



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Renato Kaufman

**“Avaliação da sobrevida de pacientes adultos submetidos a
revascularização miocárdica utilizando a técnica de ligação probabilística
de bases de dados”**

Rio de Janeiro

2017

Renato Kaufman

“Avaliação da sobrevida de pacientes adultos submetidos a revascularização miocárdica utilizando a técnica de ligação probabilística de bases de dados”

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier

Coorientador: Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

K21 Kaufman, Renato

Avaliação da sobrevida de pacientes adultos submetidos a revascularização miocárdica utilizando a técnica de ligação probabilística de bases de dados / Renato Kaufman – 2017.
49f.

Orientadora: Marcia Bueno Castier
Coorientador: Vitor Manuel Pereira Azevedo

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Doenças coronarianas. 2. Revascularização do miocárdio. I. Castier, Marcia Bueno. II. Azevedo, Vitor Manuel Pereira. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.132.2

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Renato Kaufman

**“Avaliação da sobrevida de pacientes adultos submetidos a revascularização miocárdica
utilizando a técnica de ligação probabilística de bases de dados”**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 13 de Junho de 2017.

Banca Examinadora: _____

Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier (Orientadora)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Alfredo De Souza Bomfim

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Salvador Manoel Serra

Instituto Estadual Aloysio de Castro

Prof.^a Dra Lilian Soares da Costa

Instituto Estadual Aloysio de Castro

Prof. Dr. Ricardo Bedirian

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese aos meus avós Annita e David Kaufman, como parte do agradecimento por todos os ensinamentos dados durante uma vida. A imortalidade é feita a partir do legado que se constrói e eles estarão sempre vivos enquanto eu viver.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu pai Roberto Kaufman, por toda a ajuda e apoio durante minha formação tanto humana como profissional.

A Liora, minha companheira de vida, pelo carinho, compreensão e pelo apoio incondicional, principalmente nos momentos mais difíceis.

Aos meus orientadores Profa Dra Marcia Bueno Castier e Prof Dr Vitor Manuel Pereira Azevedo, pela atenção e paciência dispensada.

Aos meus professores, pois sem eles não estaria aqui.

Aos meus amigos, por me ensinarem a cada dia o verdadeiro significado da palavra amizade.

Practice isn't the thing you do when you're good. It's the thing you do that makes you good.

Malcolm Gladwell

RESUMO

KAUFMAN, Renato. **Avaliação da sobrevida de pacientes adultos submetidos a revascularização miocárdica utilizando a técnica de ligação probabilística de bases de dados.** 2017. 49f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

A revascularização miocárdica é o procedimento terapêutico cardiológico mais realizado no mundo. Ainda carecem dados nacionais em relação à mortalidade no curto e médio prazo após procedimentos de revascularização miocárdica pelo Sistema Único de Saúde(SUS). Foi realizada coorte retrospectiva de todos os pacientes hospitalizados submetidos aos procedimentos relacionados ao tratamento da doença arterial coronariana pelo SUS e inseridos no Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do período de 01 de Janeiro de 2001 a 30 de Novembro de 2007. Para avaliar os preditores de sobrevida dos pacientes foi usado o modelo de Cox com o cálculo da razão de risco (RR), além do intervalo de confiança de 95% (IC95%). Foram analisados 261.095 pacientes submetidos a 303.945 procedimentos de revascularização, 64,93% eram do sexo masculino com a média de idade de 61,67±10,77 anos. Da coorte total, 39,33% dos pacientes foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica e a taxa de mortalidade global foi de 14,9%, sendo que a mortalidade em 30 dias foi de 5,2%. Os pacientes submetidos à cirurgia apresentaram taxa mais elevada de mortalidade de 30 dias em comparação aos pacientes em tratamento percutâneo (7,83% versus 3,49% - p<0,0001) e as mulheres apresentaram maior mortalidade em 30 dias em comparação aos homens (6,22% versus 4,64% - p<0,0001). Os pacientes sobreviventes tinham média de idade menor do que os que faleceram (61,38±10,7 versus 66,82±10,5 - p<0,0001). Na análise multivariada da sobrevida, o sexo feminino (RR=1,0224, IC95%=1,0015 a 1,0438 – p=0,035), a idade(a cada ano de acréscimo) (RR=1,0461, IC95%=1,0450 a 1,0471 - p<0,0001) e a realização de procedimento cirúrgico de revascularização (RR=1,4136, IC95%=1,3857 a 1,4421 - p<0,0001) foram significativos. Em uma análise de vida real, evidenciamos que a idade e o sexo feminino foram preditores de óbito em 30 dias e da sobrevida geral. Em relação a modalidade do procedimento, os pacientes submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica apresentaram maior mortalidade em 30 dias e menor sobrevida geral comparativamente com os submetidos ao tratamento percutâneo.

Palavras-chave: Doença das coronárias. Revascularização miocárdica. Angioplastia.

Mortalidade.

ABSTRACT

KAUFMAN, Renato. *Survival analysis of adult patients submitted to myocardial revascularization using the technique of probabilistic connection of databases*. 2017. 49f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Myocardial revascularization is the most performed cardiologic procedure in the world. National data on mortality in the short and medium term after myocardial revascularization procedures by the Unified Health System (SUS) are still scarce. A retrospective cohort study was performed of all hospitalized patients submitted to procedures related to the treatment of coronary artery disease by SUS and inserted in the Hospital Information System (SIH) from January 1, 2001 to November 30, 2007. To evaluate the survival predictors of the patients were used the Cox model with the risk ratio (RR) calculation, in addition to the 95% confidence interval (95% CI). A total of 261,095 patients were submitted to 303,945 revascularization procedures, 64.93% were males with a mean age of 61.67 ± 10.77 years. Of the total cohort, 39.33% of the patients underwent myocardial revascularization surgery and the overall mortality rate was 14.9%, and the 30-day mortality rate was 5.2%. Patients submitted to surgery had a 30-day higher mortality rate compared to patients undergoing percutaneous treatment (7.83% versus 3.49% - $p < 0.0001$) and women presented higher mortality in 30 days compared to men (6.22% vs. 4.64% - $p < 0.0001$). Surviving patients had a mean age lower than those who died (61.38 ± 10.7 versus 66.82 ± 10.5 - $p < 0.0001$). In the multivariate analysis of survival, the female sex (RR = 1.0224, 95% CI = 1.0015 to 1.0438 - $p = 0.035$), age (at each year of addition) (RR = 1.0461, 95% = 1.0450 to 1.0471 - $p < 0.0001$) and the surgical procedure of revascularization (RR = 1.4136, 95% CI = 1.3857 to 1.4421 - $p < 0.0001$) were significant. In a real-life analysis, we showed that age and female were predictors of death within 30 days and overall survival. Regarding the modality of the procedure, patients submitted to surgical myocardial revascularization had a higher mortality in 30 days and a lower overall survival compared to those submitted to percutaneous treatment.

Keywords : Coronary disease. Myocardial Revascularization. Angioplasty. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Distribuição por procedimento.....	21
Gráfico 2 – Distribuição dos procedimentos por região.....	22
Gráfico 3 – Mortalidade por tipo de procedimento em 30 dias.....	23
Gráfico 4 – Mortalidade por gênero em 30 dias.....	23
Tabela 1 – Análise multivariada da sobrevida.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
APROACH	Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease
CAC	Coronary artery calcification . calcificação da artéria coronariana
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CEC	Circulação extracorpórea
CID	Classificação Internacional de doenças
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DIC	Doença isquêmica crônica
ECSS	European Coronary Surgery Study Group
FAST-MI	French registry on acute ST-elevation myocardial infarction
FFR	Reserva de fração de fluxo
HR	Hazard ratio
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC 95%	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
MASS	Medicine, Angioplasty, or Surgery Study
NY	
Registry	New York registry
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PIB	Produto interno bruto
RAVEL	Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions
RR	Razão de risco
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry
SIH	Sistema de Informação hospitalar
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
SYNTAX	Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery
VA	The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	OBJETIVOS	17
1.1	Geral	17
1.2	Específicos	17
2	MÉTODOS	18
3	RESULTADOS	21
4	DISCUSSÃO	26
	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

INTRODUÇÃO

As intervenções coronarianas são os principais procedimentos, cirúrgicos ou percutâneos, na cardiologia. Desde 1978 quando Gruntzig fez a primeira angioplastia coronariana percutânea, o procedimento tem evoluído desde as vias de acesso com menores índices de complicação até aos *stents* bioabsorvíveis.¹⁻⁴

Porém, mesmo com todas essas evoluções, o tratamento cirúrgico da doença coronariana com a realização de anastomoses arteriais ou venosas ainda é preferencial em alguns subgrupos de pacientes, principalmente nos multivasculares, nos diabéticos e nos portadores de lesões coronarianas complexas.^{3,5-9}

O tratamento medicamentoso da doença coronariana vem evoluindo nas últimas décadas. No contexto da doença coronariana aguda, a introdução da dupla antiagregação plaquetária com o clopidogrel, e recentemente com os novos antiagregantes como o prasugrel e o ticagrelor, o uso de estatinas, assim como da anticoagulação com heparina e heparina de baixo peso molecular são as mudanças mais marcantes nesse cenário que impactam satisfatoriamente na mudança de mortalidade e de novos eventos isquêmicos.¹⁰⁻¹³

Em relação à doença arterial coronariana crônica, os benefícios vêm se mostrando mais em relação à diminuição de eventos isquêmicos agudos e episódios de angina, principalmente com os estudos com altas doses de estatina e com bloqueadores dos canais If que levam a uma diminuição na resposta cronotrópica do paciente.^{3,13-15}

A presença da aterosclerose possui valor prognóstico comparativamente aos pacientes que não a possuem, porém o principal divisor de águas para o tratamento da doença arterial coronariana é a presença de isquemia miocárdica.¹⁶⁻¹⁸

A isquemia miocárdica é preditora independente de sobrevida livre de eventos, seja clinicamente manifestada ou silenciosa, e é a principal motivadora para a indicação de procedimentos de revascularização coronariana, seja percutânea ou cirúrgica.^{3,16-18}

Atualmente, a isquemia miocárdica pode ser identificada através de métodos de imagem que podem quantificar a área isquêmica assim como localizar a área de miocárdio em risco para a realização de uma revascularização completa funcional.^{3,18}

A isquemia miocárdica pode ser diagnosticada através de alterações eletrocardiográficas esforço-induzidas pelo teste ergométrico, avaliações diretas da perfusão coronariana com a cintilografia miocárdica ou a ressonância magnética, assim como na avaliação de alteração da contração miocárdica com o aumento da frequência cardíaca com o ecocardiograma de estresse.^{3,18}

Recentemente tem sido bastante estudada a avaliação invasiva da redução do fluxo coronariano através da alteração da medida da reserva de fluxo fracionada (FFR). A avaliação da reserva de fluxo é realizada através da avaliação do fluxo distal à lesão coronariana a ser avaliada e comparada com o fluxo na aorta após a infusão de um vasodilatador. O corte atualmente definido é um $FFR < 0,80$, para ser considerado isquêmico.^{3,18,19}

A grande limitação do FFR é pelo fato de ser um exame que avalia a isquemia miocárdica induzida por medicação, sem fazer a avaliação funcional do paciente e sem avaliar a capacidade da inibição da isquemia pelas medicações anti-isquêmicas.^{3,19}

Diversos trabalhos foram publicados nas últimas décadas comparando as diferentes modalidades de tratamento, incluindo o tratamento clínico, em diversos cenários clínicos.^{3,5-7,19-25}

Os trabalhos foram publicados nas duas últimas décadas, então apresentam variações temporais relacionadas com a cointervenção principalmente com a taxa de utilização de

antiplaquetários e estatinas, a qual vem aumentando consideravelmente nos últimos anos.^{5,15,21,24}

O tratamento clínico é tido como a pedra angular da doença coronariana, a supressão da isquemia via medicações é fundamental para um melhor prognóstico do paciente, assim como a diminuição da agregação plaquetária e do controle dos fatores de risco cardiovasculares.^{3,17,23}

Porém, existem casos aonde o tratamento clínico não é o suficiente para o controle da isquemia miocárdica, nesses casos lança-se mão da revascularização miocárdica que pode ser realizada de duas maneiras, percutaneamente ou cirurgicamente.^{3,18,23}

A revascularização percutânea, que vem evoluindo nas últimas décadas, tem como principais benefícios ser um procedimento menos cruento que a revascularização cirúrgica, pois ela tem um tempo de recuperação mais rápido e consegue reestabelecer o fluxo coronariano de maneira satisfatória na maioria dos casos. Entretanto, o que pesa principalmente são as complicações dos *stents*, podendo ser a trombose e a reestenose, complicações que são responsáveis pela taxa elevada de novos procedimentos em pacientes submetidos à angioplastia.^{3,18,20,23,26}

Já o tratamento cirúrgico apresenta uma taxa de morbidade e mortalidade no curto prazo maior que o tratamento percutâneo, embora propicie a possibilidade de tratar mais lesões e vasos, comparativamente ao tratamento percutâneo.^{3,18,21}

Comparativamente, a cirurgia sempre apresentou melhores índices de revascularização completa, sobrevida livre de eventos e principalmente uma menor taxa de reintervenção, seja ela cirúrgica ou percutânea, apresentando como contrapartida um maior tempo de internação para o procedimento e um risco de eventos maior, principalmente na fase pós-operatória precoce.^{3,18,20,25}

Apesar desse revés, o tratamento cirúrgico ainda é o preferencial em determinados tipos de anatomia coronariana assim como em subgrupos de maior risco cardiovascular.^{3,5,6-9,25}

Em relação à mortalidade, a grande maioria dos estudos não evidencia diferenças entre o tratamento clínico, percutâneo e cirúrgico, principalmente em pacientes com função ventricular preservada e recentemente também não demonstrou benefício de mortalidade em pacientes com disfunção ventricular esquerda.^{3,19,21,24,25,27}

A grande limitação que temos da transferência dos dados dos grandes trabalhos para a vida real é que neles os procedimentos geralmente são realizados por cirurgiões mais experientes, em hospitais com aparelhagem moderna e os pacientes selecionados são aqueles que apresentam menor risco inicial, além do que geralmente recebem a medicação, fato que melhora a otimização terapêutica.^{18,23,24}

Sabe-se que a incidência de falência de enxerto, assim como de infecções pós-operatórias nos diferentes centros estão intimamente relacionadas à capacidade técnica e à experiência da equipe médica.²⁸⁻³⁰

Como dito previamente, os procedimentos de revascularização evoluíram muito nos últimos anos. Associado a essa evolução, a preferência pelo método percutâneo, principalmente pelo fato dos pacientes apresentarem menor morbidade no curto prazo, levou à diminuição dos procedimentos de revascularização cirúrgica.^{3,18, 31,32}

Com o advento dos *stents* farmacológicos, seu uso aumentou em até 90% após sua liberação, sendo o tipo de prótese endovascular mais utilizada em procedimentos de revascularização coronariana, principalmente pelo fato do índice de reestenose e novas revascularizações de vasos alvo serem menores que com o uso dos *stents* convencionais.^{18,33-}

Associado à menor incidência de reestenose, o uso dos *stents* farmacológicos é associado ao maior risco de trombose de *stent*, que ao contrário da reestenose que na maioria das vezes apresenta um prognóstico mais benigno, a trombose de *stent* apresenta um quadro clínico mais devastador se apresentando clinicamente como um infarto agudo do miocárdio (IAM) com disfunção ventricular esquerda. A trombose é intimamente ligada à suspensão precoce da dupla antiagregação plaquetária.^{3,18,36}

Fisiopatologicamente, a trombose ocorre devido à exposição da haste metálica às plaquetas não adequadamente inibidas com a formação de trombo o que gera oclusão do vaso. É mais comum nos *stents* farmacológicos porque o fármaco que recobre o *stent* tem papel antiproliferativo, levando ao retardo na epitelização do *stent*, e com isso deixando a haste exposta por mais tempo.^{18,37,38}

Com o aumento da utilização das revascularizações percutâneas com *stents* farmacológicos respaldado pelas publicações de novos trabalhos aonde era avaliada a não inferioridade da revascularização percutânea frente à cirúrgica, o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos ao implante percutâneo de *stent* mudou, sendo estes pacientes mais complexos anatomicamente e com mais comorbidades, conseqüentemente evoluindo com aumento da mortalidade.^{3,5,20,38,39}

Principalmente pelo fato dos *stents* farmacológicos terem seus benefícios mais pronunciados em diabéticos pela taxa de redução de reestenose, essa população tem sido cada vez mais contemplada com a revascularização percutânea do que com a cirúrgica, mesmo quando apresentam lesões multivasculares.^{23,39,40}

1 OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a mortalidade cirúrgica em 30 dias e a sobrevida dos pacientes submetidos aos procedimentos de revascularização miocárdicos pagos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2001 e 2007 através da integração do Sistema de Informação hospitalar (SIH) e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

Objetivos específicos

- 1) Descrever a sobrevida destes pacientes estratificados pelo sexo, pela distribuição geográfica regional, pelo tipo de procedimento de revascularização realizado e pelo diagnóstico principal dos pacientes.
- 2) Estudar a distribuição geográfica e o papel dos fatores demográficos que se associam ao pior prognóstico nesses pacientes.

2 MÉTODOS

Esta é uma coorte retrospectiva de todos os pacientes hospitalizados submetidos aos procedimentos relacionados ao tratamento da doença arterial coronariana pelo SUS e inseridos no SIH e compreende o período de 01 de Janeiro de 2001 a 30 de Novembro de 2007. Os pacientes foram observados até 31 de Dezembro de 2007 para garantirmos pelo menos 30 dias de observação.

No Brasil, os procedimentos médicos são reembolsados pelo Ministério da Saúde, sua informação é codificada usando a Classificação Internacional de doenças (CID) e processada através do SIH desde 1979 ⁴¹. O sistema não inclui procedimentos médicos pagos por planos de saúde privados ou aqueles pagos por recursos próprios dos pacientes. O SIM foi estabelecido em 1975. Os dados de mortalidade são considerados confiáveis de um ponto de vista qualitativo e tão acurados como em outros países que utilizam os mesmos métodos ⁴². Algumas das vantagens em utilizar essas bases de dados administrativas é sua ampla cobertura, baixo custo e flexibilidade em vários tipos de estudos. A desvantagem é a limitação de dados clínicos e a impossibilidade de recheçar as informações colhidas nos prontuários médicos de origem ⁴³.

Apesar do tamanho e da cobertura do SIH e do SIM mencionado acima, eles são bases de dados independentes e não tem nenhum campo que identifica e liga os pacientes entre si. Essa característica também é vista em países como Canadá e Inglaterra e é devido às políticas de privacidade.

Considerando a falta de uma chave primária de ligação entre essas bases de dados foi usada a técnica de ligação probabilística que consiste no uso de uma ferramenta estatística que avalia uma série de variáveis com uma alta probabilidade de identificar o mesmo paciente e com uma baixa taxa de perda de classificação. A estratégia utilizada foi a de um passo e com o emprego do código fonético “Soundex” do primeiro e do último nome do paciente,

associado ao gênero ⁴⁴. A comparação entre os campos foi realizada através do nome completo e da data de nascimento. A revisão por pares é baseada em critérios previamente estabelecidos por um trabalho piloto do nosso grupo cuja acurácia do método para os procedimentos do SUS foi estabelecida e cuja sensibilidade foi de 90,6% e especificidade de 100% ⁴⁵. Para fazer a ligação probabilística foi utilizado o programa computacional livre RecLink versão 3.⁴⁴

Na análise descritiva, usamos a média e o desvio-padrão ou a mediana e os interquartis para as variáveis contínuas, dependendo de sua distribuição ser ou não normal. As variáveis categóricas foram descritas por números absolutos e sua frequência relativa. Para a comparação das variáveis dicotômicas foi usado o teste T de Student quando a distribuição normal foi observada e o teste de Mann-Whitney, caso não estivesse presente. Para as variáveis contínuas com mais de dois grupos foi utilizada a análise de variância (ANOVA) em caso de distribuição normal ou o teste de Kruskal-Wallis, caso contrário. O qui-quadrado foi usado para comparar as variáveis categóricas.

Para estudar a mortalidade intra-hospitalar foi usada a regressão logística univariada e multivariada e calculada a razão de chance (RC) com os intervalos de confiança de 95% (IC95%). As análises multivariadas foram realizadas de maneira passo a passo à frente (“forward stepwise fashion”).

Para a análise de sobrevida, o desfecho foi tempo até o óbito, com a informação adicional da data da morte e sua associação com a hospitalização. Pacientes que não tiveram óbito ou a causa da morte relacionada com o procedimento índice (exemplo, causa externa) foram censurados. Pacientes censurados contribuíram com o seguimento até a data final do trabalho (31/12/2007). Não há perda de seguimento assumindo que há uma cobertura universal do SIM. Foram desconsiderados os pacientes falecidos no exterior, pois este número

é inexpressivo. O tempo de análise inicial foi a data da primeira hospitalização para a intervenção coronariana.

A função de sobrevida foi calculada pelo estimador não paramétrico de Kaplan-Meier. As curvas foram estimadas após estratificação de acordo com as covariáveis selecionadas para a possível significância prognóstica ⁴⁶. O teste de *log-rank* foi usado para comparar a sobrevida em relação às possíveis covariáveis categóricas ⁴⁷.

Para avaliar os fatores prognósticos à sobrevida foi usado o modelo de Cox e o cálculo da razão de risco (RR) e do intervalo de confiança de 95% (IC95%) ⁴⁷. A RR de cada procedimento coronariano foi calculada pela referência da categoria de menor risco. A presunção proporcional do risco foi verificada pela análise de Schoenfeld. As análises foram realizadas usando a versão 14 do programa estatístico STATA. Todos os testes foram bicaudais com 0,05 como nível de significância estatística.

O autor e seus orientadores tiveram acesso completo a todos os dados e assumem responsabilidade por sua integridade. Todos leram e concordaram com o manuscrito e os dados de privacidade foram garantidos através da política do Ministério da Saúde. O projeto da Tese foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais com o número 0084.0.203.000-09. Devido a ser uma análise retrospectiva de uma base nacional o uso do termo livre de consentimento esclarecido foi liberado pelo CEP. O autor e seus orientadores afirmam que o estudo compreende todas as determinações da declaração de Helsinki.

3 RESULTADOS

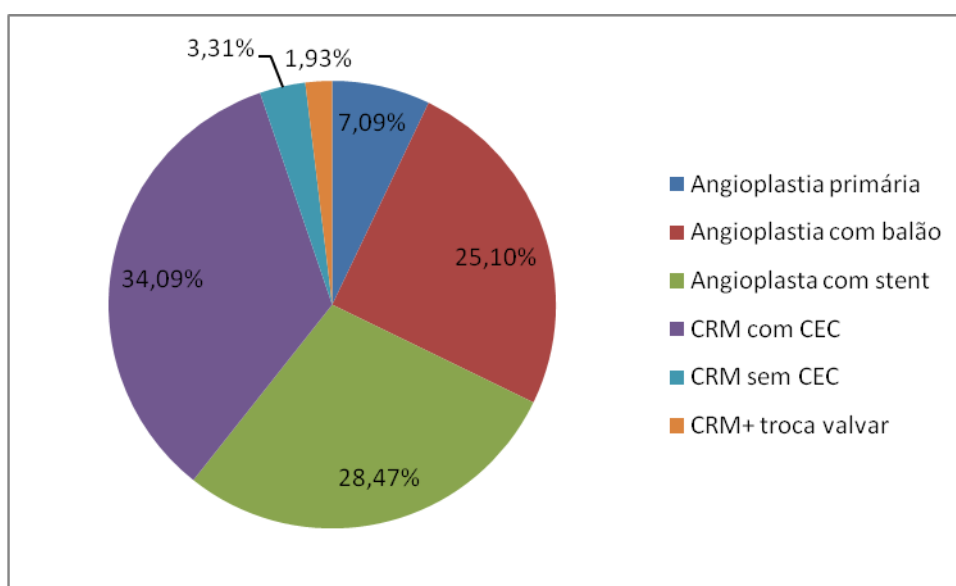
Foram analisados 261.095 pacientes submetidos a 303.945 procedimentos de revascularização, do período de 01 de Janeiro de 2001 a 30 de Novembro de 2007, sendo que destes pacientes 64,93% eram do sexo masculino. A média de idade foi de $61,67 \pm 10,77$ anos.

A maioria dos pacientes (85,90%) realizou apenas um procedimento no período estudado, porém 11,20% necessitaram de dois procedimentos, 2,14% precisaram três procedimentos e 0,76% exigiram mais de três procedimentos.

De todos os procedimentos, 39,33% dos pacientes foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, sendo 34,09% com circulação extra-corporea(CEC), 3,31% sem e 1,93% revascularização miocárdica combinada com troca valvar.

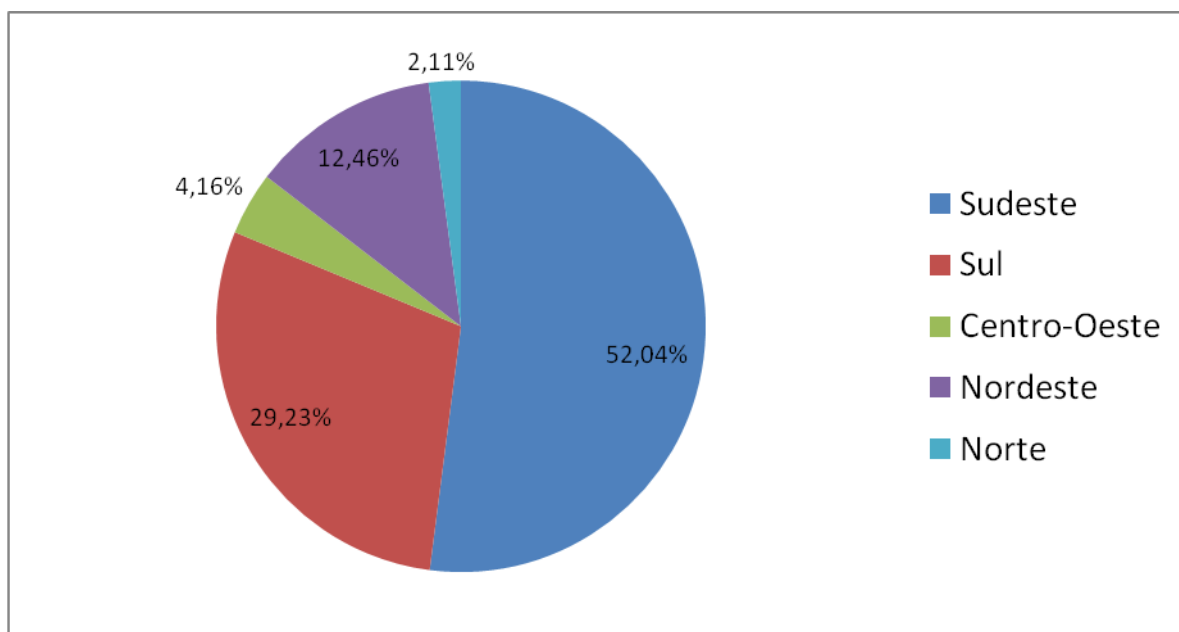
Os procedimentos percutâneos corresponderam 60,67%, sendo que 28,47% dos pacientes foram submetidos ao implante de *stent*, enquanto 25,11% com angioplastia por balão e 7,09% angioplastia primária.

Gráfico 1- Distribuição por procedimento



A região que mais realizou procedimentos foi a região Sudeste com 52,04%, seguida da região Sul com 29,23%, e depois Nordeste, Centro-Oeste e Norte com 12,46%, 4,16% e 2,11%, respectivamente.

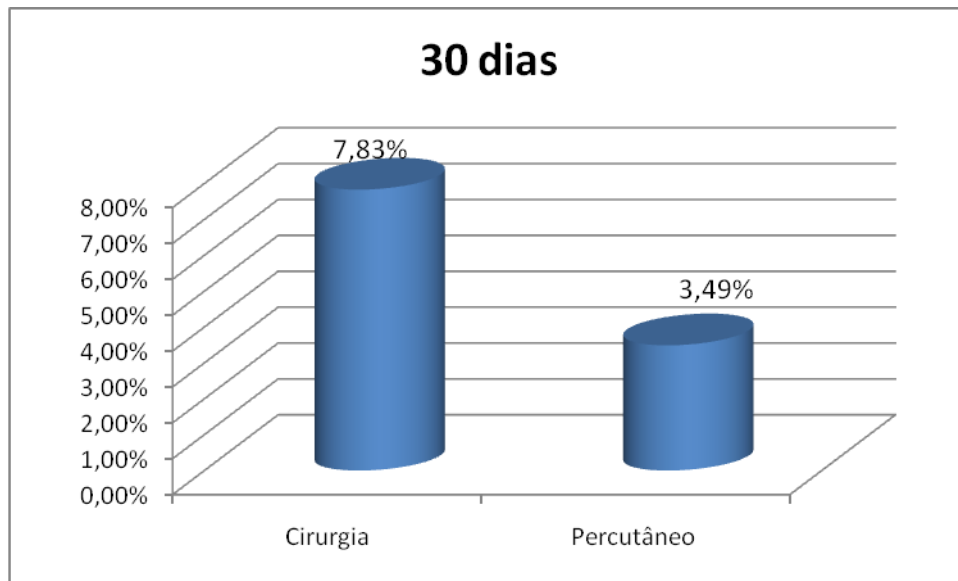
Gráfico 2- Distribuição dos procedimentos por região



O diagnóstico principal informado na AIH foi de angina instável em 60,67%, seguido de doença isquêmica crônica (DIC) em 16,71%, infarto agudo do miocárdio em 15,05% e angina estável em 7,57%.

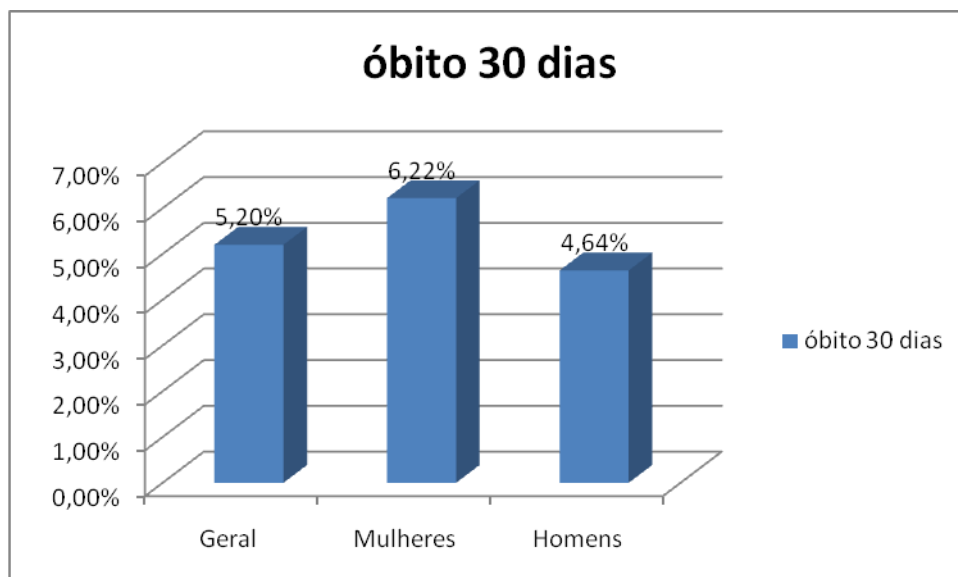
A taxa de mortalidade global foi de 14,9%, sendo que a mortalidade em 30 dias foi de 5,2%. Os pacientes submetidos à revascularização cirúrgica apresentaram taxa mais elevada de mortalidade de 30 dias em comparação aos em tratamento percutâneo (7,83% versus 3,49% - $p < 0,0001$).

Gráfico 3- Mortalidade por tipo de procedimento em 30 dias



As mulheres apresentaram maior mortalidade em 30 dias em comparação aos homens (6,22% versus 4,64% - $p < 0,0001$). Os pacientes sobreviventes tinham média de idade menor do que os que faleceram ($61,38 \pm 10,7$ versus $66,82 \pm 10,5$ - $p < 0,0001$).

Gráfico 4- Mortalidade por gênero em 30 dias



As taxas de mortalidade variaram conforme a região onde foi realizado o procedimento, a região Centro-Oeste apresentou a maior taxa de mortalidade em 30 dias

(7,6%), seguida da região Sul (5,84%), Norte (5,46%), Nordeste (5,21%) e Sudeste (4,63%) ($p < 0,0001$).

Na análise univariada das razões de chance de óbito em 30 dias considerando o procedimento, nós observamos que o sexo feminino apresentou acréscimo de chance (RC=1,3669, IC95%=1,3225 a 1,4127 - $p < 0,0001$), assim como a idade (RC=1,0484, IC95%=1,0468 a 1,0501 - $p < 0,0001$) por cada ano a mais e a cirurgia de revascularização miocárdica (RC=2,5360, IC95%=2,4536 a 2,6211 - $p < 0,0001$). Se considerarmos apenas a revascularização miocárdica cirúrgica, a associação da correção valvar à revascularização aumenta as chances de óbito em 30 dias (RC=2,9968, IC95%=2,7894 a 3,2196 - $p < 0,0001$).

Quando fizemos a avaliação pela análise multivariada evidenciamos que o sexo feminino (RC=1,2632, IC95%=1,2215 a 1,3063 - $p < 0,0001$), a idade (RC=1,0499, IC95%=1,0481 a 1,0516 - $p < 0,0001$) e o procedimento cirúrgico de revascularização miocárdica (RC=2,6248, IC95%=2,5388 a 2,7138 - $p < 0,0001$) permaneceram como preditores independentes de mortalidade em 30 dias.

Na análise univariada da sobrevida, nós observamos um aumento de risco no sexo feminino (RR=1,1222, IC95%=1,0994 a 1,1455 - $p < 0,0001$), a cada ano a mais na idade (RR=1,0452, IC95%=1,0442 a 1,0462 - $p < 0,0001$) e a realização de procedimento cirúrgico de revascularização (RR=1,3820, IC95%=1,3548 a 1,4098 - $p < 0,0001$).

Na análise multivariada da sobrevida, os três componentes permaneceram significativos, o sexo feminino (RR=1,0220, IC95%=1,0011 a 1,0433 - $p = 0,039$), a cada ano a mais na idade (RR=1,0459, IC95%=1,0449 a 1,0470 - $p < 0,0001$) e a realização de procedimento cirúrgico de revascularização (RR=1,4089, IC95%=1,3811 a 1,4372 - $p < 0,0001$).

Na análise multivariada da sobrevida estratificada pela região da residência, os três componentes permaneceram significativos, o sexo feminino (RR=1,0224, IC95%=1,0015 a

1,0438 – p=0,035), a cada ano a mais na idade (RR=1,0461, IC95%=1,0450 a 1,0471 - p<0,0001) e a realização de procedimento cirúrgico de revascularização (RR=1,4136, IC95%=1,3857 a 1,4421 - p<0,0001).

Tabela 1- Análise multivariada da sobrevida

	RR	IC 95%	P
Sexo feminino	1,0220	1,0011 a 1,0433	0,039
Idade	1,0459	1,0449 a 1,0470	<0,0001
Cirurgia	1,4089	1,3811 a 1,4372	<0,0001

4 DISCUSSÃO

A revascularização miocárdica, seja percutânea ou cirúrgica, é o procedimento mais realizado dentro da cardiologia. Principalmente pela elevada prevalência da doença coronariana.^{3, 23}

Desde que foi introduzida, a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com enxertos vasculares efetuando um “desvio” do fluxo evoluiu com resultados cada vez melhores em relação à mortalidade e à morbidade pós-operatórias. A introdução dos enxertos arteriais, principalmente a mamária interna esquerda, levou à melhora da sobrevida dos pacientes e da patência de enxerto.^{3,48}

Assim como a revascularização percutânea evoluiu desde o final da década de 70 até os dias de hoje, com o desenvolvimento de novas vias de acesso que possibilitaram uma recuperação mais rápida pós-angioplastia e menores índices de complicações, assim como com novos dispositivos que reduziram de maneira considerável os índices de complicações per e pós-procedimentos.^{3,18,33,34,39,49}

O tratamento cirúrgico da doença arterial coronariana é o preferencial em pacientes multivasculares, com lesões complexas e principalmente quando existe acometimento de tronco da coronária esquerda ou da porção proximal da descendente anterior.^{3, 18}

Os principais benefícios em relação ao tratamento cirúrgico são o menor índice de reintervenção, a maior sobrevida livre de angina e maiores taxas de revascularização completa. Em análise de 5 anos do MASS-II, a incidência de sobrevida livre de angina no grupo do tratamento clínico foi de 54,8% em comparação com 74,2% do grupo do tratamento cirúrgico.^{3,18,21,23}

Três ensaios clínicos randomizados auxiliaram na definição dos grupos de pacientes que se beneficiam da cirurgia de revascularização miocárdica, ECSS, CASS e VA.⁶⁻⁹ Dado fundamental é que estes trabalhos foram feitos antes do uso rotineiro da artéria mamária

interna, enxerto que apresenta taxas de patência de até 95% em 10 anos. O registro CASS demonstrou que os pacientes revascularizados com a artéria mamária interna apresentaram mortalidade 27% menor do que os que foram revascularizados exclusivamente com os enxertos venosos.⁶⁻⁹

O estudo ECSS avaliou 768 homens com idade inferior a 65 anos demonstrando uma melhora da sobrevida frente ao tratamento clínico, sendo a melhora evidenciada principalmente nos pacientes com lesão proximal da artéria descendente anterior. O estudo CASS randomizou 780 pacientes de até 65 anos entre cirurgia de revascularização ou tratamento clínico. O subgrupo de pacientes trivasculares com disfunção do ventrículo esquerdo apresentou uma melhora da sobrevida, e quando avaliado o acompanhamento a longo prazo foi evidenciado um impacto favorável na sobrevida dos pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda ou equivalente de tronco (lesão proximal grave da descendente anterior e da circunflexa).⁶

O estudo VA demonstrou não haver diferença significativa entre os grupos do tratamento clínico e cirúrgico em acompanhamento médio de onze anos. Porém em análise de subgrupos, alguns pacientes apresentaram aumento de sobrevida com a revascularização miocárdica sendo os trivasculares com disfunção sistólica e os pacientes que apresentaram 2 critérios de alto risco (depressão do segmento ST em repouso, história de hipertensão arterial ou história de infarto do miocárdio).⁷

Em uma meta-análise dos 2649 pacientes incluídos nos estudos descritos acima e em quatro estudos menores foi visto que a cirurgia de revascularização miocárdica apresentou uma redução significativa da mortalidade em 5, 7 e 10 anos quando comparada ao tratamento clínico. Sendo que a diminuição ocorreu principalmente nos pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda e trivasculares, com uma redução de 29% de mortalidade em 10 anos. De um âmbito mais geral, esses estudos defendem que os pacientes com lesão de tronco de

coronária esquerda, anatomia de alto risco, disfunção sistólica de ventrículo esquerdo e critérios de alto risco se beneficiam do tratamento cirúrgico frente ao tratamento clínico.⁹

Cabe ressaltar que os trabalhos acima foram feitos nas décadas de 70 e 80 quando o tratamento clínico da doença coronariana e da insuficiência cardíaca era escasso em comparação aos dias de hoje, com doses inferiores de ácido acetilsalicílico, betabloqueadores e estatinas.^{6-9,24,35,41,49}

As características epidemiológicas dos pacientes submetidos à revascularização miocárdica já estão em modificação desde a década de 90 quando se percebe que a média de idade aumentou, assim como mais mulheres foram submetidas ao procedimento cirúrgico além de um maior número de hipertensos e pacientes com disfunção ventricular sintomática.^{31,38,50,51}

Com a difusão do método, a revascularização percutânea se tornou o método mais comum de revascularização miocárdica. Principalmente por ser um procedimento de mais rápida execução, com tempo mais curto de internação hospitalar e recuperação das atividades cotidianas, o tratamento percutâneo desde a década de 2000 vem suplantando em número o tratamento de revascularização cirúrgica.³²

Contribui para esse aumento expressivo do número de procedimentos percutâneos, uma menor necessidade estrutural hospitalar em comparação à cirurgia de revascularização miocárdica, uma possibilidade de mais revascularizações percutâneas em um espaço de tempo e uma morbidade a curto prazo menores.^{3,18,21,38}

A angioplastia com *stent* demonstrou uma redução nas taxas de reestenose do vaso tratado em comparação à angioplastia com balão, com taxas caindo de 40% para 20% na população geral.^{3,18}

Porém, mesmo com essa diminuição de 50% na incidência dessa complicação, a reestenose implica em retorno da angina com piora da qualidade de vida e conseqüentemente em uma nova intervenção coronariana.^{3,18,34}

Os *stents* farmacológicos foram apresentados pela primeira vez no estudo RAVEL, aonde foi demonstrado a impressionante taxa de reestenose de 0% nos pacientes com angioplastia por *stent* farmacológico (nesse caso, o sirolimus) comparativamente com 26,6% nos pacientes submetidos à angioplastia por *stent* convencional em seis meses.³⁴

Desde então o uso de *stents* farmacológicos se tornou preferencial em diversos tipos de pacientes, principalmente os pacientes com maior suscetibilidade à reestenose como os diabéticos. O diabetes por si só já aumenta o risco do paciente apresentar reestenose de *stent* sendo o principal subgrupo beneficiado com implante de *stents* farmacológicos.^{3,18,34,35,52,53}

Independentemente do tipo de *stent*, não existe nenhuma evidência científica comprovando a superioridade do uso de *stents* farmacológicos comparativamente aos *stents* convencionais em relação a sobrevida dos pacientes.^{34,54.}

A reestenose é um processo fisiológico, devido à cicatrização excessiva no local da intervenção coronariana, decorre principalmente devido a uma hiperplasia neointimal que invade a luz do vaso levando à nova obstrução do fluxo coronariano, com isso retornando os sintomas anginosos.^{3,18,53,55, 56}

Existem diversos trabalhos avaliando as conseqüências da reestenose intra-*stent*, sendo a principal delas a necessidade de novas revascularizações. Existem determinadas populações que são mais propensas a evoluir com a reestenose intra-*stent*, sendo a mais conhecida os diabéticos.^{18,34,53,55,56,}

Outra complicação do implante de *stents* é a trombose de *stent*. A trombose de *stent* é uma complicação precoce da angioplastia (geralmente na primeira semana), porém pode

ocorrer mais tardiamente. Intimamente relacionada com a não aderência à dupla antiagregação plaquetária, assim como a resistência ao clopidogrel.⁵⁷⁻⁶⁰

A introdução de novos antiplaquetários, como ticagrelor e prasugrel, demonstrou uma proteção adicional à trombose de *stent* em comparação aos pacientes utilizando clopidogrel. Cabe salientar que essas medicações foram usadas em pacientes com síndrome coronariana aguda e não em pacientes submetidos à angioplastia eletiva por doença arterial coronariana crônica.^{10,11}

Com isso, podemos definir que o tratamento percutâneo da doença arterial coronariana, seja na apresentação aguda ou crônica, evoluiu consideravelmente principalmente no que tange a diminuição de complicações precoces e tardias do procedimento de implante de *stent*.^{10,11,18,34.}

A CRM foi realizada pela primeira vez na década de 1960, mais precisamente em 1964 por Vasili Kolesof, realizando uma anastomose da artéria torácica interna esquerda à descendente anterior.⁶⁰

Desde então, o procedimento apresentou diversas variações com o objetivo de se tornar cada vez mais eficaz e com menor mortalidade. Seja com avaliações de escores para definir populações que se beneficiarão com o procedimento cirúrgico até a escolha do melhor enxerto para um prognóstico mais favorável do paciente.^{23, 61-63}

A CRM confere o benefício de um alívio mais rápido da angina do paciente coronariopata, taxas menores de reintervenção a longo prazo e uma maior sobrevida livre de angina quando comparado ao tratamento clínico ou tratamento percutâneo.^{18,20,21,23,25.}

Ao analisarmos a diretriz europeia, a CRM é preferencial no tratamento de pacientes multiarteriais, principalmente na presença de envolvimento proximal da artéria descendente anterior e na presença de lesão maior que 50% de tronco de coronária esquerda e em pacientes com disfunção ventricular esquerda.¹⁸

Principalmente devido ao fato de a intervenção percutânea e a cirurgia não apresentarem diferença em relação à mortalidade e o procedimento percutâneo apresenta uma menor taxa de complicações a curto prazo, assim como uma recuperação mais rápida foram realizados trabalhos com o objetivo de testar a “não inferioridade” do procedimento percutâneo em multivasculares com *stent* farmacológico comparado à CRM. ^{18,20,21}

Um destes trabalhos é o SYNTAX, publicado na *New England journal of Medicine* em 2009, aonde foram randomizados 1.800 pacientes multiarteriais ou com lesão de tronco de coronária esquerda para tratamento percutâneo ou cirúrgico. ²⁰

A definição de multivasculares pelo SYNTAX foi classificada através da presença de lesões acima de 50% quantificadas pela angiografia coronariana, independente da forma de apresentação clínica, seja doença coronariana aguda ou crônica. ²⁰

Apesar de várias limitações em relação à co-intervenção e mais intensificação de tratamento dos pacientes submetidos ao procedimento percutâneo, não foi evidenciada diferenças importantes em relação à mortalidade dos pacientes (4,4% no tratamento percutâneo contra 3,5% no cirúrgico), porém com um índice maior de reintervenções nos pacientes submetidos à angioplastia (13,5% versus 5,9%) em um ano. ²⁰

Quando é feita a análise dos trivasculares isoladamente é visto índices de mortalidade em 30 dias de 1,3% no grupo cirúrgico comparado com 2,2% no grupo percutâneo e ao final de 5 anos a mortalidade chega a 14,6% no grupo percutâneo e 9,2% no grupo cirúrgico, demonstrando um aumento do risco de 1,81 vezes de óbito em cinco anos para multivasculares submetidos ao tratamento percutâneo. ⁶⁴

Ao analisarmos a questão de diferenciação de mortalidade entre procedimentos, sabemos que o tratamento percutâneo da doença arterial coronariana crônica possui mortalidade a longo prazo semelhante ao tratamento cirúrgico, possuindo somente índices mais elevados de novas revascularizações assim como sobrevida livre de angina. ^{18,20,21,64}

Em relação à sobrevida, em uma revisão sistemática foi evidenciada uma sobrevida de 98,9% a curto prazo nos pacientes submetidos à revascularização percutânea contra 98,2% nos cirúrgicos. Com índices ao final de 5 anos de 90,7% nos cirúrgicos e 89,7% no percutâneo. Em contrapartida, a necessidade de nova revascularização foi de 9,8% no grupo cirúrgico contra 46,1% do grupo percutâneo em 5 anos.⁶⁵

Nos pacientes submetidos à revascularização cirúrgica, a média de idade varia entre 60 e 65 anos, tanto nos grandes registros como nos estudos clínicos randomizados.^{31,38,51,66}

A idade consiste em um fator de risco para mortalidade e complicações em procedimentos coronarianos. O idoso apresenta mais comorbidades clínicas em comparação ao paciente mais jovem, o que acarreta um risco maior para eventos adversos.^{18,22}

Uma meta-análise com 7.812 pacientes de 10 ensaios clínicos randomizados demonstrou uma vantagem na sobrevida da população submetida à revascularização cirúrgica, comparada a percutânea, em maiores de 65 anos com diminuição do risco de mortalidade de 18%.^{22,67}

Na análise multivariada da nossa população, vemos que o aumento de idade é fator preditor de óbito em procedimentos de revascularização coronariana. Em casuística brasileira, pacientes maiores de 70 anos apresentam 2,69 vezes mais risco de óbito quando submetidos à revascularização cirúrgica e baseado em um trabalho israelense, a cada ano de acréscimo de idade houve um risco 1,08 vezes maior.^{68,69}

Como a doença coronariana é uma doença progressiva e evolutiva, vemos que com o avanço tecnológico em relação à profilaxia primária e secundária da doença coronariana os pacientes tem tido taxas maiores de sobrevida, com isso apresentamos uma incidência maior de idosos portadores de doença arterial coronariana e, por conseguinte, submetidos aos procedimentos de revascularização.^{3,13,14,39}

Vimos previamente que a faixa de idade dos pacientes submetidos à revascularização, seja cirúrgica ou percutânea, fica em torno dos 65 anos, independente do tipo de trabalho, sendo registros ou estudos randomizados.^{28,20,21,24,25,39,}

Ao longo do tempo, vemos que a faixa etária dos pacientes submetidos aos procedimentos percutâneos vem aumentando. O registro SCAAR demonstra que em 20 anos a média de idade dos pacientes aumentou de 60,1±9,9 para 67,1±11,2 anos e o percentual de procedimentos realizados em maiores de 75 anos foi de 5,8% para 28,4%.³⁹

O tratamento percutâneo apresenta uma menor incidência de eventos no curto prazo com taxas de óbito menores que 2% nos registros e que aumentam conforme a idade.^{22, 32, 38, 39,67.}

O motivo da intervenção influencia no prognóstico do paciente. Os pacientes submetidos à intervenção percutânea pós-infarto apresentam um risco de mortalidade maior que os pacientes submetidos à angioplastia eletiva.^{18,39,69}

No nosso trabalho, evidenciamos uma mortalidade de 8,5% em 30 dias nos pacientes submetidos à angioplastia primária em comparação com 3,3% e 2,5% dos pacientes submetidos à angioplastia e à angioplastia com *stent*.

O registro FAST-MI demonstrou uma mortalidade de 5% intra-hospitalar nos pacientes submetidos à angioplastia primária. Dados do registro SCAAR mostram que a mortalidade da angioplastia pós-IAM em um ano é maior que a dos pacientes submetidos aos procedimentos percutâneos eletivos, sendo esse dado corroborado com outros estudos.^{39,70,71}

Um registro americano ao analisar por blocos de idade a mortalidade intra-hospitalar pós angioplastia coronariana, o risco de óbito começa a ter impacto após os 60 anos com aumento de risco a cada 10 anos de faixa etária [RR:1,92 (60-69anos), 4,60 (70-79anos) e 6,32 (após 80 anos)].⁷²

E o próprio aumento da idade em pacientes idosos já impacta no prognóstico, o estudo APROACH dividiu em 3 grupos etários, a saber, menor de 70 anos, entre 70 e 79 anos e maiores de 80 anos. A sobrevida em 4 anos após o tratamento cirúrgico foi de 95,0% nos menores de 70 anos, 87,3% na faixa intermediária e 77,4% nos maiores de 80 anos.⁷³

Em relação ao gênero, temos uma predominância dos pacientes do sexo masculino, sendo estes mais submetidos aos procedimentos de revascularização tanto cirúrgica, quanto percutânea.^{31, 38,51,68,74}

Os homens tem apresentando doença coronariana mais precoce em comparação às mulheres, e são submetidos à revascularização miocárdica mais jovens do que as mulheres, dado que evidenciamos também no nosso trabalho.^{75, 76}

Desde os primeiros estudos, iniciando com uma análise do CASS, as mulheres apresentavam um risco maior de mortalidade operatória (4,5%) em comparação aos homens (1,9%). Porém, foi observado que algumas características corporais como a baixa estatura e angiográficas, como o diâmetro das artérias coronarianas, poderiam ser influenciadores dos desfechos negativos.⁷⁷⁻⁷⁹

Em relação a desfechos vemos que as mulheres acabam apresentando uma mortalidade em 30 dias maior que os homens quando submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Em um registro foi evidenciado que as mulheres apresentaram uma mortalidade em 30 dias de 11,8% contra 9,2% dos homens, assim como em outra casuística brasileira que evidenciou 17,3% de óbito em mulheres em comparação a 9,2% dos homens.^{69,80}

Porém nem todos os trabalhos evidenciam que o gênero é preditor de risco para morte em pacientes submetidos à revascularização cirúrgica. Khan ao analisar pacientes submetidos à cirurgia de revascularização isolada evidenciou uma mortalidade de 4,6% nas mulheres contra 2,6% nos homens. Porém, as mulheres eram mais velhas, apresentavam maior índice de insuficiência cardíaca e uma maior incidência de síndrome coronariana aguda, três fatores

que influenciam o prognóstico. Após análise multivariada não houve interação do gênero com mortalidade.⁸¹

Cloin demonstrou em uma análise de 8.578 pacientes operados de 1987 a 2004. A média de idade das mulheres foi maior assim como a maior prevalência de hipertensão arterial e diabetes, apesar dessas diferenças não houve maior taxa de mortalidade intra-hospitalar nem relação do sexo feminino com a mortalidade pela análise multivariada.⁸²

Já Abramov não evidenciou aumento de mortalidade em relação às mulheres com uma mortalidade precoce de 2,7% contra 1,8% nos homens, em contrapartida evidenciou fator protetor no sexo feminino com uma diminuição de risco de 60% para morte em 60 meses.⁸³

Dados brasileiros acabam corroborando com a ausência da relação do gênero isoladamente com a mortalidade operatória. Figueiredo Neto ao fazer uma análise retrospectiva de 215 pacientes submetidos à revascularização miocárdica não evidenciou diferenças na mortalidade, apesar das mulheres apresentarem maior idade e menor superfície corpórea.⁸⁴

Nos pacientes submetidos ao tratamento percutâneo, sabemos que existe uma maior prevalência de homens em relação às mulheres. As mulheres são submetidas à angioplastia mais idosas que os homens, apresentam mais fatores de risco cardiovascular e têm percentuais mais altos de mortalidade e complicações.⁸⁵

Os dados em relação ao impacto unicamente pelo gênero são conflitantes, com alguns trabalhos sugerindo que o sexo feminino é preditor independente de mortalidade e outros falando que é fator confundidor, visto que as mulheres apresentam idade mais elevada e a própria idade é preditor independente de risco.⁸⁵⁻⁸⁷

Os dados acima acabam sendo transpassados independentemente da etnia da população estudada, pois em coortes asiáticas também vimos que as mulheres apresentam

maior prevalência de diabetes, são mais idosas que os homens e mesmo assim o gênero é preditor independente de mortalidade cirúrgica.⁸⁸

Em relação aos pacientes submetidos ao procedimento percutâneo, as mulheres com menos de 50 anos apresentaram índices de eventos maiores que os homens da mesma faixa de idade em 1 ano, com 27,8% versus 19,9% (RR-1,49) sendo a necessidade de novas revascularizações o único preditor com significância estatística (RR-1,71).⁸⁷

Porém, ao compararmos homens e mulheres com mais de 50 anos não houve evidência de aumento de risco de eventos cardíacos dependente do sexo.⁸⁷

Através da análise do registro britânico de intervenção percutânea, com 279.256 pacientes, o sexo feminino não apresentou impacto em relação à mortalidade com um HR-1,02 (IC95% 0,98-1,05).⁸⁹

Já o registro SCAAR evidenciou que os pacientes do sexo masculino tinham menos chance de morrer após um ano de angioplastia quando comparado de maneira geral (RR-0,82 IC95%0,8-0,84), mas quando ajustado pela idade o sexo não teve fator protetor ou de pior prognóstico com um RR: 1,00 (IC95%: 0,95 – 1,06).⁹⁰

Existe também a possibilidade de outros fatores estarem associados. Um registro coreano identificou que as mulheres apresentam um maior risco de complicações relacionadas à angioplastia em 30 dias do que os homens, porém sem impacto na mortalidade em 30 dias (0,5% versus 0,4%), mas com um risco menor de morte em 2 anos (RR-0,83 IC95% 0,77-0,87).⁹¹

Nosso trabalho evidenciou que o gênero foi preditor independente de mortalidade nos pacientes submetidos a revascularização miocárdica tanto em 30 dias como em relação a sobrevida total.

Vogt evidenciou que o procedimento combinado de cirurgia de revascularização com a troca valvar levava a um risco 1,59 vezes maior de óbito ao analisar a mortalidade de 10.525 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca na Alemanha.⁹²

Na análise de sobrevida, o *NY registry* demonstrou uma mortalidade em 2 anos de aproximadamente 6,0% nos pacientes submetidos à revascularização percutânea, cabe salientar que a grande maioria desses pacientes apresentavam função de VE normal, eram uni ou bivasculares e aproximadamente 1% deles apresentavam creatinina >2,5mg/dl.⁹³

O mesmo *NY registry* fez uma avaliação de desfecho dos pacientes multivasculares submetidos à revascularização percutânea ou à revascularização cirúrgica. Por ser um registro, existe uma heterogeneidade nas comorbidades, aonde os pacientes submetidos à revascularização cirúrgica são mais idosos, têm maior prevalência de disfunção ventricular esquerda e maior incidência de lesões trivasculares.⁹³

A análise demonstrou uma menor incidência na mortalidade intra-hospitalar (1,75% contra 0,68%) dos pacientes submetidos à intervenção percutânea. Em contrapartida, o grupo percutâneo apresentou uma maior necessidade de nova revascularização em 3 anos comparativamente à cirurgia de revascularização 35,1% contra 4,9%. E na análise da mortalidade, houve maior sobrevida dos pacientes cirúrgicos, sendo o grupo dos trivasculares com lesão proximal de descendente anterior o mais beneficiado.⁹³

Nosso trabalho evidenciou uma mortalidade em 30 dias de 3,49% no grupo do tratamento percutâneo, sendo que o grupo de maior mortalidade foi o grupo da angioplastia primária com 8,5% em comparação com o grupo da angioplastia 3,3% e da angioplastia com *stent* 2,5%. Fato provavelmente relacionado à gravidade do paciente de infarto agudo do miocárdio associado.

Outros fatores podem alterar a mortalidade pós-operatória em 30 dias. Em trabalho realizado no Rio de Janeiro comparando a mortalidade em 4 hospitais, a incidência de óbito

variou de 16,5% a 7,0% dependendo do hospital, nesse caso foi visto uma mortalidade maior em hospitais universitários em comparação aos institutos de referência, talvez pelo maior volume cirúrgico destes últimos.⁹⁴

Dado interessante foi a avaliação de mortalidade por região, se notarmos a região Sudeste foi responsável por mais de 50% dos procedimentos de revascularização do país e apresentou o menor índice de mortalidade em 30 dias com 4,63%. Isso pode ser explicado através do fato que quanto maior o volume cirúrgico menor o índice de mortalidade e complicações devido a experiência local.

Alguns trabalhos fazem menção positiva à relação cirúrgica com o volume do hospital de maneira geral, outros limitam a diferença relacionada ao tipo da cirurgia cardíaca e outros associam o volume do cirurgião diretamente relacionado ao prognóstico.⁹⁵⁻⁹⁹

Ao avaliarmos a curva de sobrevida geral, vimos que os preditores são os mesmos da mortalidade hospitalar (idade, sexo feminino e procedimento cirúrgico). A mortalidade no longo prazo após a revascularização miocárdica relacionada à idade já é definida há mais de duas décadas. Em trabalho publicado em 1993, Rahimtoola já mencionava que pacientes mais velhos apresentavam um risco maior de óbito que os mais jovens.¹⁰⁰ No mesmo trabalho, foi feita a avaliação por gênero evidenciando que as mulheres apresentavam mortalidade tanto intra-hospitalar quanto a longo prazo maior que os homens, elas apresentavam fatores confundidores como idade maior e incidência maior de diabetes em comparação aos homens, porém na análise de sobrevida, o sexo feminino não foi preditor independente de óbito.¹⁰⁰

Como mencionado previamente, as mulheres apresentam maior mortalidade intra-hospitalar quando submetidos ao tratamento percutâneo, podendo ser relacionado com a presença de fatores confundidores associados, como a maior idade e a maior incidência de diabetes no momento do procedimento, assim como por fatores inerentes ao gênero como maior propensão ao sangramento e às complicações relacionadas ao acesso vascular.¹⁰¹

Porém, a taxa de mortalidade manteve-se maior após um ano com 6,5% para mulheres e 4,3% para os homens, assim como ao desfecho composto de morte ou IAM ou necessidade de cirurgia de revascularização (18,3% *versus* 14,4%). Fato interessante, é que além de mortalidade maior, as mulheres apresentaram maior índice de angina residual que os homens.

102

Em relação ao procedimento, principalmente pelo fato da cirurgia de revascularização ser mais invasiva, necessitar anestesia geral e suporte ventilatório, a cirurgia apresenta taxas de mortalidade em 30 dias maior que o procedimento percutâneo. Em registro com mais de 190.000 pacientes com mais de 65 anos foi avaliada uma mortalidade em um ano semelhante entre os grupos, porém quando avaliada aos 4 anos, o tratamento cirúrgico se mostrou superior após a realização da análise do escore de propensão e o cálculo da redução absoluta do risco 0,79 (IC95% 0,76-0,82). Cabe ressaltar que neste trabalho a população foi selecionada, sendo composta de multiarteriais e sem síndrome coronariana aguda.¹⁰³

Dado que não pode deixar de ser mencionado nesta Tese é que não tivemos a possibilidade de ver se o paciente submetido ao procedimento de revascularização apresentava indicação do mesmo. Já temos definido em literatura que somente 36% dos pacientes submetidos à intervenção percutânea apresentavam indicação precisa de revascularização. Em contrapartida, na indicação do tratamento cirúrgico evidenciamos que 90,2% dos pacientes apresentavam indicação e somente 1% apresentava indicação inapropriada.¹⁰⁴

CONCLUSÃO

Fazendo uma análise do “mundo real”, evidenciamos que os pacientes submetidos a procedimento de revascularização miocárdica pelo SUS apresentam sobrevida de 30 dias e a longo prazo semelhantes a de casuísticas já publicadas.

Identificamos determinados fatores epidemiológicos, principalmente relacionados ao gênero e idade, que impactam no prognóstico do paciente. Além de evidenciarmos que mais da metade dos procedimentos se concentra em uma região do país(Sudeste) e a mesma apresenta a menor taxa de mortalidade.

Ao contrário dos trabalhos randomizados, foi visto que os pacientes submetidos à revascularização cirúrgica apresentaram mortalidade maior que os submetidos ao procedimento percutâneo, podendo ser explicado pelo fato destes pacientes apresentarem maior gravidade tanto clínica quanto angiográfica.

REFERÊNCIAS

- 1- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa B, Rutjes AW, diNisio M, et al. Revascularization vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis. *BMJ*. 2014 Jun 23;348
- 2- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary - artery stenosis. *Lancet* 1978 ; 1 : 263 .
- 3- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, et al. *European Heart Journal*. Oct 2013,34(38)2949-3003.
- 4- Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009 Jun;2(3):255-60.
- 5- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(25):2375–2384.
- 6- Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982;2(8309):1173–1180.
- 7- Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1984; 311(21):1333–1339.
- 8- Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310(12):750–758.
- 9- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on Survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344 (8922):563–570.
- 10- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045–1057.
- 11- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2001–2015.
- 12- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281):527–533.

- 13-Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive vs. moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495–1504.
- 14-LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425–1435.
- 15-Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18; 371(12):1091-9.
- 16-Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998 Feb 17;97(6):535-43
- 17-Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283–1291.
- 18-Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J*. 2014; 35: 2541–619.
- 19-Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M et al. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 213–224.
- 20-Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):961-72
- 21-Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 115(9): 1082-9.
- 22-Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009 Apr 4; 373(9670):1190–7.
- 23-Vieira RD, Hueb W, Hlatky M, Favarato D, Rezende PC, Garzillo CL, et al. Cost-effectiveness analysis for surgical, angioplasty, or medical therapeutics for coronary

- artery disease: 5-year follow-up of medicine, angioplasty, or surgery study (MASS) II trial. *Circulation* 2012; 126: S145–S150.
- 24-Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007; 356: 1503–1516.
- 25-Frye RL, August P, BrooksMM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009; 360: 2503–2515.
- 26-Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; 116: 745–754.
- 27-Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Eng J Med* 2011; 364: 1607–1616.
- 28-Wu C, Hannan EL, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Gold JP, et al. Is the impact of hospital and surgeon volumes on the in-hospital mortality rate for coronary artery bypass graft surgery limited to patients at high risk? *Circulation*. 2004; 110:784–789
- 29-Hannan EL, Siu AL, Kumar D, Kilburn H Jr, Chassin MR. The decline in coronary artery bypass graft surgery mortality in New York State: the role of surgeon volume. *JAMA*.1995; 273: 209-213.
- 30-Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Haan CK, Ferguson TB. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA*. 2004; 291(2):195-201.
- 31-ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC, Gammie JS. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:273–281.
- 32-Riley RF, Don CW, Powell W, Maynard C, Dean LS. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4: 193-7.
- 33-Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937–948.
- 34-Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002 Jun 6; 346(23):1773-80.

- 35-Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007 May 15;99(10):1399-402.
- 36-Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745–754.
- 37-Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30:2714–2721.
- 38-Epstein AJ, Polsky D, Yang F, Yang L, Groeneveld PW. Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008. *JAMA.* 2011 May 4;305(17):1769-76.
- 39-Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Aasa M, Åkerblom A, Calais F, et al. Outcome after percutaneous coronary intervention for different indications: long-term results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *EuroIntervention.* 2015 Oct 21;11(6).
- 40-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 Eng J Med* 2005;352:2174–2183.
- 41-Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care.* 2009;21:279-84.
- 42-Laurenti R, de Mello Jorge MH, Gotlieb SL. Underlying cause-of-death mortality statistics: considering the reliability of data. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;23:349-56.
- 43-Veras CM, Martins MS. Reliability of data from Authorization Forms for Hospital Admittance, Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica.* 1994;10:339-55.
- 44-Camargo KR JR, Coeli CM. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. *Cad Saude Publica.* 2000;16:439-47.
- 45-Migowski A, Chaves RB, Coeli CM, Ribeiro AL, Tura BR, Kuschnir MC, ET al. Accuracy of probabilistic record linkage in the assessment of high-complexity cardiology procedures. *Rev Saude Publica.* 2011;45:269-75.
- 46-Ananth CV, Kleinbaum DG. Regression models for ordinal responses: a review of methods and applications. *Int J Epidemiol.* 1997;26:1323-33.
- 47-Farrington CP. Residuals for proportional hazards models with interval-censored survival data. *Biometrics.* 2000;56:473-82.

- 48-Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986 Jan 2; 314(1): 1-6.
- 49-Borden WB, Redberg RF, Mushlin AI, Dai D, Kaltenbach LA, Spertus JA. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011 May 11; 305(18): 1882-9.
- 50-Feier FH, Santana R T, Garcia E, DeBacci FW, Pereira E, Santos MF, et al. Modificações no perfil do paciente submetido à operação de revascularização do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005; 20: 317-322
- 51-Kaufman R, Kuschnir MCC, Xavier RMA, Santos MA, Chaves RBM, Müller RE, et al. Perfil Epidemiológico na Cirurgia de Revascularização Miocárdica. *Rev Bras Cardiol*. 2011; 24(6): 369-376
- 52-Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal *stents* in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008 Aug 29; 337: a1331.
- 53-Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary *stent* placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866–1873.
- 54-Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary *stents*: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012; 125: 2873-2891
- 55-Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366–1369.
- 56-Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005 Aug 18; 353(7): 663-70
- 57- Xie X, Ma YT, Yang YN, Li XM, Ma X, Fu ZY, et al. CYP2C19 phenotype, stent thrombosis, myocardial infarction, and mortality in patients with coronary stent placement in a Chinese population. *PLoS One*. 2013; 8(3): e5934.
- 58-van Buuren F, Dahm JB, Horskotte D. Stent restenosis and thrombosis: etiology, treatment, and outcomes. *Minerva Med*. 2012 Dec; 103(6):503-11.
- 59-Loh JP, Torguson R, Pendyala LK, Omar A, Chen F, Satler LF, et al. Impact of early versus late clopidogrel discontinuation on *stent* thrombosis following percutaneous coronary intervention with first- and second-generation drug-eluting *stents*. *Am J Cardiol*. 2014 Jun 15; 113(12): 1968-76.

- 60-Olearchyk AS, Vasiliik IK. A pioneer of coronary revascularization by internal mammary-coronary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 13–18.
- 61-Geissler HJ, Holzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Südkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 400–406.
- 62-Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1856–1864;
- 63-Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9–13.
- 64-Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *European Heart Journal* 2014; 35: 2821–2830
- 65-Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20; 147(10): 703-16.
- 66-Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, DeLong ER, O'Connor GT, Luepker RV, et al. Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Nov 15; 28(6): 1478-87.
- 67-Edwards FH, Shahian DM, Grau-Sepulveda MV, Grover FL, Mayer JE, O'Brien SM. Composite outcomes in coronary bypass surgery versus percutaneous intervention. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jun; 97(6): 1983–1988.
- 68-Gannot S, Fefer P, Kopel E, Kochkina K, Beigel R, Raanani E, et al. Higher Syntax score is not predictive of late mortality in "real-world" patients with multivessel coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Isr Med Assoc J*. 2014 Dec; 16(12): 764-7.
- 69-Oliveira EL, Westphal GA, Mastroeni MF. Demographic and clinical characteristics of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery and their relation to mortality. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012 Jan-Mar; 27(1): 52-60.
- 70-Hirsch A, Verouden NJ, Koch KT, Baan J Jr, Henriques JP, Piek JJ, et al. Comparison of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients treated for acute ST-elevation myocardial infarction versus those with unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2009 Aug 1; 104(3): 333-7.

- 71-Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118: 268-276.
- 72-O'Connor GT, Malenka DJ, Quinton H, Robb JF, Kellett MA Jr, Shubrooks S, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions in 1994-1996. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999 Sep; 34(3): 681-91.
- 73-Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML et al. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation* 2002; 105: 2378-84.
- 74-Hannan EL, Racz M, Holmes DR, Walford G, Sharma S, Katz S, et al. Comparison of coronary artery *stenting* outcomes in the eras before and after the introduction of drug-eluting *stents*. *Circulation* 2008 Apr 22; 117(16): 2071-8.
- 75-Numasawa Y, Kohsaka S, Miyata H, Noma S, Suzuki M, Ishikawa S, et al. Gender differences in in-hospital clinical outcomes after percutaneous coronary interventions: an insight from a Japanese multicenter registry. *PLoS One*. 2015 Jan 30; 10(1): e0116496.
- 76-Almeida MC, Montenegro CEL, Sarteschi C, Montenegro GL, Montenegro PBR, Livera JR, et al. Comparison of clinical and epidemiological profiles among men and women with acute coronary syndrome. *Rev Bras Cardiol*.2014; 27(6): 423-429.
- 77-Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, Maynard C, Fritz JK, Kaiser G, et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982 Sep; 84(3): 334-41.
- 78-Kim SG, Apple S, Mintz GS, McMillan T, Canos DA, Maehara A, et al. The importance of gender on coronary artery size: in-vivo assessment by intravascular ultrasound. *Clinical cardiology*. 2004; 27(5): 291– 4.
- 79-Yang F, Minutello RM, Bhagan S, Sharma A, Wong SC. The impact of gender on vessel size in patients with angiographically normal coronary arteries. *Journal of interventional cardiology*. 2006; 19(4): 340–4.
- 80-Godoy PH, Oliveira GMM, Silva NAS, Klein CH. Diferença nas taxas de letalidade e nas principais causas de óbito, entre homens e mulheres, por revascularização do miocárdio cirúrgica. *Rev SOCERJ*. 2008; 21 (3): 148-53
- 81-Khan SS, Nessim S, Gray R, Czer LS, Chaux A, Matloff J. Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for referral bias. *Ann Intern Med*. 1990 Apr 15; 112(8): 561-7.

- 82-Cloin EC, Noyez L. Myocardial revascularization in women: evaluation of hospital mortality and morbidity. *Neth Heart J*. 2006 Feb; 14(2): 49-54.
- 83-Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, Christakis GT, Bhatnagar G, Heenan AL, et al. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000 Sep; 70(3): 800-5.
- 84-Figueiredo Neto JA, Barroso LC, Nunes JK, Nina VJ. Sex Differences in Mortality After CABG Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015 Dec; 30(6): 610-4.
- 85-Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1993 Mar; 87(3): 720-7.
- 86-Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, et al. NCDR Registry Participants. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 4; 55(18): 1923-32.
- 87-Epps KC, Holper EM, Selzer F, Vlachos HA, Gualano SK, Abbott JD, et al. Sex Differences in Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention According to Age. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9: S16-S25
- 88-Khan JK, Shahabuddin S, Khan S, Bano G, Hashmi S, Sami SA. Coronary artery bypass grafting in South Asian patients: Impact of gender. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Jun 2; 9: 33-7.
- 89-Jones DA, Gallagher S, Rathod KS, Redwood S, de Belder MA, Mathur A, et al. Mortality in South Asians and Caucasians after percutaneous coronary intervention in the United Kingdom: an observational cohort study of 279,256 patients from the BCIS (British Cardiovascular Intervention Society) National Database. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Apr; 7(4): 362-71
- 90-Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 26; 61(12): 1222-30.
- 91-Park DW, Kim YH, Yun SC, Ahn JM, Lee JY, Kang SJ, et al. Sex difference in clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in Korean population. *Am Heart J*. 2014; 167: 743-52.
- 92-Vogt A, Grube E, Glunz H.G, Hauptmann K.E, Sechtem U, Mäurer W, et al. Determinants of mortality after cardiac surgery: results of the Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) on 10525 Patients. *European Heart Journal* Jan 2000, 21 (1) 28-32.

- 93-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: 2174-83.
- 94-Oliveira TML, Oliveira GMM, Klein CH, Souza e Silva NA, Godoy PH. Letalidade e complicações da cirurgia de revascularização miocárdica no Rio de Janeiro, de 1999 a 2003. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(3): 303-12.
- 95-ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC, Gammie JS. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143 : 273–281.
- 96-Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Haan CK, Ferguson TB. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA.* 2004 Jan 14; 291(2): 195-201.
- 97-Hannan EL, Siu AL, Kumar D, Kilburn H Jr, Chassin MR. The decline in coronary artery bypass graft surgery mortality in New York State: the role of surgeon volume. *JAMA.*1995; 273: 209-213.
- 98-Ch'ng SL, Cochrane AD, Wolfe R, Reid C, Smith CI, Smith JA. Procedure-specific Cardiac Surgeon Volume associated with Patient outcome following Valve Surgery, but not Isolated CABG Surgery. *Heart Lung Circ.* 2015 Jun; 24(6): 583-9.
- 99-Wu C, Hannan EL, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Gold JP, et al. Is the impact of hospital and surgeon volumes on the in-hospital mortality rate for coronary artery bypass graft surgery limited to patients at high risk? *Circulation.* 2004; 110: 784–789
- 100-Rahimtoola SH, Bennett AJ, Grunkemeier GL, Block P, Starr A. Survival at 15 to 18 years after coronary bypass surgery for angina in women. *Circulation* 1993 Nov; 88(5 Pt 2): II71-8.
- 101-Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, Brooks MM, Kelsey SF, Holmes DR Jr, et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic registry. *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 15; 39(10): 1608-14.
- 102-Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, Slater JC, Bourassa MG, Vlachos HA, NHLBI Dynamic Registry. Registry Investigators. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J.* 2002 Nov; 144 (5): 826-33.
- 103-Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1467-76.
- 104-Hannan EL, Cozzens K, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr et al. Appropriateness of coronary revascularization for patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1870–6.