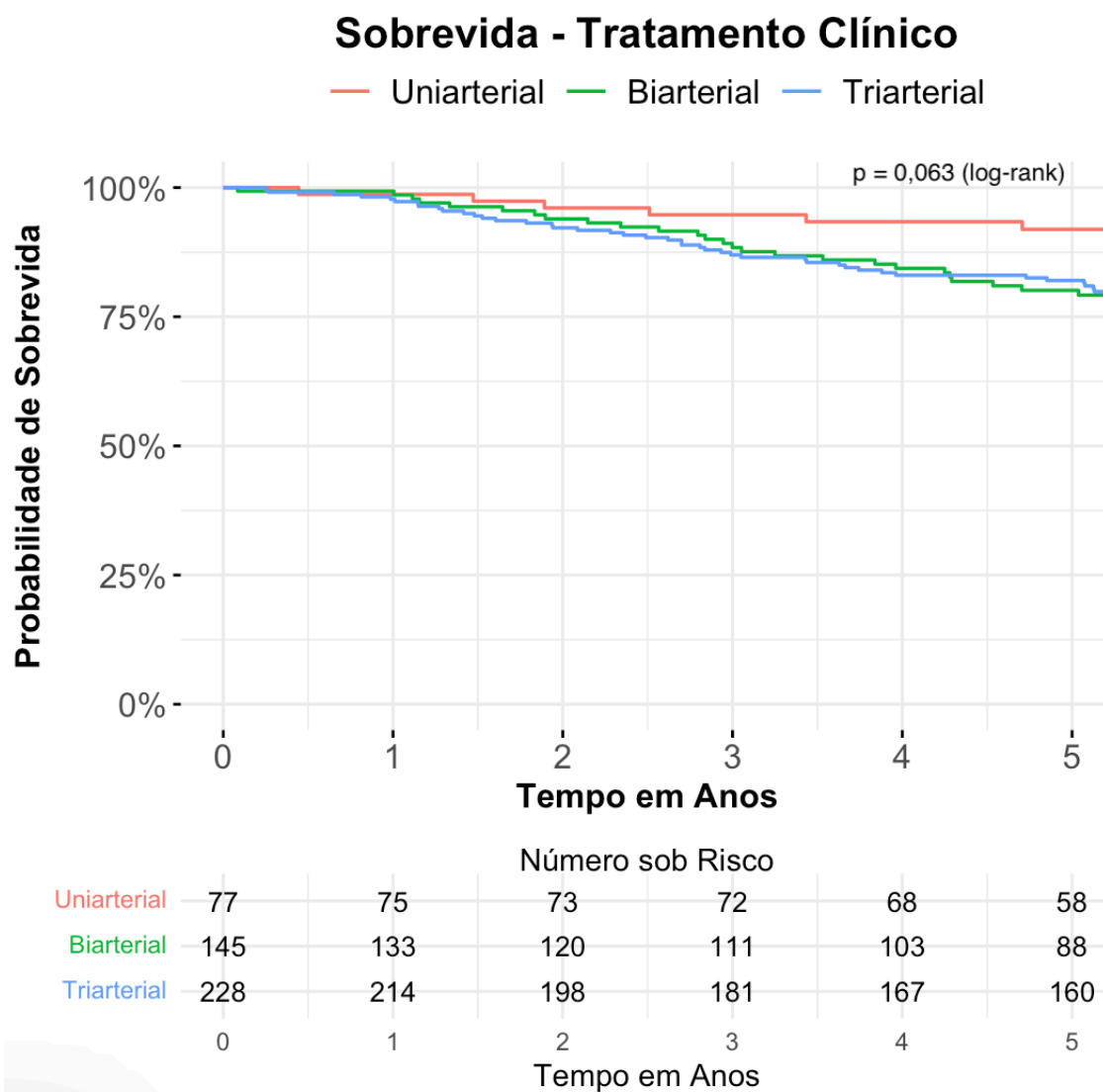


Figura 5. Sobrevida – Tratamento Cirúrgico

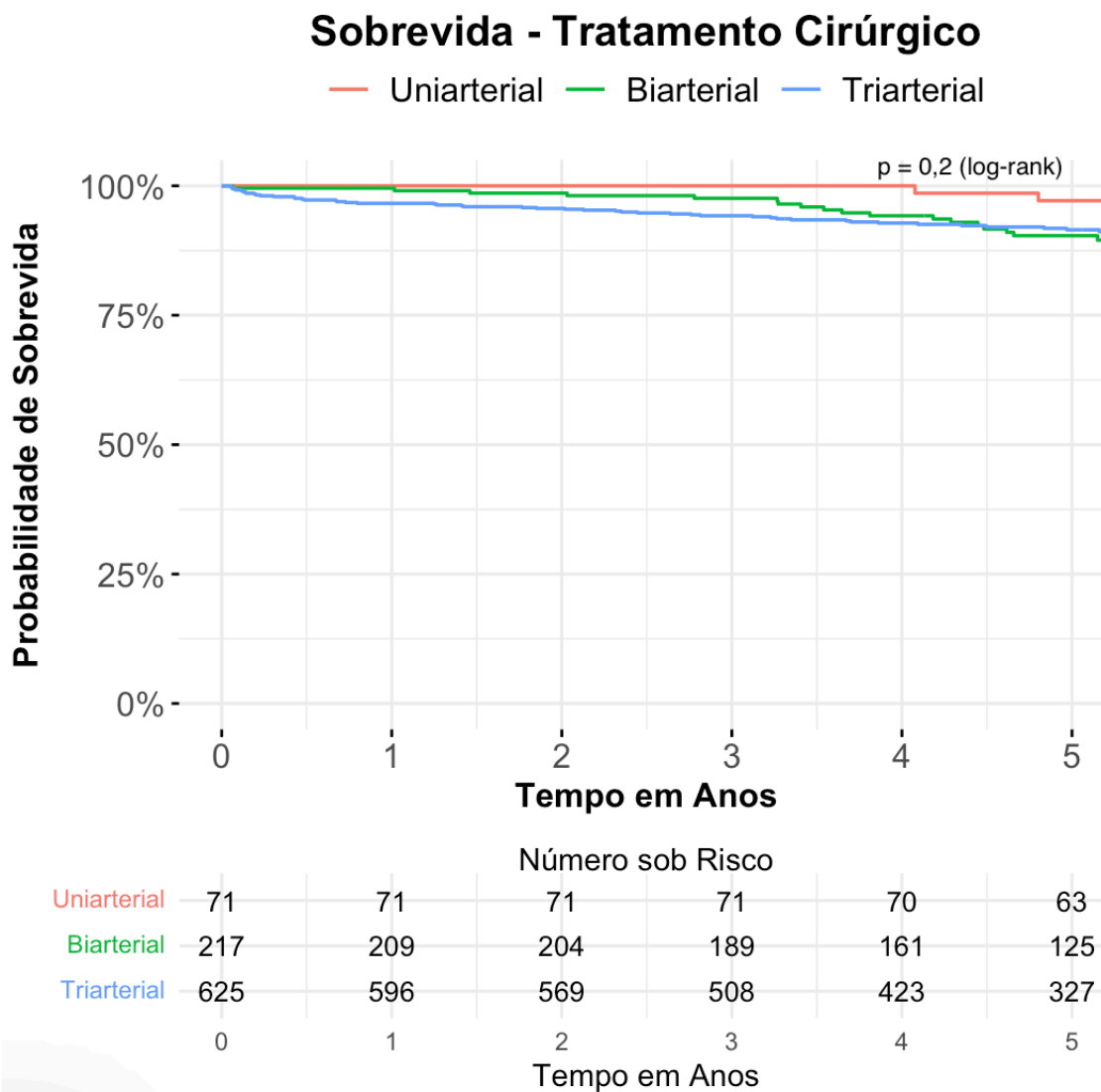
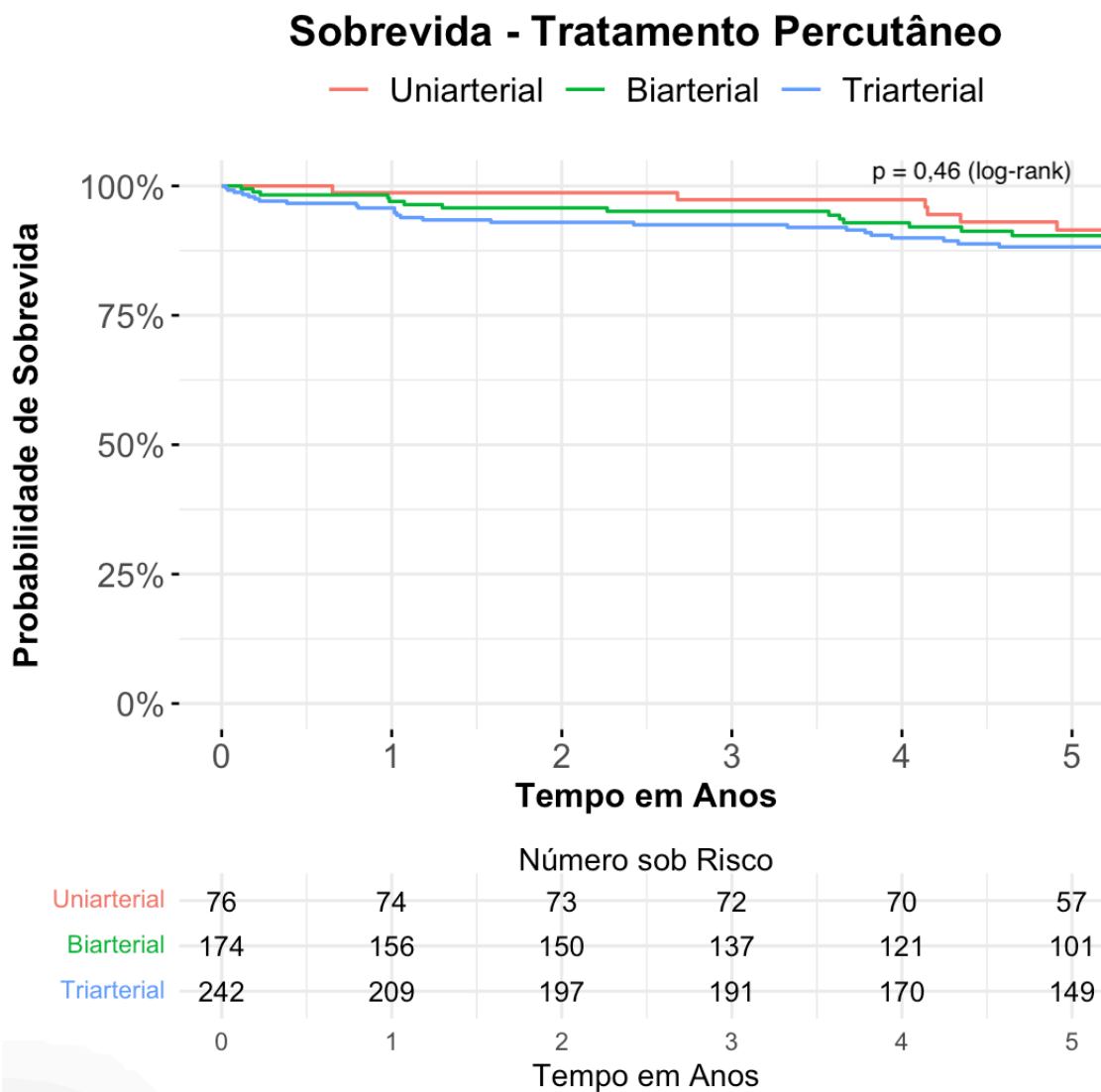


Figura 6. Sobrevida – Tratamento Percutâneo



5. Discussão

Os resultados acima relatados descrevem a mortalidade e a incidência de eventos cardiovasculares combinados em uma amostra de pacientes com DAC estável e função ventricular esquerda preservada estratificada pelo padrão de acometimento arterial. A análise desta coorte de 1855 pacientes seguidos por período de 5 anos identificou mortalidade semelhante entre pacientes com acometimento de uma, duas ou três artérias coronárias. Por meio da construção de estimativas de sobrevida utilizando o método de Kaplan Meier, não foi observada diferença estatisticamente significativa na mortalidade dos três subgrupos de pacientes estudados.

Ressalta-se que a mortalidade observada não foi estatisticamente diferente entre os grupos, embora possa aparentar haver algum distanciamento entre as curvas dos uniarteriais em comparação a dos multiarteriais. Todavia, mesmo considerando que eventualmente se tratasse de falta de poder para detecção de uma real diferença (erro tipo 2), há de se destacar que as taxas de infarto entre os três grupos foram similares, de forma que tal discreto distanciamento poderia hipoteticamente ocorrer em decorrência de um aumento na mortalidade associado a causas não cardíacas. De fato, a maior carga aterosclerótica cardíaca poderá também se refletir em maior carga aterosclerótica sistêmica e esta pode contribuir para um eventual aumento de morte por causas ateroscleróticas não cardíacas, como AVC, doença renal crônica e doença arterial periférica.

No que tange o desfecho secundário do presente estudo, foi avaliada a sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores, um composto de morte por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio não fatal e necessidade de revascularização adicional, seja esta percutânea ou cirúrgica. De forma interessante, observamos que mesmo a taxa de eventos cardíacos combinados foi semelhante entre os três padrões de acometimento coronariano, tal qual observado na análise de mortalidade por todas as causas.

A observação de taxas similares de mortalidade, infarto do miocárdio e necessidade de revascularização entre pacientes com doença uniarterial, biarterial e triarterial reforça o conceito de que mais importante do que a carga aterosclerótica em si, as características qualitativas dessas placas que possam lhes conferir maior propensão a instabilização e rotura talvez sejam os principais determinantes para a ocorrência de eventos cardiovasculares. O entendimento dessas complexas relações são o grande desafio para a identificação precoce das placas com maior potencial de complicações aterotrombóticas, visto que tais características da placa são de avaliação extremamente complexa em virtude de sua provável natureza dinâmica e de suas relações com diversas outras variáveis, como aquelas relacionadas aos elementos vasculares, à influência de comorbidades e ao uso de medicamentos.

Os dados observados neste presente estudo são congruentes com os dos trabalhos com maior número de pacientes incluídos. O estudo Veteran's Administration Coronary Bypass Surgery Study (Estudo VA) em sua fase inicial de coorte observou a evolução de pacientes com diferentes padrões de acometimento arterial e função ventricular, tendo observado taxas de sobrevivência por volta de 95% após 18 meses de seguimento no grupo de pacientes sem lesão de tronco de coronária esquerda e com função ventricular preservada, achado este semelhante ao do presente estudo (13). De forma interessante, o estudo CASS, previamente descrito neste trabalho, também encontrou taxas semelhantes de morte ao término de 5 anos de seguimento em pacientes com DAC estável e função ventricular preservada independentemente do número de artérias comprometidas – por volta de 10%, valor semelhante ao observado no grupo de pacientes do presente estudo (11).

Em trabalhos mais contemporâneos, também há convergência de resultados. Estudo recentemente conduzido em nosso meio avaliou a carga aterosclerótica estimada pelos diferentes escores SYNTAX como preditores de eventos cardiovasculares, não sendo observada associação entre a anatomia avaliada por esta ferramenta e a mortalidade (18).

Por outro lado, em subanálise do estudo ISCHEMIA os autores observaram relação entre a gravidade anatômica da doença arterial coronariana e o prognóstico. Neste sentido, cabe destacar que os resultados divergentes devem ser observados à luz de um método de avaliação anatômica distinto (angiotomografia de artérias coronárias) em uma população com características basais diferentes, na qual havia predomínio de isquemia de grau importante, de forma que não podem ser comparados de forma sumária à população do presente estudo ou dos demais ensaios clínicos já mencionados. Além disso, a classificação do padrão de acometimento da doença coronariana foi realizada utilizando-se do Escore de Duke, que não avalia somente o número de artérias acometidas, mas também pelo grau de estenose e pela localização da lesão (17).

No que tange as estratégias de tratamento inicialmente adotadas, a análise de subgrupos novamente não mostrou associação entre o número de artérias comprometidas e a mortalidade. Ainda que no subgrupo submetido a tratamento clínico exista visualmente pequeno distanciamento entre os pacientes com doença uniarterial dos multiarteriais, essa diferença novamente não foi estatisticamente significativa, em linha com os achados principais do trabalho. Também em conformidade com o desfecho primário observado em toda a amostra, a mortalidade foi semelhante entre pacientes com o mesmo padrão angiográfico submetidos inicialmente aos tratamentos percutâneo e cirúrgico. Trata-se de dado relevante, uma vez que não há estudos com esse número de pacientes comparando aqueles com doença uniarterial, biarterial e triarterial agrupados pelo tipo de tratamento ao qual foram submetidos inicialmente.

Os achados deste estudo também confirmaram os resultados relatados em estudos de coortes e em subanálises de diversos ensaios clínicos. Em uma subanálise do Estudo VA, por exemplo, os autores estratificaram os pacientes em tercís de risco de acordo com variáveis clínicas e angiográficas, tendo encontrado, no entanto, mortalidades semelhantes entre os subgrupos submetidos ao tratamento clínico e cirúrgico quando estratificados pelo número de artérias comprometidas (5). Também a

subanálise do estudo ISCHEMIA previamente citada também não observou diferenças entre as estratégias conservadoras e as intervencionistas, independente do padrão de gravidade anatômica avaliado pelo Escore de Duke (17).

O conjunto dos achados do presente estudo, somado ao corpo de evidências disponíveis na literatura reforçam (14) que a avaliação anatômica realizada de forma isolada não é suficiente para avaliar o risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana. Embora fatores diversos – como idade, comorbidades e angina – tenham sua importância, o maior impacto talvez decorra da característica individual de cada placa, sendo aquelas ditas mais vulneráveis as de maior risco. Nesse sentido, trabalhos subsequentes são necessários para aprimorar a detecção dessas placas e eventualmente direcionar estratégias para redução do risco.

6. Conclusão

Os achados do presente estudo permitem inferir que uma maior gravidade angiográfica da doença coronariana não é acompanhada de maior gravidade clínica da doença, sendo a mortalidade observada semelhante entre pacientes com uma, duas ou três artérias coronárias epicárdicas acometidas.

7. Referências

1. Brusckhe AVG, Proudfit WL, Sones FM. Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years. II. Ventriculographic and other correlations. *Circulation*. 1973;47(6):1154–63.
2. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A Comparison of Angioplasty with Medical Therapy in the Treatment of Single-Vessel Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2 de janeiro de 1992;326(1):10–6.
3. Varnauskas E, Olsson SB, Carlstrom E. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet*. 1982;2(8309):1173–80.
4. Greenbaum AB, Califf RM, Jones RH, Gardner LH, Phillips HR, Sketch MH, et al. Comparison of medicine alone, coronary angioplasty, and left internal mammary artery-coronary artery bypass for one-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 2000;86(12):1322–6.
5. Detre K, Peduzzi P, Murphy M, Hultgren H, Thomsen J, Oberman A, et al. Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation*. 1981;63(6 I):1329–38.
6. Myers WO, Blackstone EH, Davis K, Foster ED, Kaiser GC. CASS registry: Long term surgical survival. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(2):488–98.
7. Detre KM. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1122–9.
8. Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, et al. Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy: Results from

- the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1440–9.
9. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GBJ, et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(20):1937–46.
 10. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35(13):844–52.
 11. Fisher L. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* [Internet]. novembro de 1983;68(5):939–50. Disponível em: <http://ahajournals.org>
 12. Hacker RW, Torka M, Von Der Emde J. Life expectancy after coronary artery bypass surgery. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 1981;29(4):212–5.
 13. Detre K, Hultgren H, Takaro T. Veterans administration cooperative study of surgery for coronary arterial occlusive disease. *Am J Cardiol* [Internet]. agosto de 1977;40(2):212–25. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000291497790011X>
 14. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 74, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2019. p. 1608–17.
 15. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: *Circulation*. 2012;126(25):3097–137.
 16. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2426–36.

17. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, et al. Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. *Circulation*. 2021;1024–38.
18. Scudeler TL, Farkouh ME, Hueb W, Rezende PC, Campolina AG, Martins EB, et al. Coronary atherosclerotic burden assessed by SYNTAX scores and outcomes in surgical, percutaneous or medical strategies: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 22 de setembro de 2022;12(9).
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–64.