

RAFAEL ROCHA MOL SILVA

**Análise em longo prazo da função ventricular esquerda
de pacientes submetidos à revascularização cirúrgica
do miocárdio com e sem circulação extracorpórea**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2022

RAFAEL ROCHA MOL SILVA

**Análise em longo prazo da função ventricular esquerda
de pacientes submetidos à revascularização cirúrgica
do miocárdio com e sem circulação extracorpórea**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Rafael Rocha Mol
Análise em longo prazo da função ventricular
esquerda de pacientes submetidos à revascularização
cirúrgica do miocárdio com e sem circulação
extracorpórea / Rafael Rocha Mol Silva. -- São
Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Circulação extracorpórea 2.Doença da
artéria coronariana 3.Função ventricular 4.Infarto
do miocárdio 5.Isquemia miocárdica
6.Revascularização miocárdica sem circulação
extracorpórea

USP/FM/DBD-122/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A Deus, pela graça e misericórdia, sem as quais eu não existiria.

Aos meus pais, Valéria (*in memoriam*) e Ronaldo, exemplos de integridade e honestidade, por meio dos quais eu aprendi a amar a Deus sobre todas as coisas e ao próximo, como a mim mesmo.

Aos meus irmãos, Camila e Thiago, referências de prudência e fortaleza, com os quais eu cresci em sabedoria a cada instante de convivência.

À minha esposa, Juliana, pelo amor e o respeito, sem os quais eu não viveria. Agradeço ao tempo e atenção dedicados à nossa família.

Assim, dedico a minha vida e obra.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Whady Hueb, pela inspiração acadêmica. Agradeço ao ensino da arte de elaborar a hipótese e o método, competências essenciais na pesquisa, além da colaboração à quatro mãos no desenvolvimento dessa tese.

Ao meu coorientador e amigo, Dr. Eduardo Gomes Lima, pela formação pessoal e profissional. Agradeço à amizade leal, além da educação contínua e integral.

À Dra. Cibelle Larossa Garzillo, pela herança de uma linha de pesquisa planejada e executada com excelência. Agradeço ao apoio com os frutos do seu trabalho.

Ao Dr. Paulo Cury Rezende, pela cooperação no cotidiano da pesquisa. Agradeço por compartilhar o conhecimento oportuno.

Aos queridos amigos, Pedro Cellia, Eduardo Bello, Ronnyson Grativvol e Jaime Filho, pelas reflexões e estímulos nos encontros e despedidas. Agradeço às nossas conversas que sempre são sal e luz na minha vida.

Às amigas do grupo MASS, Eliana Lima, Laura Caringe, Marcela Silva e Myrthes Takiuti, pela atenção e o cuidado durante essa trajetória. Agradeço a companhia carinhosa e prestativa incondicional.

À ecocardiografia do Instituto do Coração, pela proficiência na avaliação da função ventricular. Agradeço ao auxílio durante o período de realização dos exames. Em especial, ao Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira, pelo ensino do método com paixão.

À minha grande família, pela provisão afetiva. Agradeço o privilégio do nascimento nessas circunstâncias que foi fundamental para o meu desenvolvimento individual. Em especial, ao meu tio Luciano pela generosidade irrestrita.

Ao meu professor de matemática Messenas Miranda, pela visão e ação no início da minha carreira acadêmica. Agradeço ao crédito e investimento pessoal.

Aos colegas do grupo MASS, Diogo Azevedo, Thiago Luis Scudeler, Fernando Ribas, Felipe Câmara, Daniel Valente, Anderson Dallazen, Gustavo Boros, Guilherme Fernandes, Maurício Mocha e Matheus Laterza, pela oportunidade de dividir conhecimento e experiência.

NORMATIZAÇÃO

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	ix
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xii
Resumo	xiii
Abstract	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. MÉTODOS	7
3.1. Desenho do estudo	8
3.2. Critérios de inclusão	8
3.3. Critérios de não inclusão	9
3.4. Definições	9
3.4.1. Disfunção ventricular esquerda	9
3.4.2. Infarto agudo do miocárdio no seguimento	9
3.4.3. Revascularização do miocárdio incompleta	10
3.4.4. Revascularização adicional do miocárdio	10
3.5. Protocolos de tratamento	10
3.5.1. Tratamento medicamentoso	10
3.5.2. Tratamento cirúrgico	11
3.5.2.1. Geral	11
3.5.2.2. Cirurgia sem circulação extracorpórea	12
3.5.2.3. Cirurgia com circulação extracorpórea	12
3.6. Seguimento dos pacientes	13
3.7. Desfechos considerados	13
3.8. Avaliação da função ventricular	14
3.9. Análise estatística	14
4. RESULTADOS	16
4.1. População estudada	17

4.2. Características basais demográficas, clínicas, laboratoriais, funcionais e angiográficas de acordo com os grupos CCEC e SCEC	19
4.3. Uso de medicamentos antes da randomização de acordo com os grupos CCEC e SCEC	21
4.4. Dados perioperatórios de acordo com os grupos CCEC e SCEC	22
4.5. Dados clínicos no seguimento de acordo com os grupos CCEC e SCEC	23
4.6. Evolução da função ventricular na população geral e de acordo com os grupos CCEC e SCEC	24
4.7. Evolução da função ventricular como variável contínua na forma de delta de acordo com os subgrupos	27
4.8. Análise univariada e multivariada para pesquisa de preditores de disfunção ventricular	29
4.9. Análise de interação entre a técnica cirúrgica e variáveis selecionadas na evolução para disfunção ventricular	31
5. DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS	44

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	–	Aspirina
ACO	–	Anticoagulação oral
BB	–	Betabloqueadores
BCC	–	Bloqueadores do canal de cálcio
BRA	–	Bloqueadores do receptor de angiotensina
CCEC	–	Cirurgia com circulação extracorpórea
CEC	–	Circulação extracorpórea
CK-MB	–	Creatinofosfoquinase fração MB
CRM	–	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CT	–	Colesterol total
DAC	–	Doença arterial coronariana
DM	–	Diabetes mellitus
ECOTT	–	Ecocardiograma transtorácico
FEVE	–	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FEVEi	–	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo inicial
FEVEf	–	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo final
FMUSP	–	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GE	–	Artéria gastroepiplóica
HAS	–	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	–	<i>High density lipoprotein</i>
IAM	–	Infarto agudo do miocárdio
IC	–	Intervalo de confiança
IECA	–	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
InCor	–	Instituto do Coração
IQR	–	<i>Interquatile range</i>
LDL	–	<i>Low density lipoprotein</i>

MASS –	<i>The Medicine, Angioplasty or Surgery Study</i>
MID –	Artéria mamária interna direita
MIE –	Artéria mamária interna esquerda
NA –	Não aplicável
OR –	<i>Odds ratio</i>
RA –	Revascularização adicional do miocárdio
RC –	Revascularização do miocárdio completa
RI –	Revascularização do miocárdio incompleta
SCEC –	Cirurgia sem circulação extracorpórea
TG -	Triglicerídeos
TMO –	Tratamento medicamentoso otimizado
VE –	Ventrículo esquerdo

FIGURAS

- Figura 1** - Gráfico de fluxo da seleção dos pacientes..... 17
- Figura 2** - Gráfico de dispersão para comparação entre a FEVE inicial e final na população geral 24
- Figura 3** - Gráfico de linhas para comparação entre a FEVE inicial e final de acordo com os grupos CCEC e SCEC 25
- Figura 4** - Gráfico de colunas para comparação entre os deltas da FEVE de acordo com os grupos CCEC e SCEC 26
- Figura 5** - Gráfico de floresta para apresentação da interação entre a técnica cirúrgica e variáveis selecionadas na evolução para disfunção ventricular 32

TABELAS

Tabela 1 - Características basais demográficas, clínicas, laboratoriais, funcionais e angiográficas de acordo com os grupos CCEC e SCEC.....	20
Tabela 2 - Uso de medicamentos antes da randomização de acordo com os grupos CCEC e SCEC	21
Tabela 3 - Dados perioperatórios de acordo com os grupos CCEC e SCEC	22
Tabela 4 - Dados clínicos no seguimento de acordo com os grupos CCEC e SCEC.....	23
Tabela 5 - Comparação entre a FEVE inicial e final da população geral.....	24
Tabela 6 - Comparação entre a FEVE inicial e final de acordo com os grupos CCEC e SCEC.....	25
Tabela 7 - Comparação entre as FEVE iniciais, finais e os deltas de acordo com os grupos CCEC e SCEC.....	26
Tabela 8 - Comparação entre os deltas da FEVE dos grupos CCEC e SCEC de acordo com os subgrupos.....	28
Tabela 9 - Análises de regressão logística binária univariada e multivariada para pesquisa de preditores de disfunção ventricular	30
Tabela 10 - Análise da interação entre a técnica cirúrgica e variáveis selecionadas na evolução para disfunção ventricular	33
Tabela 11 - Características basais demográficas, clínicas, laboratoriais, funcionais e angiográficas de acordo com os grupos com ECOTT e sem ECOTT	41

RESUMO

Silva RRM. *Análise em longo prazo da função ventricular esquerda de pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio com e sem circulação extracorpórea* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Efeitos não fisiológicos da circulação extracorpórea (CEC) associados à proteção miocárdica inadequada têm implicações na função ventricular esquerda resultando em diferentes graus de comprometimento. Intervenções sem o auxílio desse circuito, direcionadas a minimizar essas condições, têm resultados pouco conhecidos em longo prazo. **Objetivo:** Nosso objetivo foi avaliar a evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em seguimento de longo prazo de pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) estável submetidos à revascularização cirúrgica com CEC (CCEC) e sem CEC (SCEC). **Metodologia:** Análise pré-especificada do estudo MASS III. Trata-se de estudo unicêntrico, prospectivo, intervencionista, incluindo pacientes com DAC multiarterial estável e função ventricular esquerda preservada, randomizados para CCEC e SCEC. Uma avaliação da FEVE antes da randomização e uma nova medida no final do seguimento por meio do ecocardiograma transtorácico foram utilizadas para a composição do desfecho primário. **Resultados:** Dos 308 pacientes randomizados para CCEC (n=155) ou SCEC (n=153), 225 tiveram uma nova avaliação da FEVE em uma média de 5,9 anos de seguimento: 113 para CCEC e 112 para SCEC. As características basais foram semelhantes entre os grupos, exceto por maior proporção de pacientes triarteriais e com isquemia documentada no grupo CCEC. Além disso, o número de enxertos por paciente foi maior no grupo CCEC versus SCEC (3,2 e 2,6 respectivamente; $P<0,001$) e a taxa de revascularização incompleta (RI) foi de 11,5% e 30,4%, respectivamente para CCEC e SCEC ($P=0,003$). Não houve diferença na FEVE inicial ($P=0,08$) entre os grupos CCEC (66%; IQR 60-70) e SCEC (70%; IQR 60-70), bem como na FEVE final (60%; IQR 50-64 para CCEC e 60%; IQR 55-66 para SCEC; $P=0,18$). Por outro lado, foi observada uma diminuição da FEVE em ambos os grupos cirúrgicos ($P<0,001$). Apesar dessa redução, observou-se que o declínio não apresentou diferença estatística entre os grupos (delta de -6%; IQR -13-0 para CCEC e -5%; IQR -12-0 para SCEC; $P=0,78$). Em toda a coorte, a presença de um novo infarto do miocárdio (OR: 4,64; IC 95%: 1,21-17,69; $P=0,02$) e o pico pós-operatório de creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB) (para cada 10 ng/mL) (OR: 1,09; IC 95%: 1,02-1,10; $P=0,008$) foram os únicos preditores independentes para a ocorrência de FEVE $\leq 40\%$ neste seguimento. Revascularização incompleta (OR: 1,56; IC 95%: 0,51-4,80; $P=0,43$) e a técnica CCEC (OR: 0,90; IC 95%: 0,39-2,07; $P=0,81$) não se associaram a disfunção ventricular em longo prazo. **Conclusão:** Embora observada uma discreta queda da função ventricular, não houve diferença na evolução em longo prazo da FEVE entre os grupos CCEC e SCEC. O

pico de liberação pós-operatória de CK-MB e a ocorrência de IAM no seguimento foram os únicos preditores independentes de disfunção ventricular nesta amostra.

Descritores: Circulação extracorpórea; Doença da artéria coronariana; Função ventricular; Infarto do miocárdio; Isquemia miocárdica; Revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea.

ABSTRACT

Silva RRM. *Long-term analysis of ventricular function in patients with stable coronary disease undergone on-pump or off-pump coronary artery bypass graft* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Background: Deleterious effects of cardiopulmonary bypass (CB) associated with inadequate myocardial protection may have implications on left ventricular function in short-term analyses. Interventions without the use of this circuit aimed to minimize these conditions have inconclusive results and few data are available to assess the long-term evolution of ventricular function among patients who underwent off-pump coronary artery bypass graft (OPCAB). **Objective:** Our objective was to compare the evolution of left ventricular ejection fraction (LVEF) in a long-term follow-up among patients with coronary artery disease (CAD) undergone OPCAB or on-pump coronary artery bypass graft (ONCAB). **Methods:** This is sub-analysis of MASS III trial, a single-center and prospective study that enrolled patients with stable CAD, initially preserved LVEF and randomized them to OPCAB or ONCAB, following for long-term. They were submitted to a new evaluation of ventricular function by transthoracic echocardiogram as a pre-specified analysis of MASS III trial. The primary endpoint was the evolution of LVEF in a long-term follow-up. **Results:** Of 308 patients randomized to OPCAB ($n=155$) or ONCAB ($n=153$), 225 had a new evaluation of ventricular function by echocardiogram in a mean of 5.9 years of follow-up: 113 in ONCAB group and 112 in OPCAB group. Baseline characteristics were similar between groups, except for higher rates of subjects with 3-vessel disease and documented ischemia among those in ONCAB. The number of grafts per patient was higher in the ONCAB versus OPCAB group, respectively 3.2 and 2.6 ($P<0.001$), and incomplete revascularization (IR) rate was 11.5% and 30.4%, respectively for ONCAB and OPCAB ($P=0.003$). There was no difference in LVEF in the beginning (66%; IQR 60-70 and 70%; IQR 60-70, respectively for ONCAB and OPCAB; $P=0.08$) or in the end of follow-up (60%; IQR 50-64 and 60%; IQR 55-66, respectively for ONCAB and OPCAB; $P=0.18$). On the other hand, it was observed a decrease in LVEF for ONCAB and OPCAB groups ($P<0.001$ for both groups). Despite of this, the decrease was not significantly different between groups (delta of -6%; IQR -13-0 and -5%; IQR -12-0, respectively for ONCAB and OPCAB; $P=0.78$). In the entire cohort, presence of new myocardial infarction (OR: 4.64; 95% CI: 1.21-17.69; $P=0.02$) and peak periprocedural creatine phosphokinase-MB (CK-MB) (each 10ng/mL) (OR: 1.09; 95% CI: 1.02-1.10; $P=0.008$) were independent predictors of evolution for $LVEF \leq 40\%$ in this follow-up. Incomplete revascularization (OR: 1.56; 95% CI: 0.51-4.80; $P=0.43$) and ONCAB technique (OR: 0.90; 95% CI: 0.39-2.07; $P=0.81$) were not associated with ventricular dysfunction. **Conclusions:** Although there was a small decline in ventricular function in both groups, there was no difference in the long-term

evolution of LVEF between ONCAB and OPCAB. Periprocedural CK-MB release and occurrence of MI in the follow-up were independent predictors of ventricular dysfunction.

Descriptors: Extracorporeal circulation; Coronary artery disease; Ventricular function; Myocardial infarction; Myocardial ischemia; Coronary artery bypass, off-pump.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) firmou-se, nas últimas décadas, como procedimento seguro e indicado para o tratamento da doença arterial coronariana (DAC), proporcionando alívio dos sintomas e contribuindo para o prolongamento e melhora da qualidade de vida em determinados subgrupos de pacientes ⁽¹⁾.

Estudos iniciais de revascularização do miocárdio surgiram experimentalmente no início do século XX com Carrel ⁽²⁾. Nesses estudos, as técnicas eram realizadas sem parada cardiocirculatória. Posteriormente em meados desse século, essa cirurgia foi retomada por Murray ⁽³⁾ e modificada por Vineberg ⁽⁴⁾. Essa modificação baseou-se no implante da artéria mamária interna diretamente no miocárdio. Entretanto, esses procedimentos falharam em alcançar resultados relevantes. Avanços consideráveis foram obtidos por outros autores ^(5, 6), em diferentes países, que aperfeiçoaram as técnicas da CRM sem circulação extracorpórea (SCEC). A partir do surgimento da circulação extracorpórea (CEC), permitiu-se operações com o coração parado ⁽⁷⁾, ampliando as opções terapêuticas cirúrgicas em diferentes cardiopatias. Esse recurso facilitou a confecção de um maior número de anastomoses e completude da revascularização.

Com o desenvolvimento do método, a cirurgia com CEC (CCEC) tornou-se difundida como a principal técnica operatória. Entretanto, apesar das vantagens e dos baixos índices de mortalidade hospitalar, as complicações perioperatórias, especialmente para aqueles pacientes com

doenças associadas, acrescentam limitações na sua indicação irrestrita ⁽¹⁾. Essas restrições decorrem principalmente dos efeitos não fisiológicos da CEC ⁽⁸⁾. Dentre eles, destaca-se a resposta inflamatória sistêmica e consequentemente a disfunção de múltiplos órgãos ⁽⁹⁾. Além disso, essa técnica impõe períodos de isquemia cardíaca global durante o clampeamento aórtico resultando em dano miocárdico ⁽¹⁰⁾. Para minimizar esses danos, resgatou-se a técnica da SCEC, desenvolvendo-se posteriormente, estabilizadores cardíacos intraoperatórios que permitiram melhor abordagem e segurança na confecção das anastomoses dos enxertos.

Ainda que avanços nos métodos de revascularização fossem obtidos, o mesmo não ocorreu na mesma proporção com a proteção miocárdica intraoperatória. Admitindo-se que essa proteção, utilizada na CCEC, apresente limitações na preservação das estruturas celulares, a isquemia anóxica poderia repercutir globalmente na função ventricular esquerda ⁽¹¹⁾. Adicionalmente, essa agressão miocárdica pode ocorrer como resultado da restauração do fluxo no miocárdio isquêmico, especialmente por ação de espécies reativas de oxigênio formadas. A injúria resultante desse mecanismo pode ser identificada pela liberação dos biomarcadores de injúria miocárdica, pelo surgimento de arritmias ventriculares ou por alterações transitórias da função contrátil, habitualmente conhecidas como miocárdio atordado ⁽¹²⁾.

Estudos direcionados a identificar esse fenômeno em ambas as técnicas cirúrgicas observaram uma redução da função ventricular em curto

prazo no grupo com CEC ⁽¹³⁾. Por outro lado, a permanência dessa condição na evolução dos anos ainda não foi esclarecida. Adicionalmente, sabe-se que pacientes portadores de DAC com função ventricular preservada submetidos à revascularização ainda podem apresentar comprometimento da função ventricular em longo prazo. Em estudo unicêntrico com pacientes portadores de DAC estável submetidos aos tratamentos clínico, cirúrgico ou percutâneo, observou-se que a presença de infarto prévio ou novo infarto no seguimento se associou à queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos três grupos ⁽¹⁴⁾. Assim, estabelecido que a injúria miocárdica pode ser responsável pelo prejuízo da função cardíaca, por vezes acompanhado de remodelamento ventricular, torna-se possível que eventos isquêmicos e inflamatórios no perioperatório pudessem culminar em efeitos danosos ao miocárdio e, conseqüentemente, em disfunção ventricular esquerda no decorrer da evolução. Dessa forma, o seguimento em longo prazo da FEVE após a CRM torna-se relevante, pois análises de estudos multicêntricos a identificaram como um importante preditor de sobrevida nos pacientes com DAC ⁽¹⁵⁾.

Dada a escassez de estudos direcionados a avaliar a FEVE em longo prazo em diferentes estratégias cirúrgicas, permanecem em debate importantes questões sobre essa evolução.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Comparar a evolução em longo prazo da FEVE de pacientes com DAC estável e função ventricular preservada submetidos à CCEC e SCEC.

Avaliar preditores independentes para disfunção ventricular no seguimento em longo prazo dessa mesma população.

Analisar a possível interação entre as técnicas cirúrgicas e variáveis clínicas, angiográficas e perioperatórias na evolução para disfunção ventricular esquerda.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Os pacientes selecionados para compor a amostra dessa análise pré-especificada fazem parte do projeto *Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS) III*, um ensaio clínico randomizado, prospectivo, controlado e unicêntrico, cujo racional, o propósito, o modelo do estudo e os métodos de investigação foram publicados previamente ⁽¹⁶⁾. Brevemente, o estudo MASS III se propôs a comparar desfechos clínicos nos procedimentos CCEC e SCEC em curto e longo prazo ⁽¹⁷⁾.

Todos os pacientes que foram considerados apropriados para randomização assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado pelo grupo MASS. O referido termo foi previamente submetido à Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração sob o N°1926/01/114 e à Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas – FMUSP sob o N°698/01.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

No estudo MASS III foram incluídos pacientes portadores de doença multiarterial coronariana com lesões proximais maiores que 70% documentadas angiograficamente pelo método de estimativa visual, angina estável e função ventricular preservada. Além disso, eles possuíam

indicação eletiva para cirurgia de revascularização do miocárdio isolada desde que fosse tecnicamente possível a realização de ambos os métodos, CCEC e SCEC.

3.3 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

Os critérios de não inclusão fundamentaram-se na necessidade de cirurgia de emergência ou maior concomitante, angina instável, aneurisma ventricular que requeresse intervenção cirúrgica, acidente vascular encefálico prévio, doença vascular periférica, *clearance* de creatinina menor que 60 ml/min e uma FEVE menor que 40%, além daqueles incapazes de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Na presente análise não foram incluídos aqueles que por qualquer razão não tenham realizado ecocardiograma transtorácico (ECOTT) no seguimento.

3.4 DEFINIÇÕES

3.4.1 Disfunção ventricular esquerda

A disfunção do ventrículo esquerdo (VE) foi definida pela FEVE menor ou igual a 40% quando estimada por meio do ECOTT.

3.4.2 Infarto agudo do miocárdio no seguimento

O IAM foi estabelecido como a elevação da CK-MB ou troponina I 5 vezes o limite superior da normalidade acompanhado, ou não, de surgimento

de uma nova onda Q patológica em duas ou mais derivações contíguas, na ausência de bloqueio de ramo esquerdo ou síndrome de Wolf-Parkinson-White ⁽¹⁷⁾.

3.4.3 Revascularização do miocárdio incompleta

A revascularização do miocárdio incompleta (RI) foi caracterizada como a incapacidade de alcançar a revascularização completa (RC) anatômica, que por sua vez é definida como a revascularização de todos os vasos epicárdicos com um diâmetro maior ou igual a 1,5mm e uma redução luminal maior ou igual a 70% em pelo menos uma análise de estimativa visual ⁽¹⁸⁾.

3.4.4 Revascularização adicional do miocárdio

A revascularização adicional do miocárdio (RA) foi definida como qualquer procedimento de revascularização por angioplastia ou cirurgia, após a intervenção inicial ⁽¹⁷⁾.

3.5 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

3.5.1 Tratamento medicamentoso

Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos a um completo regime terapêutico, com ampla utilização de aspirina, betabloqueadores (BB), bloqueadores do canal de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de

angiotensina (BRA), nitratos ou uma combinação destes fármacos, a menos que contraindicados. Prescreveram-se ainda estatinas, além da recomendação de dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos. Insulina e antidiabéticos orais foram prescritos para o melhor controle do diabetes mellitus, quando presente.

3.5.2 Tratamento cirúrgico

3.5.2.1 Geral

Recomendou-se alcançar a RC de acordo com as melhores práticas. As cirurgias foram realizadas por cirurgiões com experiência maior que 20 anos e com mais de 100 procedimentos por ano em ambas as técnicas.

O coração foi exposto através de esternotomia mediana. Todas as técnicas de incisões e suturas foram as mesmas para os grupos.

O protocolo de heparinização foi de 300 U/kg para cirurgia com CEC e metade da dose para cirurgia sem CEC. A protamina foi usada para reversão da anticoagulação somente nos pacientes com CEC.

Um reservatório *cell saver* (COBE Cardiovascular, Inc. Arvada, CO) foi usado para devolver o excedente sanguíneo a todos os pacientes quando a quantidade era suficiente.

Um protocolo anestésico padrão foi usado em todos os procedimentos cirúrgicos, em ambos os grupos.

3.5.2.2 Cirurgia sem circulação extracorpórea

Para a SCEC foi usado o estabilizador Octopus® (*Medtronic, Inc*), cujas extremidades distais dos 2 braços de sucção foram colocadas no coração batendo em ambos os lados da artéria coronária alvo. As extremidades proximais foram fixadas na mesa de operação.

Os pacientes foram ativamente aquecidos para manter uma temperatura central não inferior a 35°C.

O uso de shunts intracoronarianos não foi usado rotineiramente, a não ser que houvesse visibilidade ruim, mudanças no segmento ST ou instabilidade hemodinâmica.

3.5.2.3 Cirurgia com circulação extracorpórea

A CEC foi estabelecida de uma forma padronizada, com uso de oxigenador de membrana, de uma bomba de rolete e sem o uso de sucção de cardiectomia.

Os pacientes foram rotineiramente resfriados até 34°C para operações com 3 enxertos e 32°C para 4 ou mais enxertos. Foi usada solução cardioplégica cristalóide gelada com administração anterógrada direto na raiz da aorta.

Para a CCEC foi objetivado diminuir os efeitos da CEC administrando 1 grama de succinato de hidrocortisona intravenosa antes da anestesia para pacientes sem diagnóstico de diabetes mellitus.

3.6 SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Eventos adversos e desfechos clínicos foram considerados a partir da randomização. O desfecho primário do estudo MASS III foi um composto de mortalidade geral, IAM, acidente vascular encefálico isquêmico e RA. Os desfechos secundários foram angina e isquemia estresse induzida.

Os pacientes foram seguidos em ambulatório específico a cada 6 meses no Instituto do Coração (InCor) durante a média de 5 anos. Sintomas anginosos foram graduados de acordo com a gravidade, pela *Canadian Cardiovascular Society* em I a IV. Além disso, todos foram submetidos ao teste de esforço de acordo com o protocolo de Bruce, no início e anualmente até o fim do estudo, bem como eletrocardiograma de repouso.

Exames laboratoriais de rotina foram realizados a cada 6 meses durante todo o seguimento.

3.7 DESFECHOS CONSIDERADOS

Nessa análise considerou-se como desfecho primário a evolução da FEVE como variável contínua na forma de delta. Esse valor foi obtido por meio da subtração entre a FEVE final e a FEVE inicial.

Adicionalmente, atribuiu-se como desfecho secundário a FEVE como variável categórica na forma dicotomizada, quando menor ou igual a 40%.

3.8 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR

Ecocardiograma bidimensional com Doppler transtorácico foi utilizado para acessar a função ventricular esquerda por ecocardiografistas experientes da mesma instituição de acordo com as técnicas preconizadas pelas diretrizes da especialidade ⁽¹⁹⁾. O primeiro exame foi realizado antes da randomização e um segundo exame foi repetido ao longo do seguimento, ambos com indicação eletiva.

O cálculo da FEVE foi determinado pelo volume diastólico final (VDF) e o volume sistólico final (VSF) usando a seguinte fórmula: $FEVE = [(VDF) - (VSF)]/VDF$. Foi utilizado o método de Simpson sempre que houvesse alterações da contratilidade segmentar. A borda endocárdica do VE foi traçada de modo contíguo de um lado do anel mitral para o outro lado, excluindo os músculos papilares e as trabeculações. Na ausência de alterações segmentares, utilizou-se o método de Teicholz.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram apresentadas de forma descritiva. As variáveis quantitativas foram descritas como médias e desvio-padrão ou medianas e intervalos interquartis (IQR) conforme apropriado, após análise de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

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

A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi feita pelo teste do qui-quadrado.

Foi realizada uma análise adicional exploratória para identificar variáveis associadas ao desenvolvimento de disfunção ventricular na evolução, definida como fração de ejeção inferior ou igual a 40%. Uma análise univariada de regressão logística binária foi realizada em um modelo que incluía variáveis clínicas, laboratoriais e angiográficas. Variáveis que na análise univariada inicial apresentavam valor de *P* marginalmente significativa ($P < 0,20$) foram incluídas no modelo multivariado. Após, uma análise multivariada utilizando-se o método de *backward stepwise* foi aplicado, com critério de $P < 0,05$ para permanência no modelo final.

Foi realizada ainda uma análise de interação entre a técnica cirúrgica e variáveis selecionadas na evolução para disfunção ventricular esquerda. Foi utilizado para tal um modelo de regressão logística incluindo a técnica cirúrgica, a variável de interesse e um termo multiplicativo de interação, sem ajuste adicional para demais covariáveis, dada a natureza randomizada do estudo.

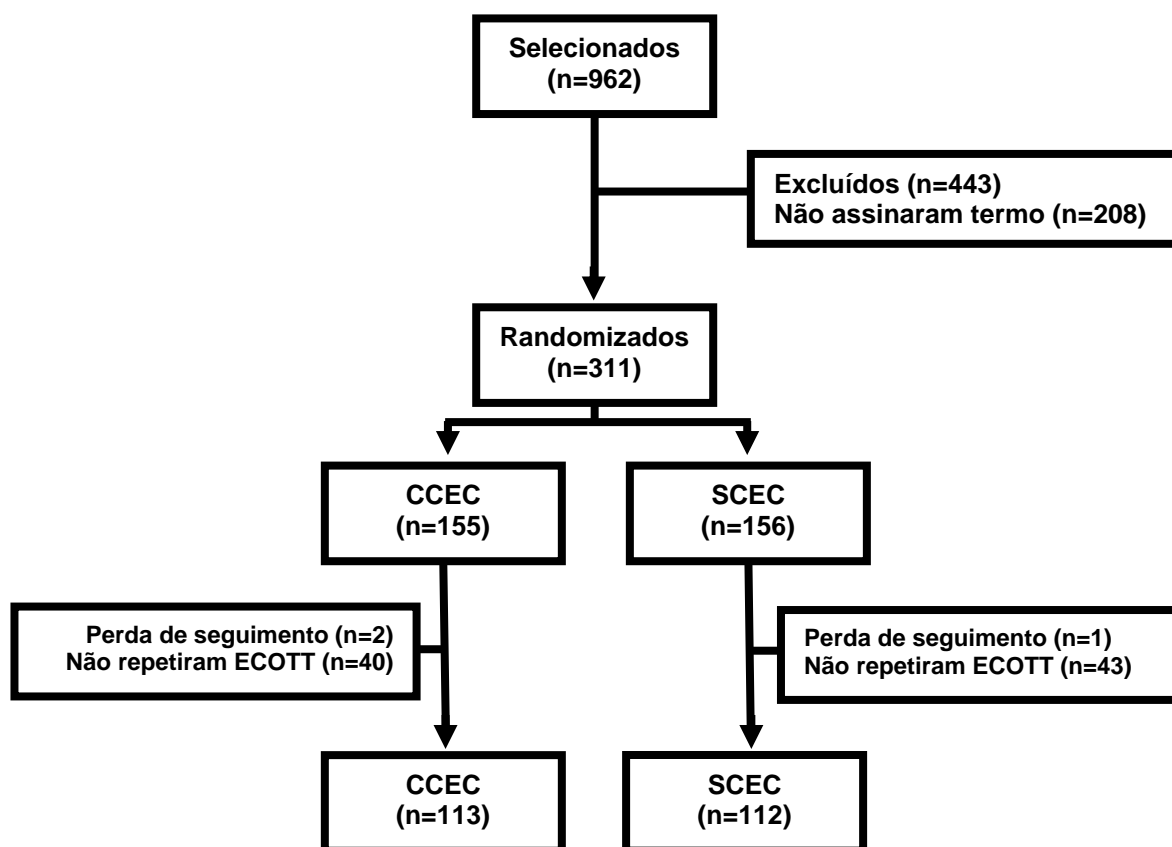
As análises foram realizadas considerando o princípio de intenção de tratar. O nível de significância adotado para os testes foi de 5%. Os cálculos foram realizados pelo programa SPSS 21.0 para Macintosh.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

Dos 962 pacientes selecionados com diagnóstico de DAC estável e indicação de revascularização, 311 foram randomizados entre março de 2001 e março de 2006 dos quais, 155 foram para CCEC e 156 para SCEC (Figura 1).



Tempo de seguimento: 5,9 (± 2,3) anos

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; SCEC, cirurgia sem circulação extracorpórea; ECOTT, ecocardiograma transtorácico

Figura 1 - Gráfico de fluxo da seleção dos pacientes

Dos 443 pacientes excluídos, 126 foram pela recusa dos cirurgiões, 136 por reduções luminais menores que 70%, 44 pela presença de disfunção ventricular, 36 pela presença de aneurisma ventricular, 34 pela ocorrência de angioplastia coronariana prévia nos últimos 6 meses, 28 pela ocorrência de valvopatia associada, 19 pelo diagnóstico de doença renal crônica estágio final, 18 pelo diagnóstico de angina instável e 2 pelo diagnóstico de câncer.

Após seguimento médio de $5,9 \pm 2,3$ anos, 225 pacientes reavaliaram a função ventricular esquerda, sendo 113 do grupo CCEC e 112 do SCEC. Apenas 3 pacientes perderam seguimento durante o estudo.

Dos 83 pacientes que não repetiram o ECOTT, 29 morreram antes da segunda avaliação ecocardiográfica. Os outros 54 que não possuíam o segundo exame no seguimento, não realizaram por motivos diversos relacionados ao paciente e/ou à instituição, embora tivessem o acompanhamento clínico.

4.2 CARACTERÍSTICAS BASAIS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, LABORATORIAIS, FUNCIONAIS E ANGIOGRÁFICAS DE ACORDO COM OS GRUPOS CCEC E SCEC

A média de idade dos pacientes randomizados foi de $58,4 \pm 8,3$ anos no grupo CCEC e $60,5 \pm 8,2$ anos no SCEC ($P=0,05$), sendo predominante em ambos, o sexo masculino. A prevalência de IAM prévio nessa amostra foi de 44,6% no grupo CCEC e 46,9% no SCEC, sem diferença estatística ($P=0,73$). Os antecedentes de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), tabagismo e angina estável foram semelhantes entre os grupos. Quanto às características laboratoriais do perfil lipídico, glicêmico e creatinina basal, em ambos os grupos, apresentaram similaridade. Embora a documentação de isquemia tenha sido evidenciada na quase totalidade dos pacientes, ela apresentou maior frequência no grupo CCEC ($P=0,03$). No mesmo sentido, o padrão angiográfico triarterial ocorreu mais frequentemente no grupo CCEC ($P=0,01$).

As principais características demográficas, clínicas, laboratoriais, funcionais e angiográficas, de acordo com a estratégia adotada, estão sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características basais demográficas, clínicas, laboratoriais, funcionais e angiográficas de acordo com os grupos CCEC e SCEC

Características	SCEC (n=112)	CCEC (n=113)	Valor de P
Demográficas			
Idade (anos)	60,5 (± 8,2)	58,4 (± 8,3)	0,05
Sexo masculino (%)	73,2	77,9	0,41
Clínicas			
IAM prévio (%)	44,6	46,9	0,73
HAS (%)	71,4	66,4	0,41
DM (%)	38,4	32,7	0,37
Tabagismo (%)	22,3	31	0,33
Angina estável (%)	92,9	86,7	0,12
Laboratoriais			
CT (mg/dL)	210,8 (± 46,9)	216,2 (± 49)	0,40
LDL (mg/dL)	130,2 (± 36,7)	136,8 (± 44,7)	0,22
HDL (mg/dL)	40,3 (± 9,8)	40,4 (± 9,9)	0,94
TG (mg/dL)	191,7 (± 109,7)	182 (± 122,4)	0,53
Glicemia (mg/dL)	113,9 (± 27,9)	119,6 (± 51,4)	0,30
Creatinina (mg/dL)	1 (0,9-1,2)	1 (0,9-1,2)	0,99
Funcionais			
Isquemia (%)	93,3	99	0,03
FEVE (%)	70 (60-70)	66 (60-70)	0,08
Angiográficas			
Triarterial (%)	75,9	88,5	0,01

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; CT, colesterol total; DM, diabetes mellitus; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HDL, *high density lipoprotein*; IAM, infarto agudo do miocárdio; LDL, *low density lipoprotein*; SCEC, cirurgia sem circulação extracorpórea, TG, triglicerídeos

4.3 USO DE MEDICAMENTOS ANTES DA RANDOMIZAÇÃO DE ACORDO COM OS GRUPOS CCEC E SCEC

Em relação à utilização dos medicamentos no início do estudo, não foram encontradas diferenças entre os grupos, destacando-se o amplo uso de aspirina e estatinas. A Tabela 2 expõe a frequência dos principais fármacos de acordo com a técnica cirúrgica estudada.

Tabela 2 - Características medicamentosas antes da randomização de acordo com os grupos CCEC e SCEC

Medicamentos	SCEC (n=112)	CCEC (n=113)	Valor de P
AAS (%)	94,6	93,8	0,78
ACO (%)	1,8	1,8	0,99
Estatina (%)	95,5	88,5	0,05
Fibrato (%)	1,8	3,5	0,41
BB (%)	85,7	83,2	0,60
BCC (%)	32,1	39,8	0,23
Nitrato (%)	17	15,9	0,83
IECA (%)	57,1	59,3	0,74
Metformina (%)	18,8	23,9	0,34
Insulina (%)	9,8	8	0,62

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; AAS, ácido acetilsalicílico; ACO, anticoagulação oral; BB, betabloqueadores; BCC, bloqueadores de canal de cálcio; IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; SCEC, cirurgia sem circulação extracorpórea

4.4 DADOS PERIOPERATÓRIOS DE ACORDO COM OS GRUPOS CCEC E SCEC

Quanto às características cirúrgicas, a mediana do tempo de CEC foi de 79 (IQR 69-94) minutos. A frequência do uso da artéria mamária interna esquerda foi de 94,7% no grupo CCEC e 99,1% no SCEC ($P=0,05$). Todavia, o uso da artéria mamária interna direita e o número de vasos tratados foi maior no grupo CCEC, cujo resultado refletiu na taxa de revascularização completa de 88,5% neste grupo em detrimento de 69,6% na SCEC ($P<0,001$). Ainda nos resultados pós-operatórios, o pico de CK-MB foi de 30 (IQR 18-58) mg/dL no grupo CCEC e 16,5 (IQR 12-25) mg/dL no grupo SCEC ($P<0,001$). As informações perioperatórias estão expostas na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados perioperatórios de acordo com os grupos CCEC e SCEC

Características	SCEC (n=112)	CCEC (n=113)	Valor de <i>P</i>
Cirúrgicas			
Tempo de CEC (min)	NA	79 (69-94)	NA
MIE (%)	99,1	94,7	0,05
MID (%)	14,3	32,1	0,002
Radial (%)	19,6	19,6	1,00
GE (%)	6,3	4,5	0,55
Safena (%)	76,8	81,4	0,39
Sequencial (%)	16,1	20,5	0,38
nº de vasos tratados (n)	2,6 ($\pm 0,7$)	3,2 ($\pm 0,9$)	<0,001
RC (%)	69,6	88,5	0,003
Pico de CK-MB (mg/dL)	16,5 (12-25)	30 (18-58)	<0,001

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; CEC, circulação extracorpórea; CK-MB, CK-MB, creatinofosfoquinase fração MB; GE, artéria gastroepiplóica; MID, artéria mamária interna direita; MIE, artéria mamária interna esquerda; RC, revascularização do miocárdio completa; SCEC, cirurgia sem circulação extracorpórea

4.5 DADOS CLÍNICOS NO SEGUIMENTO DE ACORDO COM OS GRUPOS CCEC E SCEC

Ao longo do seguimento avaliado observou-se a ocorrência de 6 IAM no grupo CCEC e 10 no grupo SCEC ($P=0,29$). Quanto à necessidade de RA, ocorreram 9 eventos no grupo CCEC e 7 no grupo SCEC ($P=0,61$). Concordante com os resultados encontrados com os desfechos prévios, a ocorrência de disfunção ventricular esquerda também foi semelhante entre os grupos, sendo 13 ocorrências no grupo SCEC e 12 no CCEC (tabela 4).

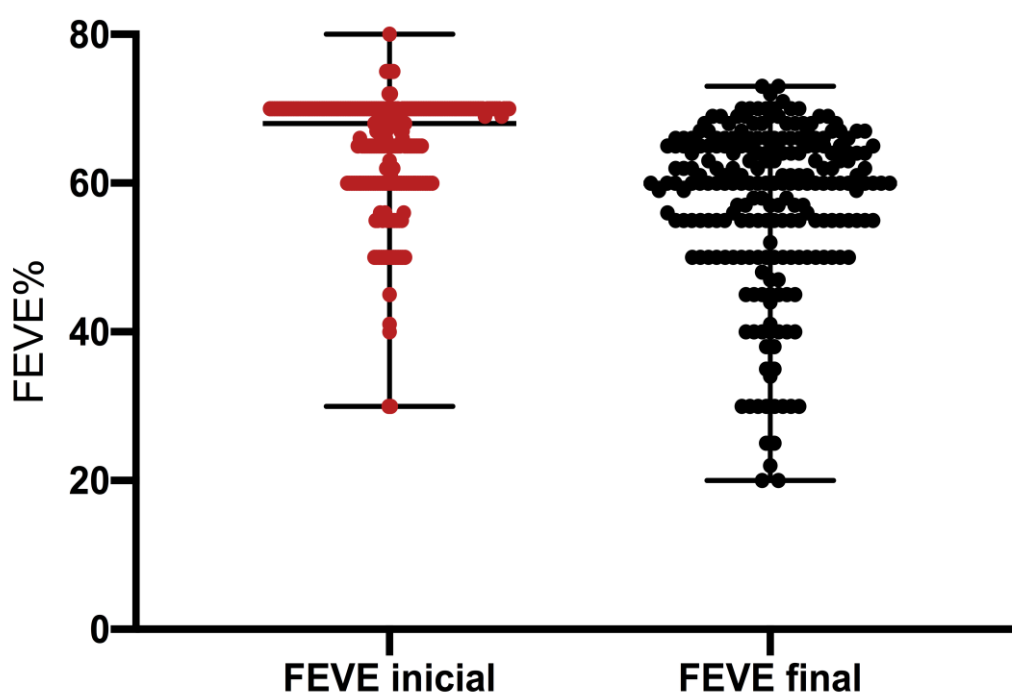
Tabela 4 - Dados clínicos no seguimento de acordo com os grupos CCEC e SCEC

	SCEC	CCEC	Valor de <i>P</i>
Seguimento			
IAM (%)	10 (8,9)	6 (5,3)	0,29
RA (%)	7 (6,3)	9 (8)	0,61
FEVE \leq 40% (%)	13 (11,6)	12 (10,6)	0,81

FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM, infarto agudo do miocárdio; RA, revascularização adicional do miocárdio

4.6 EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR NA POPULAÇÃO GERAL E DE ACORDO COM OS GRUPOS CCEC E SCEC

Na população geral observou-se um declínio da função ventricular com mediana da FEVE inicial (FEVEi) de 68% e da FEVE final (FEVEf) de 60% ($P < 0,001$), conforme exposto na Figura 2 e Tabela 5.



FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo

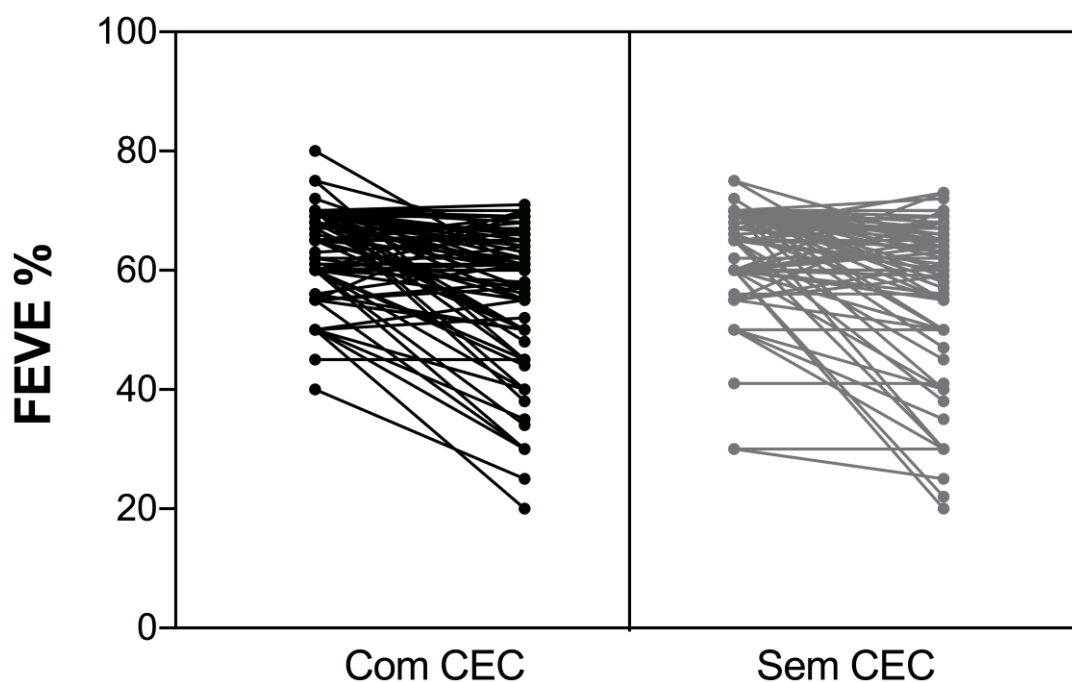
Figura 2 - Gráfico de dispersão para comparação entre a FEVE inicial e final na população geral

Tabela 5 - Comparação entre a FEVE inicial e final da população geral

	FEVEi	IQR	FEVEf	IQR	Delta	IQR	Valor de P
Geral	68%	60-70	60%	50-65	-5%	-13-0	<0,001

FEVEf, fração de ejeção do ventrículo esquerdo final; FEVEi, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inicial; IQR, interquartile range

Em concordância com a população geral, quando avaliados os grupos separadamente, também se observou o declínio da FEVE com significância estatística em ambos os grupos (Figura 3 e Tabela 6).



CEC, circulação extracorpórea; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo

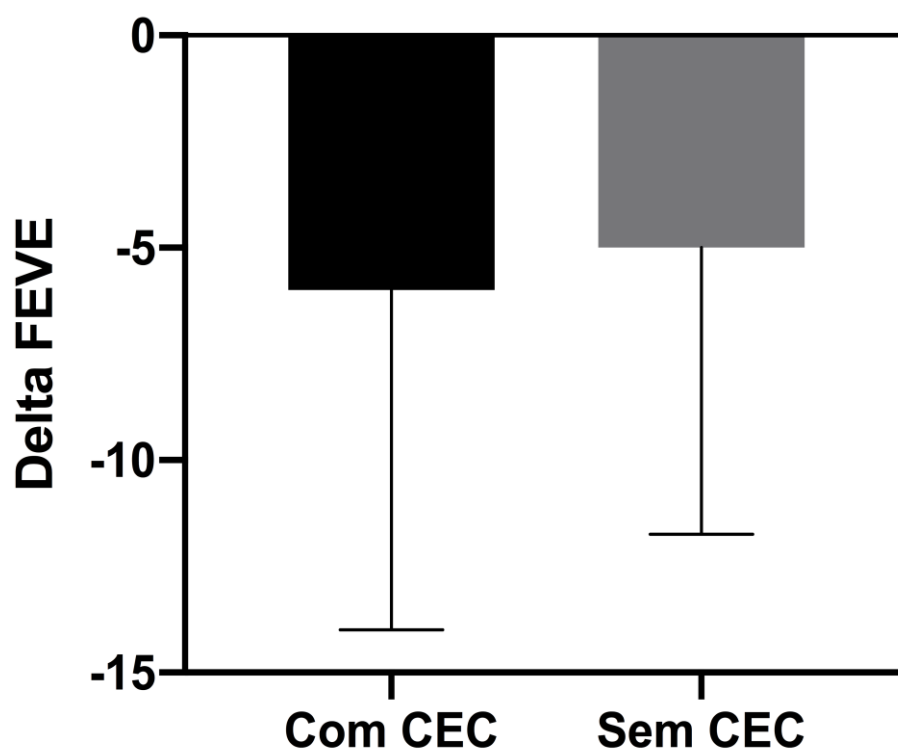
Figura 3 - Gráfico de linhas para comparação entre a FEVE inicial e final de acordo com os grupos CCEC e SCEC

Tabela 6 - Comparação entre a FEVE inicial e final de acordo com os grupos CCEC e SCEC

	FEVEi	IQR	FEVEf	IQR	Valor de <i>P</i>
SCEC	70%	60-70	60%	55-66	<0,001
CCEC	66%	60-70	60%	50-64	<0,001

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; FEVEf, fração de ejeção do ventrículo esquerdo final; FEVEi, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inicial; IQR, interquartile range; SCEC, cirurgia sem circulação extracorpórea

A comparação entre as FEVE iniciais, 66% no CCEC e 70% no SCEC, e as FEVE finais, 60% no CCEC e 60% no SCEC, bem como as quedas na forma de delta, não apresentaram diferença significativa conforme ilustrado na Figura 4 e exposto na Tabela 7.



CEC, circulação extracorpórea; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Figura 4 - Gráfico de colunas para comparação entre os deltas da FEVE de acordo com os grupos CCEC e SCEC

Tabela 7 - Comparação entre as FEVE iniciais, finais e os deltas de acordo com os grupos CCEC e SCEC

	SCEC	IQR	CCEC	IQR	Valor de P
FEVEi	70%	60-70	66%	60-70	0,08
FEVEf	60%	55-66	60%	50-64	0,18
Delta	-5%	-12-0	-6%	-13-0	0,78

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; FEVEf, fração de ejeção do ventrículo esquerdo final; FEVEi, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inicial; IQR, interquartile range; SCEC, cirurgia sem circulação extracorpórea

4.7 EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR COMO VARIÁVEL CONTÍNUA NA FORMA DE DELTA DE ACORDO COM OS SUBGRUPOS

Uma vez que a técnica cirúrgica não interferiu na evolução da função ventricular, analisamos se outras variáveis poderiam implicar em diferentes declínios da FEVE.

Em relação à idade, não houve diferença do declínio da FEVE entre os pacientes com idade inferior ou superior a 65 anos. Quando avaliado o gênero, a presença de IAM prévio, de DM e de angina estável, não foi observada diferença na evolução da FEVE entre esses subgrupos, independentemente da técnica cirúrgica.

Quanto à variável angiográfica, observou-se uma tendência de maior declínio da FEVE nos pacientes biarteriais em comparação aos triarteriais no grupo SCEC ($P=0,05$). Quando comparados os grupos, somente entre os biarteriais identificou-se uma inclinação maior para perda de função ($P=0,05$).

A presença de RI não interferiu no delta da FEVE entre os grupos ($P=0,50$). Do mesmo modo, a RA no seguimento não afetou o comportamento da FEVE entre as técnicas ($P=0,80$).

Quando avaliada a evolução da função ventricular de acordo com a ocorrência de IAM no seguimento e valores acima de 10 vezes o percentil 99 de liberação de CK-MB periprocedimento, notou-se uma maior queda da FEVE nos pacientes que apresentaram esses desfechos no grupo SCEC

($P < 0,001$ e $P = 0,01$ respectivamente), quando analisado ambos os eventos neste grupo (Tabela 8).

Tabela 8 - Comparação entre os deltas da FEVE do grupo CCEC e SCEC de acordo com os subgrupos

Variável	CCEC		SCEC		Valor de P^*
	Delta	IQR	Delta	IQR	
Idade					
≥ 65 anos	-5	-15-1	-4	-10-(-1)	0,65
< 65 anos	-6	-13-0	-5	-13-0	0,59
Valor de P^{**}	0,69		0,52		
Gênero					
Masculino	-6	-15-0	-5	-12-0	0,77
Feminino	-6	-10-0	-4,5	-10-(-2)	0,60
Valor de P^{**}	0,61		0,70		
IAM prévio					
Sim	-7	-15-0	-5	-11-0	0,89
Não	-6	-10-0	-4,5	-12-(-1)	0,95
Valor de P^{**}	0,55		0,46		
DM					
Sim	-7	-13-0	-4	-10-0	0,84
Não	-6	-15-0	-5	-15-(-1)	0,80
Valor de P^{**}	0,43		0,25		
Angina estável					
Sim	-5,5	-13-0	-5	-12-0	0,76
Não	-9	-17-(-5)	-5,5	-11-(-1,5)	0,39
Valor de P^{**}	0,40		0,72		
Angiografia					
Triarterial	-6	-15-0	-5	-10-0	0,33
Biarterial	-5	-8-0	-8	-20-(-3)	0,05
Valor de P^{**}	0,21		0,05		
RI					
Sim	-6	-15-0	-5	-15-1	0,50
Não	-5	-10-0	-4	-7-0	0,54
Valor de P^{**}	0,77		0,12		
CKMB > 10xP99					
Sim	-4	-16-1	-12,5	-21,5-(-2)	0,23
Não	-6	-10-0	-4,5	-10-(-1)	0,89
Valor de P^{**}	0,59		0,01		
IAM					
Sim	-14	-20-(-2)	-20	-35-(-10)	0,18
Não	-6	-13-0	-4	-10-0	0,45
Valor de P^{**}	0,19		<0,001		
RA					
Sim	-10	-18-(-2)	-5	-20-0	0,80
Não	-6	-13-0	-5	-11-0	0,10
Valor de P^{**}	0,26		0,18		

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; CK-MB, creatinofosfoquinase fração MB; DM, diabetes mellitus; IAM, infarto agudo do miocárdio; IQR, interquartile range; P99, percentil 99; RA, revascularização adicional do miocárdio; RI, revascularização do miocárdio incompleta; SCEC, cirurgia sem circulação extracorpórea

* Referentes às comparações dos deltas entre os grupos CCEC e SCEC dentro de cada subgrupo.

** Referentes às comparações dos deltas entre os subgrupos dentro dos grupos CCEC e SCEC.

4.8 ANÁLISES UNIVARIADA E MULTIVARIADA PARA PESQUISA DE PREDITORES DE DISFUNÇÃO VENTRICULAR

Analisamos também a possibilidade das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, funcionais, angiográficas e perioperatórias estarem associadas ao surgimento de disfunção ventricular. Após regressão logística com análise multivariada, identificamos que somente o pico de CK-MB e a ocorrência de um IAM durante o seguimento foram associados com FEVE menor ou igual a 40% (Tabela 9).

Tabela 9 - Análises de regressão logística univariada e multivariada para pesquisa de preditores de disfunção ventricular

Univariada	OR	IC 95%	Valor de <i>P</i>
Demográfica			
Idade*	0,96	0,91-1,01	0,13
Sexo masculino	0,97	0,36-2,57	0,95
Clínica			
IAM prévio	3,47	1,39-8,70	0,008
HAS	1,28	0,53-3,06	0,57
DM	1,86	0,71-4,86	0,20
Tabagismo	4,30	1,28-14,43	0,01
Angina estável	1,34	0,29-6,13	0,69
Laboratorial			
CT**	0,99	0,98-1,002	0,14
LDL**	0,98	0,97-1,001	0,07
HDL**	0,98	0,93-1,02	0,40
Creatinina**	0,88	0,43-1,80	0,73
Angiográfica			
Triarterial	1,15	0,37-3,56	0,80
Cirúrgica			
Técnica CCEC	0,90	0,39-2,07	0,81
RI	1,56	0,51-4,80	0,43
Pós-operatória			
Pico de CK-MB***	1,09	1,02-1,10	0,008
IAM	4,29	1,35-13,61	0,01
Multivariada			
Pós-operatória			
Pico de CK-MB***	1,09	1,02-1,10	0,008
IAM	4,64	1,21-17,69	0,02

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; CK-MB, creatinofosfoquinase fração MB; CT, colesterol total; DM, diabetes mellitus; IAM, infarto agudo do miocárdio; IC, intervalo de confiança; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HDL, *high density lipoprotein*; LDL, *low density lipoprotein*; OR, *odds ratio*; RI, revascularização do miocárdio incompleta

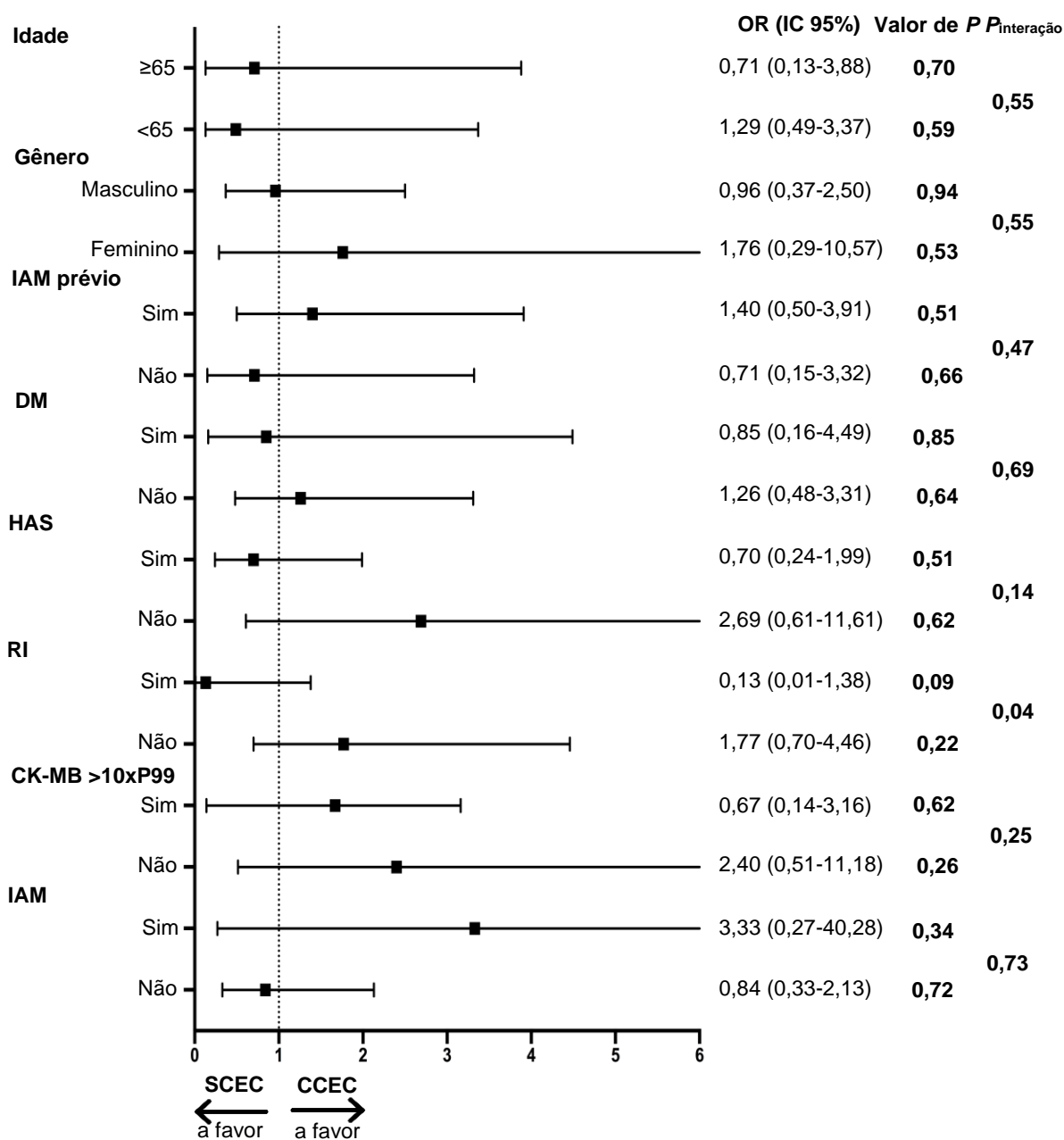
* Analisada como variável contínua, para cada ano de vida.

** Analisada como variável contínua, para cada 1 mg/dL

*** Analisada como variável contínua, para cada 10 ng/mL

4.9 ANÁLISE DE INTERAÇÃO ENTRE A TÉCNICA CIRÚRGICA E VARIÁVEIS SELECIONADAS NA EVOLUÇÃO PARA DISFUNÇÃO VENTRICULAR

Finalmente, realizou-se uma análise de interação para avaliar a possível modificação do efeito da técnica cirúrgica na ocorrência de disfunção ventricular pelas diversas características clínicas e laboratoriais. Apenas em relação à RI houve interação significativa com as técnicas cirúrgicas na ocorrência do desfecho (Figura 5 e Tabela 10).



CK-MB >10xP99, creatinofosfoquinase fração MB maior que 10 vezes o percentil 99%; DM, diabetes mellitus; IAM, infarto agudo do miocárdio; IC, intervalo de confiança; HAS, hipertensão arterial sistêmica; OR, *odds ratio*; RI, revascularização do miocárdio incompleta

Figura 5 - Gráfico de floresta para apresentação da interação entre a técnica cirúrgica e variáveis selecionadas na evolução para disfunção ventricular

Tabela 10 - Análise da interação entre a técnica cirúrgica e variáveis selecionadas na evolução para disfunção ventricular

Subgrupos			Valor de <i>P</i>	<i>P</i> _{interação}
	OR	IC 95%		
Idade				0,55
≥ 65 anos	0,71	0,13-3,88	0,70	
< 65 anos	1,29	0,49-3,37	0,59	
Gênero				0,55
Masculino	0,96	0,37-2,50	0,94	
Feminino	1,76	0,29-10,57	0,53	
IAM prévio				0,47
Sim	1,40	0,50-3,91	0,51	
Não	0,71	0,15-3,32	0,66	
DM				0,69
Sim	0,85	0,16-4,49	0,85	
Não	1,26	0,48-3,31	0,64	
HAS				0,14
Sim	0,70	0,24-1,99	0,51	
Não	2,69	0,61-11,61	0,62	
RI				0,04
Sim	0,13	0,01-1,38	0,09	
Não	1,77	0,70-4,46	0,22	
CK-MB >10xP99				0,25
Sim	0,67	0,14-3,16	0,62	
Não	2,40	0,51-11,18	0,26	
IAM				0,73
Sim	3,33	0,27-40,28	0,34	
Não	0,84	0,33-2,13	0,72	

CK-MB >10xP99, creatinofosfoquinase fração MB maior que 10 vezes o percentil 99%; DM, diabetes mellitus; IAM, infarto agudo do miocárdio; IC, intervalo de confiança; HAS, hipertensão arterial sistêmica; OR, *odds ratio*; RI, revascularização do miocárdio incompleta

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os dados obtidos no presente estudo mostram que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo apresentou valores semelhantes e discretamente diminuídos em longo prazo entre os pacientes submetidos à cirurgia com e sem o uso da circulação extracorpórea que possuíam função ventricular inicialmente preservada. Esse resultado foi observado em indivíduos com doença multiarterial coronariana, com isquemia documentada em mais de 95% dos casos, independente da completude da revascularização. Por outro lado, a ocorrência de infarto do miocárdio no seguimento e/ou pico de liberação de CK-MB no pós-operatório, associaram-se ao desenvolvimento de disfunção ventricular. O conjunto de dados indica que, nas circunstâncias definidas previamente, o uso da CEC não influencia a evolução da função sistólica do miocárdio.

As diferenças técnicas entre as cirurgias, sobretudo no que diz respeito à CEC como canulação, clampeamento aórtico, solução cardioplégica e os efeitos sistêmicos provocados pela resposta inflamatória ao circuito, resultaram em uma maior liberação de CK-MB no grupo CCEC. A liberação de biomarcadores de necrose miocárdica é frequente após a revascularização do miocárdio e a fisiopatologia subjacente a esse fenômeno é complexa e ainda não bem compreendida ⁽²⁰⁾. Geralmente, a injúria miocárdica pode ser decorrente de trauma cardíaco direto por manipulação cirúrgica, proteção miocárdica intraoperatória inadequada ou eventos microvasculares relacionados à reperfusão e induzidos pela geração

de espécies reativas de oxigênio, condições potencialmente reversíveis ⁽²¹⁾. No entanto, somente quando essa liberação de biomarcadores apresenta critérios de infarto do miocárdio, observamos comprometimento funcional.

Revisão sistemática ⁽²²⁾ que objetivou comparar a ocorrência de IAM nos primeiros 30 dias, não demonstrou benefício significativo de uma cirurgia em relação à outra, mesmo com uma maior taxa de revascularização incompleta na SCEC. Ainda nesse contexto, o maior ensaio clínico que comparou as técnicas com um total de 4.752 pacientes, estudo CORONARY ⁽²³⁾, não apresentou diferença na taxa de incidência de IAM intra-hospitalar. Quando avaliado o IAM no seguimento de longo prazo, ambas as referências também não encontraram diferenças estatísticas entre as técnicas. Da mesma forma, esse desfecho apresentou similaridade em ambos os grupos da nossa amostra a despeito das diferenças das revascularizações.

A dificuldade técnica em se alcançar a revascularização completa também esteve presente neste estudo, embora o plano cirúrgico tenha sido aplicado antes da randomização para balancear as amostras. Assim, os resultados mostraram maiores taxas de completude nos pacientes do grupo CCEC. Ressaltando-se que no estudo MASS III esse mesmo grupo apresentou maior tempo de intubação, sangramento mais significativo, maior tempo de internação na unidade de terapia intensiva sem, no entanto, acrescentar o risco de comprometimento da função ventricular ⁽²⁴⁾. Nessa análise, usou-se o enxerto da artéria mamária interna esquerda acima de 90% dos casos de ambas as técnicas, com incidências semelhantes de

revascularização adicional no seguimento. Esses dados ajudam a explicar o comportamento estável da função ventricular em ambos os grupos.

Estudos que compararam a evolução da função sistólica entre as duas técnicas cirúrgicas podem ser categorizados de acordo com o momento, o exame e o método de avaliação da FEVE. Assim, Sochon e colaboradores ⁽²⁵⁾ realizaram um estudo prospectivo no qual compararam 21 pacientes submetidos à CCEC e 20 à SCEC, que apresentavam função ventricular preservada, para avaliar a repercussão funcional no ventrículo esquerdo no intra-operatório por meio do ecocardiograma transesofágico. Não foi observada diferença na função ventricular esquerda entre os grupos. Por outro lado, Selvanayagam e colaboradores ⁽¹³⁾ compararam 30 pacientes submetidos a cirurgia com CEC e 29 sem CEC que apresentavam função ventricular inicial preservada, através da ressonância magnética com o intuito de avaliar o dano miocárdio ainda na internação. Após os procedimentos, houve uma queda média de 3% na FEVE na CCEC e aumento de 3% na SCEC, resultando em uma diferença absoluta de 6% entre elas com $P=0,03$. Em longo prazo e por meio do ECOTT, Diller e colaboradores ⁽²⁶⁾ avaliaram se a função miocárdica era afetada após 18 meses das cirurgias em pacientes com o exame pré-operatório normal. Utilizando o método do Doppler tissular para acessar a função sistólica de 32 pacientes, dos quais 9 foram submetidos à CCEC e 23 à SCEC, não foi observado deterioração da velocidade do pico sistólico e não houve diferença entre as técnicas ao final do estudo. Nosso estudo foi o único na bibliografia que reavaliou e comparou a função sistólica entre técnicas

cirúrgicas após 5 anos, tempo no qual aumenta-se a probabilidade de falência do enxerto relacionada ao tipo e à técnica de confecção das anastomoses ⁽²⁷⁾. Além disso, utilizamos o ECOTT, um exame diagnóstico acessível, reproduzível e inócuo ao paciente, para estimar a FEVE, um método de aferição da função sistólica validado do ponto de vista diagnóstico e prognóstico na prática clínica ⁽²⁸⁾. Em função disso, esperamos melhor aplicabilidade do conhecimento para a tomada de decisão entre a escolha do tipo de cirurgia.

Poucos estudos objetivaram avaliar a FEVE como desfecho primário em uma amostra de pacientes cirúrgicos. Garzillo e colaboradores ⁽¹⁴⁾ realizaram um estudo para reavaliar a função ventricular esquerda no final do seguimento de 422 pacientes com DAC e FEVE preservada submetidos ao tratamento clínico, percutâneo e cirúrgico. Após uma média de $10,3 \pm 1,4$ anos, o grupo cirurgia, no qual foi realizado com o auxílio da CEC, apresentou declínio médio de $9 \pm 18,7$. No mesmo sentido, Koene e colaboradores ⁽²⁹⁾ realizaram um estudo para reavaliar a função sistólica de 203 pacientes com função ventricular normal após uma mediana de 291 (IQR 147-478) dias da CCEC. Nesse período foi observado uma mediana de 3% de queda com grande variabilidade (IQR -33-15). Em nosso estudo, a evolução da FEVE na população geral foi semelhante aos estudos prévios. Em comum, nota-se a inclusão somente de pacientes com função sistólica preservada na randomização.

Diante do resultado da ausência de diferença, realizamos uma análise para avaliar a evolução da FEVE em diferentes subgrupos, a magnitude da

influência de variáveis basais para a ocorrência de disfunção ventricular e por fim, se haveria interação dessas variáveis na evolução da FEVE entre as técnicas. Com esse objetivo, a subanálise do estudo MASS II ⁽¹⁴⁾ realizou também uma análise multivariada que identificou que somente a ocorrência de IAM durante o seguimento associava-se à FEVE < 45%, independente do tratamento inicial. Ainda sobre a mesma população, os autores estudaram ⁽³⁰⁾ o efeito da isquemia na mudança da função ventricular ao longo do seguimento e observaram que a documentação de um teste ergométrico positivo não influenciava o declínio da FEVE. No presente estudo observamos que no subgrupo dos vitimados por IAM exclusivamente do grupo SCEC, os pacientes apresentaram um maior declínio da função sistólica, com valores estatisticamente significativos. Além disso, ainda no mesmo grupo, a maior redução também foi observada no subgrupo dos pacientes que apresentaram valores acima de 10 vezes o percentil 99 de liberação de CK-MB no pós-operatório. Dessa forma, essas evidências geram uma hipótese de maior fragilidade do grupo SCEC. Após análise multivariada da população geral, essas variáveis foram as únicas que permaneceram no modelo como preditores independente de FEVE ≤ 40%. A técnica cirúrgica e a revascularização incompleta não se associaram à disfunção ventricular.

Finalmente, a constatação do declínio da FEVE ao longo do tempo numa população de pacientes com DAC, embora seja uma evidência controversa na literatura ⁽³¹⁾, segue o paradigma da senescência celular. Uma vez que o cardiomiócito não se reproduz e, portanto, o tecido não

apresenta capacidade de regeneração. A função miocárdica torna-se sensível aos processos patológicos de necrose e apoptose da célula cardíaca, ao acúmulo de fibrose e gordura no interstício, ao depósito de cálcio e de lipofuscina nas miofibrilas, à degeneração basófila, à consequência da aterosclerose dos vasos intramiocárdicos e à hipertrofia ventricular esquerda resultante das sobrecargas de pressão e volume no decorrer do tempo ⁽³²⁾. Contudo, a despeito do comportamento descendente, a mediana da FEVE final permaneceu acima do limite inferior da normalidade, que denota uma evolução sem repercussões clínicas relevantes na população estudada.

Por último, nosso estudo trata-se de uma análise na qual incluímos pacientes que sobreviveram e repetiram o ecocardiograma ao final do seguimento, portanto, não dispomos da evolução da função ventricular dos pacientes que morreram. Contudo, para avaliar uma possível influência dessa perda, comparamos as variáveis basais entre aqueles que repetiram e que não repetiram o ECOTT ao final do período médio de 5,9 anos e não foi observado diferença estatística entre os grupos, com exceção da idade (Tabela 11).

Tabela 11 - Características basais demográficas, clínicas, laboratoriais, funcionais e angiográficas de acordo com os grupos com ECOTT e sem ECOTT

Características	Com ECOTT (n=225)	Sem ECOTT (n=83)	Valor de P
Demográficas			
Idade (anos)	59,5 (± 8,3)	62,1 (± 9,1)	0,01
Sexo masculino (%)	75,2	71,1	0,42
Clínicas			
IAM prévio (%)	45,8	45,8	0,99
HAS (%)	68,9	67,5	0,81
DM (%)	35,6	36,1	0,92
Tabagismo (%)	26,7	26,5	0,92
Angina estável (%)	89,8	91,6	0,63
Laboratoriais			
CT (mg/dL)	213,5 (± 47,9)	209,7 (± 30,5)	0,52
LDL (mg/dL)	133,5 (± 40,9)	132,3 (± 36,1)	0,80
HDL (mg/dL)	40,3 (± 9,8)	39,3 (± 8,6)	0,40
TG (mg/dL)	186,8 (± 116,1)	187 (± 88,9)	0,99
Glicemia (mg/dL)	116,7 (± 41,9)	119,4 (± 40,1)	0,61
Creatinina (mg/dL)	1 (0,9-1,2)	1 (0,9-1,2)	0,88
Funcionais			
Isquemia (%)	96,4	94	0,20
FEVE (%)	68 (60-70)	68 (60-70)	0,65
Angiográficas			
Triarterial (%)	82,2	73,5	0,09

CCEC, cirurgia com circulação extracorpórea; CT, colesterol total; DM, diabetes mellitus; ECOTT, ecocardiograma transtorácico; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HDL, *high density lipoprotein*; IAM, infarto agudo do miocárdio; LDL, *low density lipoprotein*; SCEC, cirurgia sem circulação extracorpórea, TG, triglicerídeos

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

A comparação da evolução da função ventricular entre as técnicas cirúrgicas não apresentou diferença estatística em seguimento de longo prazo. O pico de liberação pós-operatória de CK-MB e o IAM no seguimento foram os preditores independentes de disfunção ventricular nesta amostra.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2174-83.
2. Carrel A. VIII. On the experimental surgery of the thoracic aorta and heart. *Ann Surg*. 1910;52(1):83-95.
3. Murray G, Porcheron R, Hilario J, Roschlau W. Anastomosis of systemic artery to the coronary. *Can Med Assoc J*. 1954;71(6):594-7.
4. Vineberg A. Treatment of coronary artery insufficiency by implantation of the internal mammary artery into the left ventricular myocardium. *J Thorac Surg*. 1952;23(1):42-54.
5. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967;54(4):535-44.
6. Trapp WG, Bisarya R. Placement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator. *Ann Thorac Surg*. 1975;19:1-9.
7. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969;58(2):178-85.
8. Buffolo E, Lima RC, Salerno TA. Myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass: historical background and thirty-year experience. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3):III-VII.

-
9. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1198-204.
 10. Taggart DP. Biochemical assessment of myocardial injury after cardiac surgery: effects of a platelet activating factor antagonist, bilateral internal thoracic artery grafts, and coronary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(4):651-9.
 11. Alam M, Hedman A, Nordlander R, Samad B. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *Am Heart J.* 2003;146(3):520-6.
 12. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology.* 2001;94(6):1133-8.
 13. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation.* 2004;109(3):345-50.
 14. Garzillo CL, Hueb W, Gersh BJ, Lima EG, Rezende PC, Hueb AC, et al. Long-term analysis of left ventricular ejection fraction in patients with stable multivessel coronary disease undergoing medicine, angioplasty or surgery: 10-year follow-up of the MASS II trial. *Eur Heart J.* 2013;34(43):3370-7.
 15. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise,

arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*. 1979;59(3):421-30.

16. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Castro CC, Paulitsch FS, Oliveira SA, et al. A randomized comparative study of patients undergoing myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass surgery: The MASS III Trial. *Trials*. 2008;9:52.

17. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, Hueb AC, Soares PR, Favarato D, et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S48-52.

18. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):282-94.

19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.

20. Rastan, AJ, Bittner, HB, Gummert, JF, Walther, T, Schewick, CV, Girdauskas, E, & Mohr, FW. On-pump beating heart versus off-pump coronary artery bypass surgery - Evidence of pump-induced myocardial injury. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(6):1057-64.

21. De Hert S, Moerman A. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29(2):137-49.
22. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14; (3):CD007224.
23. Lamy A, Devereaux PJ, Yusuf S. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med.* 2017;376(9):894-5.
24. Hueb W, Rezende PC, Gersh BJ, Soares PR, Favarato D, Lima EG, Garzillo CL, Jatene FB, Ramires JAF, Filho RK. Ten-year follow-up of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass grafting: MASS III. *Angiology.* 2019;70(4):337-44.
25. Sochon K, Sockowicz B, Lewczuk A, Tycinska A, Juszczyk G, Sawicki R, Matlak K, Hirnle T. Effect of on-pump versus off-pump coronary bypass surgery on cardiac function assessed by intraoperative transesophageal echocardiography. *Adv Med Sci.* 2013;58(1):58-66.
26. Diller GP, Wasan BS, Kyriacou A, Patel N, Casula RP, Athanasiou T, Francis DP, Mayet J. Effect of coronary artery bypass surgery on myocardial function as assessed by tissue doppler echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(5):995-9.
27. Zhang B, Zhou J, Li H, Liu Z, Chen A, Zhao Q. Comparison of graft patency between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting: an updated meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(4):1335-41.
28. Marwick TH. Ejection fraction pros and cons. *JACC State-of-the-Art Review.* *J Am Coll.* 2018;72(19):2360-79.

-
29. Koene RJ, Kealhofer JV, Adabag S, Vakil K, Florea VG. Effect of coronary artery bypass graft surgery on left ventricular systolic function. *J Thorac Dis.* 2017;9(2):262-70.
30. Garzillo CL, Hueb W, Gersh B, Rezende PC, Lima EG, Favarato D, Ramires JAF, Kalil Filho R. Association between stress testing-induced myocardial ischemia and clinical events in patients with multivessel coronary artery disease. *JAMA Intern Med.* 2019;179(10):1345-51.
31. Gude NA, Broughton KM, Firouzi F, Sussman MA. Cardiac ageing: extrinsic and intrinsic factors in cellular renewal and senescence. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):523-42
32. Décourt LV, de Assis RV, Pileggi F. Alterações estruturais no coração do idoso. *Arq Bras Cardiol.* 1988;51(1):7-22.