

FERNANDA SELIGMANN FEITOSA

**Viabilidade e segurança da cirurgia de
revascularização miocárdica híbrida em pacientes
com doença aterosclerótica coronariana
multiarterial: estudo clínico randomizado**

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. Roberto Kalil Filho

**SÃO PAULO
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Feitosa, Fernanda Seligmann
Viabilidade e segurança da cirurgia de
revascularização miocárdica híbrida em pacientes com
doença aterosclerótica coronariana multiarterial :
estudo clínico randomizado / Fernanda Seligmann
Feitosa. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Roberto Kalil Filho.

Descritores: 1.Revascularização miocárdica híbrida
2.Revascularização miocárdica 3.Doença da artéria
coronária 4.Intervenção coronária percutânea
5.Complicações pós-operatórias 6.Mortalidade 7.Ensaio
clínico controlado aleatório 8.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-012/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano.”

Isaac Newton

Aos meus pais, Evelyn e Iratan, exemplos de estudo, dedicação, foco e realização. Exemplos também de amor e de família. Ensinaram-me tudo o que sou.

Aos meus filhos, Gabriel e Laura, com os quais conheci o amor incondicional. São meus maiores estímulos para crescimento pessoal. Que eu possa ser pra eles o exemplo que meus pais são para mim.

Ao meu marido, Henrique, por todo o amor em todos os momentos. Por todo seu cuidado, suporte e dedicação à família, sem os quais esse trabalho não seria possível.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Professor Dr. Roberto Kalil Filho, pela dedicação com a qual exerce a medicina, sua busca pela excelência serve de motivação.

À Dra. Ludhmila Hajjar, exímia médica e pesquisadora entusiasta, exemplo para estudo contínuo e crescimento profissional diário.

À coordenadora de pesquisa Patrícia Pereira, por todo o apoio técnico, sem o qual esse trabalho não seria possível. Parabéns pelo amor e dedicação com os quais exerce seu trabalho, tornando tudo mais leve e divertido.

Ao Professor Doutor Ricardo Pereira Silva, por ensinar-me os fundamentos da Medicina e da Cardiologia, e incentivar-me em busca da excelência na formação profissional.

À querida Bá (Maria das Dores), pelo apoio logístico e por cuidar da minha família com tanto carinho e dedicação. Por me permitir trabalhar tranquila, com a certeza que meus amores estão bem.

Aos meus irmãos, Ana Isabel e Marcel, por toda a amizade e companheirismo.

À minha tia Jeannine Seligmann, exemplo de médica dedicada, que despertou em mim a paixão pela medicina.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Doutores Pedro Lemos Neto e Luiz Augusto Lisboa pela oportunidade e apoio para a realização deste trabalho. Grandes exemplos de médicos e pesquisadores.

Aos colegas do setor da Hemodinâmica do InCor, em especial aos Doutores Jose Mariani Junior, Carlos Campos, Vinícios Borges Cardozo Esteves e Stefano Garzon Dias Lemos pela ajuda e pelo competente trabalho realizado.

À Mestre em estatística Julia Tizue Fukushima, pelo empenho, competência e dedicação nas análises estatísticas.

Aos funcionários do centro de pesquisa do InCor, pela ajuda no cuidado aos pacientes.

Às funcionárias da pós-graduação do Instituto do Coração, em especial a Neusa Rodrigues Dini, pela ajuda e paciência nos trâmites burocráticos do doutorado.

Às funcionárias da regulação de leitos do InCor, em especial Elisandra Arita e Renée, pelo empenho e ajuda no agendamento cirúrgico dos pacientes.

Ao InCor-HC FMUSP, instituição que me acolheu desde o início da minha residência médica e a cada um dos seus profissionais: professores, médicos assistentes, colegas de trabalho, equipe de enfermagem e demais profissionais que atuam neste imenso hospital. Cada um de vocês teve papel fundamental na minha formação no exercício da Medicina.

Aos pacientes em geral, em especial àqueles que aceitaram participar deste estudo. Estes são a principal finalidade e recompensa do meu trabalho.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	Intervenção Coronária Percutânea	9
3.1.1	Evolução dos <i>stents</i> farmacológicos e das técnicas percutâneas	9
3.1.1.1	O estudo SYNTAX	10
3.2	Cirurgia de Revascularização Miocárdica	13
3.2.1	Técnicas minimamente invasivas	14
3.2.1.1	Cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea	15
3.2.1.2	Cirurgia de revascularização miocárdica direta minimamente invasiva (<i>MIDCAB</i>)	16
3.3	Revascularização Miocárdica Híbrida	18
3.3.1	Diferentes técnicas de realizar a RMH	19
3.3.2	Resultados dos estudos já publicados	21
4	MÉTODOS	25
4.1	Crítérios de Inclusão	27
4.2	Crítérios de Exclusão	29
4.3	Pacientes	30
4.4	Cuidados Pré-Operatórios	30
4.5	Grupo Revascularização Miocárdica Híbrida	32
4.5.1	Revascularização cirúrgica ATIE-DA	32
4.5.2	Intervenção coronária percutânea das lesões remanescentes	35
4.6	Grupo Cirurgia de Revascularização do Miocárdio	36
4.7	Cuidados Pós-Operatórios	36
4.8	Acompanhamento Clínico Pós-Operatório	37
4.9	Desfechos	38
4.9.1	Desfecho primário	38
4.9.2	Desfechos secundários	38
4.10	Definições das Complicações Clínicas	39
4.11	Análise Estatística	54

5	RESULTADOS.....	55
5.1	Características Pré-Operatórias.....	57
5.2	Características dos Procedimentos Cirúrgicos.....	61
5.3	Características da intervenção coronária percutânea.....	65
5.4	Desfechos.....	67
6	DISCUSSÃO.....	69
7	CONCLUSÃO.....	81
8	ANEXOS.....	83
9	REFERÊNCIAS.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	- Ácido acetil salicílico
AHA	- <i>American Heart Association</i>
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ARC	- <i>Academic Research Consortium</i>
ATID	- Artéria torácica interna direita
ATIE	- Artéria torácica interna esquerda
AVC	- Acidente vascular cerebral
BARC	- <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
BIA	- Balão Intra-aórtico
CABG	- <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CATE	- Cineangiocoronariografia
CCS	- <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CD	- Coronária direita
CEC	- Circulação extracorpórea
CK-MB massa	- Fração MB da creatinofosfoquinase-massa
CK-MB	- Fração MB da creatinofosfoquinase
CPK	- Isoenzimas creatinina quinase
Cr	- Creatinina
CRM	- Cirurgia de revascularização miocárdica
Cx	- Artéria circunflexa
DA	- Artéria descendente anterior
DAC	- Doença arterial coronariana
DAPT	- Dupla antiagregação plaquetária
DCV	- Doenças cardiovasculares
DP	- Desvio padrão
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	- Eletrocardiograma
ESC	- <i>European Society of Cardiology</i>
FA	- Fibrilação atrial
FEVE	- Fração de ejeção de ventrículo esquerdo

FFR	- Reserva de fluxo fracionada
Hb	- Hemoglobina
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ht	- Hematócrito
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IAPC	- Insuficiência arterial periférica crônica
ICP	- Intervenção coronária percutânea
iECA	- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	- Índice de massa corporal
InCor	- Instituto do Coração
IQ	- Intervalo interquartilico
IRC	- Insuficiência renal crônica
ISC	- Infecção de sítio cirúrgico
LMA	- Área luminal mínima
MIDCAB	- Cirurgia de revascularização miocárdica direta minimamente invasiva (<i>Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass</i>)
NS	- Não significante
OPCAB	- <i>Off Pump Coronary Artery Bypass</i>
PVS	- Enxertos de veia safena
REDCap	- <i>Research Eletronic Data Capture</i>
RLA	- Revascularização da lesão-alvo
RMC	- Revascularização do miocárdio
RMH	- Revascularização miocárdica híbrida
RVA	- Revascularização do vaso-alvo
STS	- <i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SUS	- Sistema Único de Saúde
SYNTAX	- <i>Synergy between PCI with TAXUS and cardiac surgery</i>
TCE	- Tronco de coronária esquerda
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USIC	- Ultrassom intracoronário
UTI	- Unidade de terapia intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esternotomia parcial inferior em “L” invertido no terceiro espaço intercostal esquerdo	33
Figura 2 -	Visualização da artéria descendente anterior após colocação do estabilizador cardíaco.....	34
Figura 3 -	Aspecto final da anastomose da artéria torácica interna esquerda para descendente anterior	34
Figura 4 -	Fluxograma do estudo	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes, segundo os grupos RMH e CRM.....	60
Tabela 2 - Características dos procedimentos cirúrgicos	64
Tabela 3 - Características da intervenção percutânea.....	66
Tabela 4 - Desfechos	68

RESUMO

Feitosa FS. *Viabilidade e segurança da cirurgia de revascularização miocárdica híbrida em pacientes com doença aterosclerótica coronariana multiarterial: estudo clínico randomizado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: O tratamento de escolha para a doença arterial coronariana (DAC) multiarterial é ainda assunto de debate. A Revascularização miocárdica híbrida (RMH) é uma técnica que visa associar a revascularização cirúrgica minimamente invasiva da artéria descendente anterior (DA) utilizando a artéria torácica interna esquerda (ATIE), sem uso de circulação extracorpórea (CEC), à intervenção coronária percutânea (ICP) das demais artérias comprometidas. Sua viabilidade e segurança ainda não foram amplamente avaliadas em estudos clínicos randomizados.

Objetivos: Avaliar a viabilidade e a segurança da RMH em pacientes com DAC triarterial anatomicamente complexa e comparar a RMH à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) quanto à ocorrência de complicações no período de 30 dias após a intervenção.

Metodologia: Estudo clínico prospectivo e randomizado realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Foram incluídos pacientes adultos, com DAC triarterial anatomicamente complexa e indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, porém com possibilidade de abordagem das lesões coronarianas (excluída a DA) também por técnica percutânea. Os pacientes selecionados foram randomizados (2:1) para tratamento híbrido ou convencional. **Resultados:** No período de agosto de 2014 a outubro de 2018, foram incluídos 60 pacientes adultos (40 para o grupo RMH e 20 para o grupo CRM). Não houve diferença entre os grupos quanto às características basais. A RMH foi viável e segura em 90% dos pacientes

submetidos à técnica. A incidência de eventos adversos maiores foi de 10% dos pacientes do grupo RMH, contra 0% dos pacientes do grupo CRM, ($p=0,291$). Não houve diferença entre os grupos (RMH vs. CRM, respectivamente) quanto à mortalidade (5% vs. 0%, $p=0,548$), infarto agudo do miocárdio (10% vs 0%, $p=0,291$), acidente vascular cerebral (nenhum caso em ambos os grupos) ou revascularização não planejada (5% vs. 0%, $p=0,548$). A incidência de trombose/oclusão sintomática do enxerto, mediastinite, fibrilação atrial, insuficiência renal, sangramento maior e transfusão de hemoderivados foi semelhante entre os grupos, assim como o tempo de ventilação mecânica o tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e o tempo de permanência hospitalar. **Conclusões:** A revascularização miocárdica híbrida foi viável e segura em 90% dos pacientes, com taxas semelhantes de complicações quando comparada à cirurgia de revascularização miocárdica convencional.

Descritores: revascularização miocárdica híbrida; revascularização miocárdica; doença da artéria coronária; intervenção coronária percutânea; complicações pós-operatórias; mortalidade; ensaio clínico controlado aleatório; estudos prospectivos

ABSTRACT

Feitosa FS. *Safety and feasibility of hibrid coronary revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: The treatment of choice for patients with multivessel coronary artery disease (CAD) is still subject of debate. Hybrid coronary revascularization (HCR) is a technique that combines minimally invasive direct coronary artery bypass surgery (MIDCAB) using the left internal mammary artery (LIMA) as a graft for the left anterior descending artery (LAD) without the use of cardiopulmonary bypass (CPB), with percutaneous treatment of remaining affected arteries. **Objectives:** To assess safety and feasibility of HCR, as proposed by the Heart Team, in patients with multivessel CAD and to compare HCR to conventional coronary artery bypass surgery (CABG) in respect to the occurrence of postoperative complications in 30 days. **Methods:** Prospective randomized clinical trial, performed at the InCor, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. We included adult patients with multivessel anatomically complex CAD candidates for CABG or percutaneous treatment (LAD lesion excluded). Patients were randomized in a 2:1 ratio for hybrid treatment or to conventional CABG. **Results:** From 2014 August to 2018 October, we included 60 patients with complex multivessel CAD indicated for CABG (n=40 for HCR and n=20 for CABG). Baseline characteristics were similar between groups. HCR was viable and safe in 90% of the patients. The incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) was 10% in HCR group vs 0% in CABG group, (p=0.291). There was no statistical difference between groups (HCR vs. CABG, respectively) in occurrence of mortality (5% vs. 0%, p=0.548), myocardial infarction (MI)

(10% vs. 0%, $p=0,291$), stroke (no cases in both groups), or unplanned revascularization (5% vs. 0%, $p=0.548$). The rates of stent thrombosis, symptomatic graft occlusion, mediastinitis, atrial fibrillation, acute kidney injury, major bleeding, and blood transfusion were not different between groups. There was also no difference between groups in duration of mechanical ventilation, length of intensive care unit or hospital stay.

Conclusions: Hybrid coronary revascularization was feasible and safe in 90% of patients, with similar rates of complications when compared to conventional CABG.

Descriptors: hybrid myocardial revascularization; myocardial revascularization; coronary artery disease; percutaneous coronary intervention; postoperative complications; mortality; randomized clinical trial; prospective studies

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são atualmente a principal causa de mortalidade no Brasil e em todo o mundo¹. Em nosso país, em meio às transições demográfica e epidemiológica, as DCV (especialmente a doença arterial coronária [DAC] e a doença cerebrovascular) representam hoje as principais causas de morbidade e mortalidade². Essas doenças trazem também grande ônus financeiro ao país, por gerarem altos custos ao sistema único de saúde (SUS) e serem importante motivo de afastamento do trabalho na população economicamente ativa³.

Dada sua importância, o tratamento da DAC é alvo de inúmeros estudos, porém mantém-se como assunto complexo e controverso. São diversas as opções terapêuticas, que compreendem desde a terapia farmacológica exclusiva, até sua associação aos métodos de revascularização miocárdica - intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) - com diversas associações⁴.

A CRM foi introduzida como tratamento para a DAC em 1968, sendo rapidamente incorporada de forma rotineira em todo o mundo⁴. Ao longo dos anos, com a experiência crescente dos profissionais envolvidos e a incorporação de novas técnicas, a CRM tornou-se a terapia com melhores resultados em longo prazo para pacientes com doença multiarterial, principalmente diabéticos e portadores de doença anatomicamente

complexa^{5,6}. Entretanto, apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, ainda está associada a significativas taxas de morbimortalidade^{7,8}.

Na tentativa de reduzir as complicações associadas à CRM, algumas técnicas foram desenvolvidas, como o uso da artéria torácica interna esquerda (ATIE), a qual se mostrou um enxerto mais duradouro que a veia safena e, conseqüentemente, trouxe maiores benefícios⁹. Outros avanços foram a realização da revascularização do miocárdio (RMC) sem o auxílio da circulação extracorpórea (CEC)¹⁰ e por mini-acesso¹¹, na tentativa de diminuir o trauma e a inflamação desencadeados pela cirurgia. Estudos têm demonstrado que cirurgias sem CEC são associadas a menor morbimortalidade inicial¹²⁻¹⁴. Entretanto, estudos angiográficos apresentaram piores taxas de patência das anastomoses coronárias quando realizadas sem CEC, principalmente quando relacionadas à região lateral e inferior do ventrículo esquerdo^{9,10}. Metanálises recentes têm demonstrado que a cirurgia sem CEC está associada a revascularização menos efetiva, sem prevenir completamente as complicações tradicionais da CRM^{15,16}.

Paralelamente ao avanço das técnicas cirúrgicas, a cardiologia intervencionista também evoluiu bastante, impulsionada pelo desenvolvimento de novos dispositivos, medicamentos e pela experiência adquirida, passando a ser uma alternativa segura e menos invasiva à CRM¹⁷⁻¹⁹. Sua indicação tem se estendido, mesmo em pacientes com DAC multiarterial, anteriormente tratados apenas por cirurgia^{20,21}. Estudos randomizados com pacientes selecionados, de baixo risco e com doença arterial múltipla, mostraram taxas de complicações em 5 anos similares entre os pacientes tratados com *stents* não farmacológicos e aqueles tratados cirurgicamente^{4,19,22}.

Todavia, nem todos os pacientes se beneficiam do tratamento percutâneo. O estudo *Synergy between PCI with TAXUS and cardiac surgery* (SYNTAX) demonstrou que pacientes com DAC triarterial ou com lesão de tronco de coronária esquerda (TCE) têm melhores resultados com a CRM, sobretudo aqueles pacientes com maior complexidade anatômica¹⁹. Deve-se ressaltar, entretanto, que este estudo utilizou *stents* de primeira geração e que estudos mais recentes revelaram que a intervenção multiarterial com *stents* farmacológicos revestidos com everolimus foi associada a redução na taxa de eventos cardíacos adversos em comparação aos *stents* mais antigos²³.

Apesar destes avanços, a reestenose intra-*stent* com necessidade de nova revascularização ainda é o principal fator limitante da ICP em médio e longo prazo^{6,24,25}. Devido à associação de comorbidades, e à complexidade anatômica da DAC, cerca de 10% dos pacientes ainda são referenciados para a CRM²⁶. Estas comorbidades, entretanto, elevam também o risco inerente aos procedimentos cirúrgicos, o que faz com que busquemos abordagens menos invasivas e mais seguras.

Neste sentido, uma abordagem em equipe, que combine as melhores ferramentas disponíveis em ambas as técnicas (CRM e ICP), parece atraente. Essa abordagem conjunta tem sido denominada revascularização miocárdica híbrida (RMH)²⁷. A finalidade seria diminuir o trauma cirúrgico através de um procedimento minimamente invasivo, sem CEC, com uso da AITE para a artéria descendente anterior (DA), associada à ICP das demais artérias comprometidas, promovendo assim uma revascularização miocárdica

completa²⁸. Esta técnica vem sendo cada vez mais utilizada em todo o mundo, porém ainda de forma esporádica, em pacientes selecionados.

Atualmente, as diretrizes internacionais recomendam a RMH apenas para pacientes com limitação à cirurgia convencional ou visando melhorar a relação risco-benefício em pacientes individualizados, podendo ser considerada como opção terapêutica em centros experientes^{29,30}.

Esta recomendação é restrita devido ao baixo número estudos originais publicados, em sua maioria retrospectivos e observacionais, com inclusão de poucos pacientes e que não conseguem responder de forma sistemática às principais questões que envolvem a RMH (aspectos técnicos, como o uso ou não de robótica, se os procedimentos devem ser simultâneos ou estagiados, o melhor momento para a realização da ICP e, principalmente, qual grupo de pacientes mais se beneficiaria da técnica). Na população brasileira ainda não existem estudos randomizados publicados sobre o tema.

Apesar das poucas evidências originais, temos visto nos últimos anos interesse crescente pelo tema³¹. Acreditamos que sua indicação tende a aumentar à medida que a população se torna mais idosa e com mais comorbidades, além de apresentar DAC mais complexa^{32,33}.

Há a necessidade de estudos clínicos maiores, randomizados, visando garantir a segurança da técnica, demonstrar seus potenciais benefícios, complicações e limitações, com o intuito de munir cardiologistas clínicos, cirurgiões e hemodinamicistas com dados confiáveis, para que o papel da RMH seja esclarecido como opção terapêutica para a doença coronária.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a viabilidade e a segurança em curto prazo (30 dias) da revascularização miocárdica híbrida em pacientes com DAC multiarterial anatomicamente complexa, bem como observar as principais complicações agudas decorrentes deste procedimento, quando comparado à cirurgia de revascularização miocárdica convencional.

3 REVISÃO DA LITERATURA

O tratamento de pacientes com DAC multiarterial tem sido assunto de intenso debate e tem se modificado bastante ao longo dos anos. Inicialmente, o tratamento era exclusivamente clínico, baseado no uso de antiagregantes plaquetários, betabloqueadores e agentes antianginosos. Atualmente, somaram-se ao tratamento clínico as técnicas de revascularização miocárdica cirúrgica e intervencionista, com inúmeras variações e combinações.

3.1 Intervenção Coronária Percutânea

A primeira angioplastia coronariana foi realizada em 1977 por Gruntzig³⁴ e desde então seu uso tem se expandido bastante no tratamento da DAC. Com o advento de novos materiais, melhoria nas técnicas e nas medicações adjuvantes, tem-se observado resultados cada vez melhores, com menos complicações em curto, médio e longo prazo.

3.1.1 Evolução dos *stents* farmacológicos e das técnicas percutâneas

Os *stents* são compostos por uma liga metálica, que inicialmente era produzida de aço inoxidável e atualmente vem sendo substituída por ligas de cromo-cobalto ou platina-cromo, que possuem hastes mais finas e maior força radial, entre outras vantagens²⁶. Os *stents* não farmacológicos têm como

principal complicação a restenose intra-*stent*, definida como presença de lesão maior que 50% no diâmetro do segmento tratado, dentro do *stent* ou até 5 mm de suas bordas. A reestenose clínica consiste no retorno dos sintomas de isquemia miocárdica, na presença de reestenose angiográfica comprovada, necessitando nova revascularização da lesão-alvo (RLA). Esta complicação é associada a maiores taxas de mortalidade e de IAM em longo prazo³⁵.

Na tentativa de reduzir a taxa de reestenose de *stent*, a partir da década de 1990 surgiram os primeiros *stents* farmacológicos, nos quais uma droga antiproliferativa e um polímero foram adicionados à estrutura do *stent* convencional. Os primeiros *stents* farmacológicos, entretanto, provocavam uma reação inflamatória local, e podiam levar a trombose de *stent* ou reestenoses tardias²⁶.

Os *stents* de primeira geração são associados a taxas de trombose de *stent* de até 2% no primeiro ano e até 5% em 10 anos³⁶. O desenvolvimento dos *stents* de segunda geração, com estruturas mais finas, polímeros mais biocompatíveis e drogas com melhor efeito citostático foi capaz de reduzir a mortalidade e a incidência de eventos adversos em pacientes selecionados com doença multiarterial, em comparação aos *stents* de primeira geração^{37,38}.

3.1.1.1 O estudo SYNTAX

O estudo SYNTAX¹⁹ comparou a ICP utilizando o *stent* farmacológico de primeira geração eluído com paclitaxel (TAXUS®) com a CRM para o tratamento de pacientes não selecionados portadores de DAC triarterial com ou sem estenose de TCE. Foram estudados 1800 pacientes, aproximadamente um terço deles com lesões triarteriais e sem obstrução de TCE.

Ao final de 5 anos de seguimento clínico, a ICP evidenciou resultados equivalentes à CRM em relação às taxas de mortalidade global (13,9% vs 11,4%; $p=0,10$) e acidente vascular cerebral (AVC) (2,4% vs 3,7%; $p=0,09$). No entanto, analisando os demais desfechos clínicos, a ICP demonstrou ser inferior à CRM quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (37,3% vs 26,9%; $p<0,0001$), infarto agudo do miocárdio (IAM) (9,7% vs 3,8%; $p<0,0001$) e nova revascularização da lesão alvo (25,9% vs 13,7%; $p<0,0001$).

Uma análise ainda mais detalhada dos resultados após cinco anos do estudo SYNTAX, mostrou que o maior benefício da RM sobre a ICP devia-se principalmente ao subgrupo de pacientes com doença coronariana triarterial anatomicamente complexa. A partir dessa observação, os pacientes foram classificados de acordo com o SYNTAX, um escore que quantifica a complexidade da anatomia coronariana de um ponto de vista intervencionista em três categorias distintas: *SYNTAX score* baixo (entre 0 e 22): com risco de eventos adversos semelhante entre CRM e ICP, apenas com tendência a maior índice de reintervenção no grupo tratado com ICP; *SYNTAX score* intermediário (entre 23 e 32): associado a redução no risco de eventos adversos após CRM, principalmente relacionados a diminuição de infarto e reintervenção; e *SYNTAX score* alto (≥ 33): associado com diminuição significativa de eventos após CRM, incluindo morte.

Deve-se ressaltar, entretanto, que o estudo SYNTAX, utilizou o *stent* farmacológico de primeira geração Taxus® (Boston Scientific®), eluído de paclitaxel.

Uma metanálise publicada em 2012 com mais de 117 mil pacientes demonstrou que os *stents* farmacológicos de segunda geração apresentam superioridade quanto às taxas de revascularização do vaso alvo e de revascularização da lesão alvo em comparação aos *stents* eluídos com paclitaxel.

Mesmo com a evolução dos *stents* farmacológicos de segunda geração, estudos atuais mostram que em pacientes com DAC multiarterial, as taxas de revascularização de vaso alvo ainda são uma importante limitação, podendo chegar a cerca de 15% em pacientes tratados com ICP, em comparação a 6,8% naqueles tratados com CRM³⁹.

Outro estudo, uma metanálise de 2016, comparou o uso de ICP vs. CRM em pacientes multiarteriais e evidenciou que após 1 ano de seguimento a ICP foi associada a taxas semelhantes de morte ou IAM, diminuição na incidência de AVC, porém aumento significativo nas taxas de revascularização de vaso alvo em comparação à CRM. Na análise após 5 anos de seguimento, entretanto, a ICP foi associada a aumento na incidência de IAM e morte (principalmente em diabéticos), em comparação à CRM⁴⁰.

Desta forma, observamos que a ICP é uma técnica viável, apresentando melhorias nos resultados nos últimos anos, principalmente devido à evolução dos *stents* farmacológicos, porém a CRM continua sendo o tratamento com melhores resultados em longo prazo para pacientes com DAC multiarterial, principalmente diabéticos e portadores de doença anatomicamente complexa.

3.2 Cirurgia de Revascularização Miocárdica

A cirurgia de revascularização miocárdica foi inicialmente proposta nos anos 1960 e rapidamente se desenvolveu, sendo incorporada de forma rotineira em todo o mundo⁴. A técnica mais utilizada nos dias atuais teve início em 1967, quando Favaloro⁴¹ passou a utilizar a veia safena como ponte, realizando a anastomose proximal na aorta ascendente, e a distal na artéria coronária após a lesão obstrutiva, término-terminal ou término-lateral. Após esse estudo, que incluiu 155 pacientes, foi sistematizada a toracotomia mediana anterior com secção longitudinal do osso esterno, o uso do enxerto de veia safena e a utilização da circulação extracorpórea.

Também nesta época foi iniciado o uso da artéria torácica interna esquerda (ATIE), que era anastomosada diretamente na DA ou na circunflexa (Cx), com excelentes resultados⁴²⁻⁴⁴. De fato, o uso da ATIE com anastomose para a DA é hoje o principal responsável pelos excelentes resultados em longo prazo da revascularização miocárdica convencional, já que esta artéria mantém sua capacidade funcional endotelial e é virtualmente imune ao desenvolvimento de hiperplasia intimal⁴. Estudos prévios demonstraram taxas de patência da ATIE em 10 anos variando de 95 a 98%⁴⁵. Já os enxertos utilizando veias de safena não apresentam resultados semelhantes, com taxa de falência em 12 a 18 meses de até 25%, podendo chegar a 50% em 10 a 15 anos⁴⁶.

Para tentar contornar este problema, o uso de outros enxertos arteriais tem sido aventado, com resultados não muito animadores. Os enxertos com artéria radial demonstraram taxas de patência semelhantes

aos enxertos venosos⁴⁷⁻⁴⁹. Já o uso concomitante da artéria torácica interna direita (ATID) não demonstrou benefícios, com taxas semelhantes de mortalidade em 5 anos⁵⁰, e tem sido associado a cirurgias mais longas, com maiores taxas de complicações, principalmente em diabéticos e obesos⁵¹. Desta forma, o uso de técnicas alternativas tem sido cada vez mais buscado, sendo atual campo de ampla investigação.

3.2.1 Técnicas minimamente invasivas

As técnicas minimamente invasivas visam reduzir o risco de infecções de complicações cirúrgicas, minimizar o desconforto dos pacientes e diminuir o período de recuperação pós-operatório⁵². Podem ser divididas em quatro categorias principais, baseadas na abordagem e no uso da circulação extracorpórea: a) Revascularização miocárdica por acessos periféricos (*Port-acces coronary artery bypass grafting [CABG]*): realizada através de incisões limitadas, com circulação extracorpórea femoro-femoral e cardioplegia; b) Técnicas endoscópicas, assistidas por robô; c) Cirurgia aberta, sem circulação extracorpórea (*Off-pump CABG ou OPCAB*), realizada através de esternotomia mediana com tamanho reduzido e dispositivos estabilizadores para reduzir o movimento do vaso alvo e d) Cirurgia de revascularização miocárdica direta minimamente invasiva (*MIDCAB*), realizada através de toracotomia anterior esquerda, sem CEC. Para este trabalho, iremos nos ater à revisão dos dois últimos tipos.

3.2.1.1 Cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea

Durante os últimos 30 anos, a CRM tem sido realizada preferencialmente através do uso de circulação extracorpórea, com uso de soluções cardioplégicas que protegem a função miocárdica⁴. A CRM com CEC está associada a melhora dos sintomas isquêmicos e aumento da sobrevida dos pacientes em longo prazo⁵³. Seu uso, entretanto, parece estar associado a aumento da resposta inflamatória sistêmica⁵⁴, disfunção cerebral^{55,56}, maior depressão miocárdica e instabilidade hemodinâmica⁵⁷.

A cirurgia sem CEC começou a ser estudada em 1975⁵⁸, porém apenas em meados dos anos 1990 houve um recrudescimento no interesse por esta técnica^{59,60}. Estudos demonstravam ela poderia ser benéfica, sobretudo em pacientes com mais comorbidades e com disfunção ventricular^{61,62}. Esse entusiasmo, entretanto, foi contrabalançado por evidências que a CRM sem CEC estaria associada a maiores taxas de revascularização miocárdica incompleta, menores taxas de patência dos enxertos, e piores resultados em médio prazo e longo prazo⁶³⁻⁶⁵. Para melhorar a qualidade das anastomoses, ao longo dos anos foram desenvolvidos dispositivos que estabilizam a artéria coronária e facilitam a realização da anastomose distal. Esses estabilizadores trouxeram maior segurança para a realização das cirurgias minimamente invasivas sem circulação extracorpórea^{66,67}.

As evidências mais atuais, baseadas em metanálises com milhares de pacientes, indicam que a CRM sem CEC apresenta suas vantagens, como menores taxas de AVC, insuficiência renal e mediastinite, porém com

aumento da necessidade de nova revascularização e de falência de enxertos em médio e longo prazo¹⁶. Além disso, alguns estudos recentes demonstraram aumento de mortalidade no seguimento de longo prazo^{68,69}.

3.2.1.2 Cirurgia de revascularização miocárdica direta minimamente invasiva (MIDCAB)

Na busca de manter os benefícios do tratamento cirúrgico da revascularização miocárdica com técnicas menos invasivas e com menor trauma cirúrgico, tem-se realizado cada vez mais a revascularização do miocárdio com a artéria torácica interna por minitoracotomia, evitando-se a circulação extracorpórea e a esternotomia total^{70,71}.

O primeiro relato de revascularização do miocárdio por minitoracotomia foi descrito por Benetti e Ballester⁷², em 1995, um procedimento no qual a ATIE foi dissecada com o auxílio do videotoracoscópio e anastomosada na DA por minitoracotomia anterior esquerda. Esta técnica passou a ser amplamente difundida a partir de 1996, com Calafiore *et al.*⁷³, buscando manter os benefícios em longo prazo da ATIE com uma técnica menos invasiva, com menor custo e portanto, mais atrativa.

Uma das principais preocupações dessa nova técnica é a qualidade da anastomose coronária com a artéria torácica interna, sem circulação extracorpórea e por miniacesso. Problemas na anastomose coronária e necessidade de reoperação precoce entre 10% e 15% dos pacientes foram descritos por alguns autores^{74,75}.

A minitoracotomia para a revascularização do miocárdio é realizada principalmente em pacientes com doença coronária uniarterial. Na maioria das casuísticas a operação realizada é a revascularização da artéria coronária descendente anterior com a ATIE^{67,76}. Estudos de patência angiográfica demonstraram taxas de sucesso excelentes (98%), comparáveis às taxas obtidas com a CRM convencional¹¹.

Em um estudo randomizado comparando a *MIDCAB* à ICP para tratamento de DAC exclusiva da artéria descendente anterior, a taxa de morte ou IAM foi similar entre os dois grupos. A necessidade de nova revascularização em 6 meses foi significativamente maior nos pacientes submetidos à ICP. Nesse estudo, a necessidade de reoperação precoce por falência do enxerto aconteceu em 3% dos pacientes e a conversão para esternotomia total foi necessária em 5%. Análises após 5 e 10 anos, demonstraram tendência a diminuição de mortalidade e IAM nos pacientes inicialmente submetidos a ICP e uma redução significativa na necessidade de nova revascularização, além de diminuição dos sintomas nos pacientes inicialmente submetidos a *MIDCAB*^{77,78}.

As limitações desta técnica incluem a obrigatoriedade do paciente tolerar ventilação uni pulmonar seletiva, e a revascularização ser geralmente limitada ao território da artéria descendente anterior. Esta última pode ser contornada através da realização de angioplastia coronária dos demais territórios com *stents*, procedimento denominado revascularização miocárdica híbrida.

3.3 Revascularização Miocárdica Híbrida

A RMH é definida como o procedimento que combina a revascularização miocárdica cirúrgica da artéria descendente anterior utilizando a artéria torácica interna esquerda, sem utilização de circulação extracorpórea, à intervenção coronária percutânea das demais artérias comprometidas²⁷.

Existem algumas razões para esta técnica, em teoria, ser uma boa opção para pacientes com DAC multiarterial: ela mantém os excelentes resultados obtidos com o uso da ATIE como enxerto para a DA, com altas taxas de patência em longo prazo, sem submeter os pacientes aos efeitos deletérios da CEC e da esternotomia mediana total. Não utiliza como enxerto as veias de safena, conhecidas por sua menor taxa de patência em longo prazo. Realiza a ICP para tratamento das demais artérias utilizando *stents* farmacológicos de última geração, associados a menores taxas de complicações. Com os avanços recentes no campo da hemodinâmica, estudos têm demonstrado que as pontes de safena têm taxas de patência semelhantes aos *stents*, sem diferenças de prognóstico em longo prazo^{79,80}.

A RMH foi inicialmente proposta em 1996²⁸ e desde então se tornou importante campo de investigação. Nos últimos anos, alguns estudos sobre a RMH vêm sendo publicados, tentando elucidar aspectos relacionados ao procedimento, como a melhor técnica a se adotar (uso de cirurgia robótica *versus* minimamente invasiva direta, procedimento único ou estagiado; melhor momento para realização da ICP, qual terapia antiplaquetária utilizar, e, principalmente, qual subgrupo de pacientes se beneficiaria mais do procedimento)³². Estes estudos, porém, são em sua maioria retrospectivos

e/ou observacionais, englobam pequeno número de pacientes, possuem falhas metodológicas e baixo poder discriminativo. Revisaremos agora os principais aspectos já abordados na literatura quanto à RMH.

3.3.1 Diferentes técnicas de realizar a RMH

A RMH pode ser realizada tanto de maneira simultânea como em duas etapas (estagiada). A primeira implica na realização da CRM e da ICP em uma sala de operação única (sala híbrida), com diferença de alguns minutos entre um procedimento e o outro, sendo a ICP geralmente realizada logo após o término da CRM. Na forma estagiada, podemos tanto realizar a primeiramente a ICP, seguida da CRM em um segundo momento, quanto a ordem inversa.

O procedimento realizado de maneira simultânea só é possível em hospitais que possuem salas híbridas, com materiais e equipamentos tanto para cirurgia quanto para hemodinâmica. Geralmente, a CRM é realizada primeiro, o que permite que o cardiologista intervencionista estude a qualidade do enxerto de ATIE-DA antes da implantação dos demais *stents*. Ainda mais, angioplastias de alto risco para outros territórios são realizadas com a proteção do território da DA. Caso a anastomose da ATIE-DA tenha algum problema, este pode ser prontamente resolvido até com a confecção de uma nova anastomose, se necessário. Por outro lado, se a angioplastia com o uso do *stent* não for possível, o paciente pode ser rapidamente convertido para cirurgia convencional, com a colocação de outros enxertos nas artérias coronarianas lesionadas⁸¹.

Este tipo de procedimento está associado a menor tempo de internação, menor risco de instabilização das lesões não tratadas e menor recorrência de internações hospitalares entre os procedimentos estagiados^{82,83}. Outra vantagem é a satisfação do paciente, uma vez que todo o procedimento é realizado em um único tempo²⁹.

Quanto às limitações desse tipo de tratamento, pode-se ressaltar a dificuldade no balanço entre a necessidade de dupla antiagregação plaquetária (DAPT) para evitar a ocorrência de trombose dos *stents*, com o risco de sangramento cirúrgico. Outro fator importante é que não sabemos ainda a resposta dos *stents* frente à administração da protamina ao final da CRM, bem como da influência da resposta inflamatória gerada pelo trauma cirúrgico na patência dos *stents*⁴⁵. Nos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), a exposição a um duplo trauma, tanto pelo contraste quanto pela agressão cirúrgica, pode ser um desafio. Por fim, a necessidade de uma sala híbrida e seu altíssimo custo é um dos mais importantes fatores limitantes da RMH simultânea⁸⁴.

Quando optamos pelo tratamento estagiado, de acordo com as diretrizes da *American Heart Association (AHA)* e *American College of Cardiology*, existe um entendimento que a cirurgia deva ser realizada em primeiro lugar²⁹. Esse caminho nos permite visualizar a anastomose do enxerto de ATIE-DA e garantir sua patência inicial, iniciar a terapia de dupla anti-agregação plaquetária sem grande risco de sangramento perioperatório. As desvantagens deste tipo de estagiamento incluem o risco de isquemia dos demais territórios no período pós-operatório, além da necessidade de voltar com o paciente para o centro cirúrgico se houver falha do tratamento percutâneo.

Quando a ICP é realizada em primeiro lugar, há o benefício da realização da anastomose da ATIE-DA em um coração mais estável, com outros territórios já protegidos. Além disso, nos casos em que a angioplastia com *stent* não obteve sucesso, a CRM pode ser realizada de forma completa. As desvantagens dessa metodologia incluem a impossibilidade de estudar a anastomose da ATIE-DA, alto risco de trombose dos *stents* com a suspensão da anti-agregação plaquetária precocemente, uso de plasma ou plaquetas em caso de sangramentos intraoperatório e a resposta inflamatória do organismo frente à agressão cirúrgica. Quando a cirurgia é realizada sem a suspensão da terapia de dupla anti-agregação plaquetária, existe um risco maior de eventos hemorrágicos. Habitualmente, decisões devem ser tomadas através das características dos pacientes, experiência e habilidade do cirurgião, além da disponibilidade de instalações hospitalares.

Os dados atuais sugerem que não há diferenças significativas na incidência de morte, IAM, AVC ou revascularização não planejada entre as estratégias (estagiada vs. simultânea)⁸⁵.

3.3.2 Resultados dos estudos já publicados

De forma geral, os estudos publicados que compararam a RMH à cirurgia convencional (com ou sem CEC), avaliaram cerca de 1700 pacientes⁸⁶.

A RMH tem sido realizada preferencialmente em homens (59% a 80%), com idade média em torno de 65 anos (61 a 67 anos). A incidência de indivíduos diabéticos variou de 23% a 40%. O *SYNTAX score* variou de 24 a 35, sugerindo que a maioria dos pacientes incluídos para os registros e

coortes pertencia ao grupo de *SYNTAX score* intermediário⁸⁵. A técnica cirúrgica utilizada variou bastante, desde esternotomia parcial, técnicas minimamente invasivas, técnicas endoscópicas e assistidas por robótica, até pacientes submetidos a esternotomia completa⁸⁶, realizadas de forma simultânea ou estagiada. A maioria dos pacientes foi submetido a angioplastia com *stents* farmacológicos (34% a 100%).

Como resultados gerais, a RMH foi capaz de fornecer benefícios em curto prazo, como diminuição de tempo de intubação, tempo de permanência em UTI, menor necessidade de transfusão sanguínea e menor tempo de permanência hospitalar⁸⁶. Entretanto, não há evidências robustas quanto a ganhos em termos de mortalidade ou outros desfechos com maior relevância clínica. A mortalidade perioperatória nestes estudos foi baixa, variando de 0% a 1,3% na população geral. Ao avaliarmos diversos subgrupos, observamos que a mortalidade em diabéticos foi de 2,5%⁸⁷ e apenas 2,8% em pacientes idosos (>64 anos)⁸⁸. Em um dos estudos, a população foi estratificada de acordo com o *SYNTAX score* e com o EuroSCORE e foi demonstrado que os pacientes com *SYNTAX score* alto, independentemente do valor do EuroSCORE, apresentavam alta taxa de mortalidade perioperatória (22% a 25%)⁸⁹.

O único estudo randomizado sobre o tema foi publicado em 2014, por Gøstior *et al.*⁹⁰ e avaliou a viabilidade da RMH em 200 pacientes com DAC multiarterial. Os pacientes foram selecionados para cirurgia convencional (n=102) ou técnica híbrida (n=98) e foram avaliados quanto à presença de eventos adversos maiores (morte, IAM, AVC, necessidade de nova

revascularização e sangramento maior) em 12 meses. Foi demonstrado que a técnica híbrida é viável, já que 93,9% dos pacientes foram submetidos ao procedimento completo, com taxa de conversão para cirurgia convencional de apenas 6,1%. Ao final de 1 ano, as taxas de eventos adversos como morte (2,0% vs. 2,9%; p=NS), IAM (6,1% vs. 3,9%; p=NS), sangramento maior (2,0% vs. 2,0%; p=NS) e necessidade de nova revascularização (2% vs. 0%; p=NS) foram semelhantes entre os dois grupos. Recentemente foi publicado o seguimento de 5 anos destes pacientes, sem alteração significativa dos resultados⁹².

Revisões sistemáticas e metanálises têm sido realizadas, no intuito de compilar estes dados e fornecer evidências mais robustas quanto aos possíveis benefícios da RMH. Duas metanálises recentes corroboram os resultados já demonstrados, nos quais não houve benefícios da RMH em relação à cirurgia convencional em termos de mortalidade, AVC ou tempo livre de eventos adversos^{85,93}. Em uma delas, Phan *et al.*⁹³ demonstraram diminuição significativa nas taxas de infarto miocárdico e de transfusão sanguínea, além de menor tempo de permanência hospitalar e em unidade de terapia intensiva (UTI). Foi demonstrado também melhora na qualidade de vida dos pacientes submetidos a RMH, após 6 meses do procedimento⁸⁵.

Metanálises recentes demonstraram aumento da necessidade de nova revascularização em médio a longo prazo em pacientes submetidos a RMH quando comparada à CRM^{85,93}.

Atualmente, com as evidências mais recentes, a Associação Americana de Cardiologia tem recomendado a RMH apenas para pacientes com limitação

à cirurgia convencional (por exemplo, calcificação importante da aorta proximal ou leito arterial ruim para enxertos venosos, mas passíveis de angioplastia), que não possuem enxertos venosos disponíveis ou que possuem DA desfavorável para ICP (Classe IIa, nível de evidência B). Pode ser razoável também a indicação visando melhorar a relação risco-benefício em pacientes individualizados (Classe IIb, nível de evidência C)²⁹. Mais recentemente, em 2014, a diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia/Associação Europeia de Cirurgia Cardiorácica definiu RMH como recomendação Classe IIb, que pode ser considerada em centros experientes, em pacientes selecionados³⁰.

Pacientes com múltiplas comorbidades, com alto risco de infecção de ferida operatória, obesidade severa ou algum tipo de fragilidade devem ser considerados para RMH⁹⁴. Por outro lado, pacientes que apresentam lesões anatomicamente complexas na Cx e coronária direita (CD), que precisariam de múltiplos *stents*, ou que apresentam oclusões crônicas destas artérias, são fracos candidatos à RMH⁸⁸.

Apesar da RMH ainda não ser amplamente difundida, seu uso tende a aumentar nos próximos anos, à medida que a população com doença coronariana tende a crescer, se tornar mais idosa e ter mais comorbidades, além de apresentar DAC mais complexa³².

Uma pesquisa recente realizada com 200 cardiologistas e cirurgiões cardíacos dos Estados Unidos evidenciou que estes profissionais acreditam que a RMH é uma técnica cirúrgica alternativa que deve ser considerada em pacientes selecionados e que seu uso tende a crescer nas próximas décadas³³.

4 MÉTODOS

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram apresentados à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e para Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) e aprovados em agosto de 2014 sob os números SDC:3899/13/024 e CAAE: 00552413.7.0000.0068 (Anexo A e B). O estudo está registrado na plataforma *Clinicaltrials.gov* sob o registro NCT02226900. Foi obtido apoio financeiro da empresa *Boston Scientific Corporation*, através do fornecimento dos *stents* farmacológicos *Promus Element Everolimus™*.

Trata-se de um estudo piloto, unicêntrico, prospectivo e randomizado (2:1), que avaliou pacientes com DAC triarterial e indicação de revascularização miocárdica convencional. Após a cineangiocoronariografia (CATE) diagnóstica demonstrando doença coronária triarterial significativa, os casos foram avaliados por uma equipe multidisciplinar (composta por no mínimo três membros, sendo um cardiologista clínico, um cardiologista intervencionista e um cirurgião cardiovascular). Se houvesse consenso quanto à equivalência das abordagens híbrida e convencional, e o paciente preenchesse todos os critérios de inclusão do estudo, sem apresentar nenhum dos critérios de exclusão, ele era então chamado para uma avaliação clínica, onde eram explicados os detalhes do estudo. Os pacientes

que aceitassem participar deveriam assinar o TCLE, para posterior randomização entre RMH ou CRM convencional.

Para este estudo piloto, um número amostral de 60 pacientes foi arbitrariamente selecionado. A sequência das estratégias de tratamento foi gerada a partir de um sistema eletrônico, realizado logo após o agendamento cirúrgico e a assinatura do TCLE.

O mascaramento não foi possível devido à necessidade de CATE e angioplastia adicional no grupo intervenção, já que não seria ético submeter o grupo convencional a um procedimento invasivo desnecessário.

Um instrumento de coleta de dados foi elaborado para obtenção e organização das informações exigidas pelo estudo (precisa colocar anexo?). Os dados coletados foram armazenados no banco de dados eletrônico *Research Eletronic Data Capture* (REDCap) no site <https://redcap.hc.fm.usp.br>⁹⁵.

Para serem elegíveis, os pacientes deveriam apresentar todos os critérios de inclusão e não apresentar nenhum dos critérios de exclusão.

4.1 Critérios de Inclusão

a) Pacientes acima de 18 anos.

b) Doença aterosclerótica coronária triarterial definida como um dos

itens abaixo:

- Lesão na DA $\geq 70\%$ (em terço proximal ou médio) e pelo menos um ramo principal, tanto no território da Cx quanto no território da CD, acometidos com lesões importantes estimadas visualmente por CATE; ou

- Lesão intermediária (entre 50% e 70%) na DA, em terço proximal ou médio, e pelo menos um ramo principal, tanto no território da Cx quanto no território da CD, acometidos com lesões importantes estimadas visualmente por CATE, e pelo menos uma das três condições abaixo:

- Evidência não invasiva de isquemia detectada no território da DA; e/ou
- Reserva de fluxo fracionada (FFR) demonstrando obstrução importante ao fluxo na lesão intermediária ($FFR \leq 0,80$); e/ou
- Redução importante da área luminal mínima (LMA) ($\leq 4,0 \text{ mm}^2$) da lesão intermediária, estimada pelo uso de ultrassom intracoronário (USIC).

c) Complexidade anatômica (todos os critérios abaixo):

- *SYNTAX score* global ≥ 23 .
- *SYNTAX score* após exclusão da lesão de DA ≤ 22 .
- Possibilidade anatômica de abordagem das lesões remanescentes (após exclusão da lesão de DA) compatível tanto por cirurgia quanto por intervenção percutânea.

d) Quadro clínico de isquemia silenciosa, angina estável, angina instável ou IAM recente, desde que os valores de fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB) já tivessem retornado aos valores normais.

e) Assinatura do TCLE.

4.2 Critérios de Exclusão

a) Disfunção ventricular importante (fração de ejeção de ventrículo esquerdo [FEVE] \leq 30%).

b) Antecedente de intervenção coronária percutânea em uma das lesões alvo previamente à randomização.

c) Antecedente de intervenção coronária percutânea em um dos vasos alvo dentro de 1 ano antes da randomização.

d) Antecedente de cirurgia de revascularização miocárdica previamente à randomização.

e) Necessidade de qualquer outro procedimento cirúrgico combinado à cirurgia de revascularização miocárdica.

f) Valores de CK-MB acima do valor de referência laboratorial, ou IAM recente com níveis de marcadores de necrose miocárdica ainda elevados.

- Nota: pacientes com IAM recente nos quais os valores de troponina ainda estavam elevados, porém em descenso, e os valores de CK-MB já haviam se normalizado poderiam ser elegíveis. Neste caso, os valores de CK-MB foram usados para definição de IAM peri-procedimento.

g) Pacientes com contraindicação à DAPT por pelo menos 1 ano após o procedimento.

h) Pacientes que deveriam ser submetidos a procedimentos cirúrgicos (cardíacos ou não cardíacos) no período de 1 ano.

j) Presença de qualquer condição clínica que levasse o cirurgião cardíaco, o cardiologista clínico ou o cardiologista intervencionista a

acreditar que não existia equivalência entre os procedimentos propostos (CRM convencional ou RMH).

k) Gravidez ou intenção de engravidar.

l) Comorbidades não cardiológicas com expectativa de vida menor que 1 ano.

m) Participação em outros protocolos de pesquisa que não haviam atingido ainda o desfecho primário.

n) Doença aterosclerótica coronária uniarterial ou multiarterial sem lesão no ramo descendente anterior ou sem indicação para tratamento cirúrgico.

4.3 Pacientes

Foram avaliados 1525 pacientes acompanhados no InCor-HCFMUSP com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica cirúrgica no período de agosto de 2014 a outubro de 2018. Destes, 60 preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o TCLE e foram incluídos no estudo.

4.4 Cuidados Pré-Operatórios

Os cuidados pré-operatórios de todos os pacientes incluídos no estudo, independente do grupo para o qual ele foi alocado, constou de:

a) Avaliação pré-operatória: coleta de exames laboratoriais, radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiografia. Pacientes com idade superior a 60 anos, com sopro carotídeo, ou com lesão de TCE

deveriam ser submetidos a ultrassom doppler de carótidas para rastreamento de doença carotídea. Os pacientes com estenose carotídea importante $\geq 80\%$ deveriam ser submetidos a tratamento, conforme rotina do centro do estudo.

b) Medicações pré-operatórias: na ausência de contraindicações, os pacientes foram tratados com ácido acetil salicílico (AAS), estatinas e medicações anti-hipertensivas previamente à abordagem cirúrgica. Para pacientes em uso de antiplquetários, como ticagrelor, clopidogrel ou prasugrel, estes medicamentos foram suspensos e o procedimento adiado por 3, 5 ou 7 dias, respectivamente. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e de betabloqueadores foi suspenso antes da cirurgia, para que eles não estivessem mais efetivos no momento do procedimento.

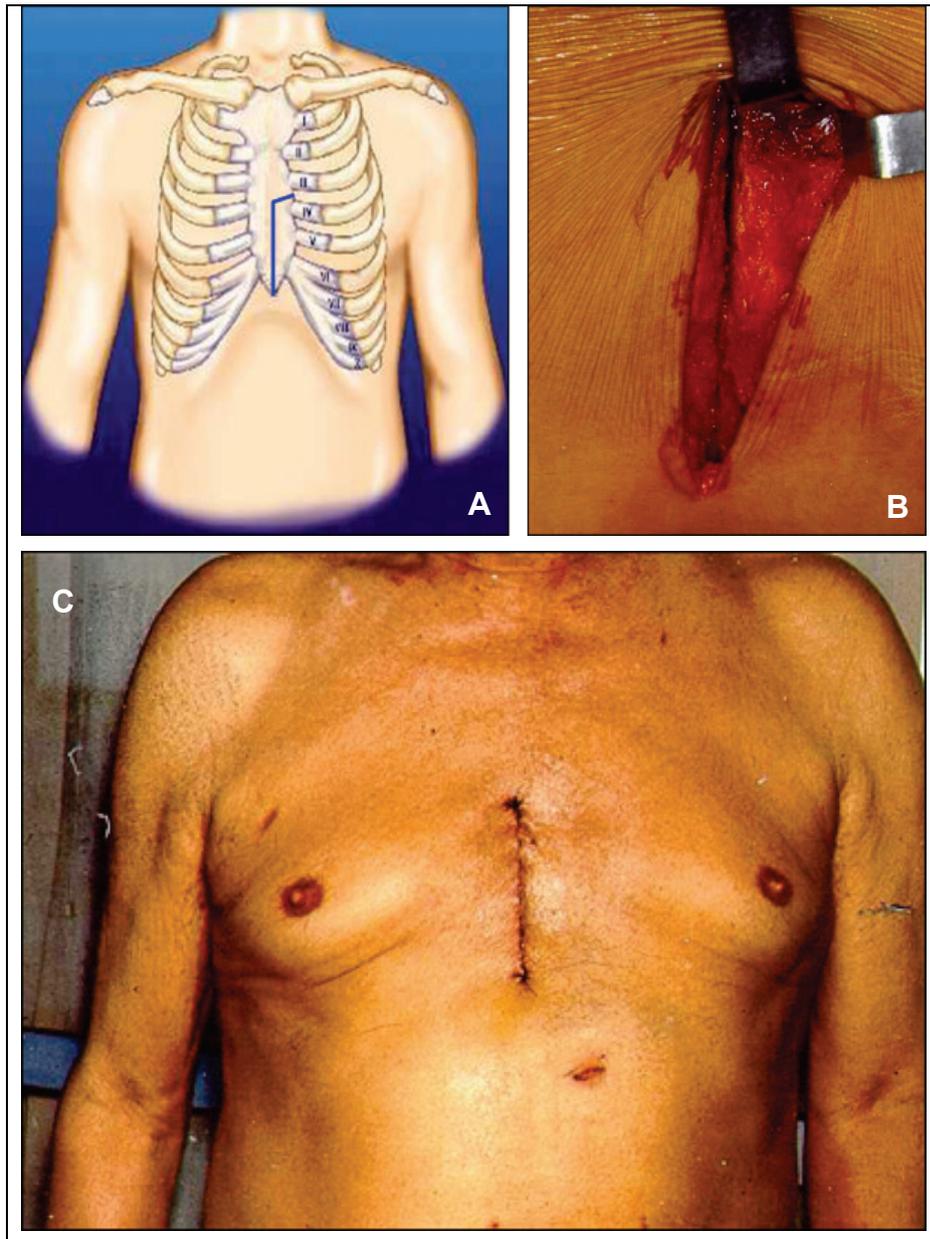
c) Momento do procedimento: Os pacientes receberam o tratamento designado em até 2 semanas após a randomização. Todos os pacientes foram submetidos a revascularização miocárdica no máximo um mês após a randomização. Os procedimentos intervencionistas foram realizados de forma eletiva, após a randomização. Em caso de necessidade de revascularização cirúrgica de emergência ou intervenção coronariana de urgência após a randomização, enquanto os pacientes aguardavam pelo tratamento designado, isto foi considerado como um evento adverso, mesmo que as lesões tratadas fossem as mesmas já visualizadas em CATE anterior.

4.5 Grupo Revascularização Miocárdica Híbrida

O tratamento dos pacientes randomizados para o grupo tratamento híbrido foi dividido em dois passos: a) Revascularização cirúrgica da DA com enxerto de ATIE (ATIE-DA) e b) Intervenção coronária percutânea das lesões remanescentes com *stents Promus Element Everolimus™* (Boston Scientific, USA).

4.5.1 Revascularização cirúrgica ATIE-DA

Todos os pacientes foram operados por uma única equipe cirúrgica. A CRM com anastomose ATIE-DA foi realizada sob anestesia geral, esternotomia parcial inferior em “L” invertido limitado ao terceiro espaço intercostal esquerdo (Figura 1), dissecação parcial da ATIE entre o segundo e sexto espaços intercostais e revascularização miocárdica sem CEC.



A: desenho esquemático; B: Aspecto intraoperatório; C: Aspecto final na alta hospitalar.

Figura 1 Esternotomia parcial inferior em “L” invertido no terceiro espaço intercostal esquerdo

Foi utilizado estabilizador cardíaco e *shunt* intracoronário em todos os pacientes (Figura 2), conforme descrição prévia da nossa experiência¹¹.

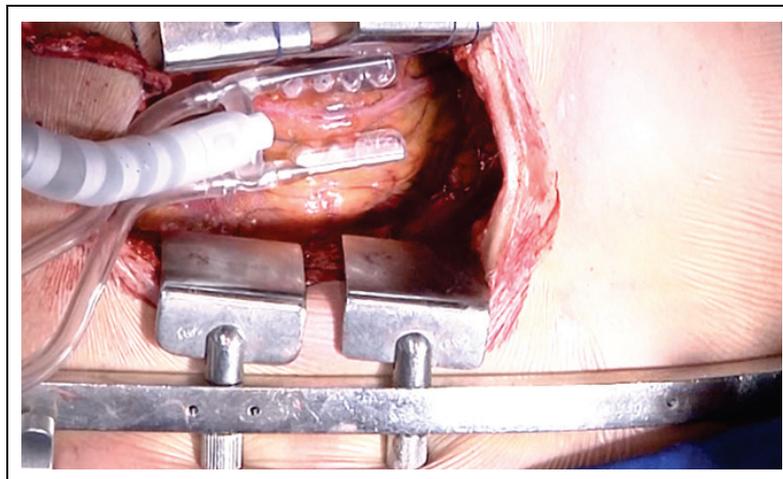


Figura 2 - Visualização da artéria descendente anterior após colocação do estabilizador cardíaco

Após a anastomose ATIE-DA, a patência do enxerto foi avaliada com a fluxometria intraoperatória, sempre que possível (Figura 3). Ao término da cirurgia, os pacientes foram encaminhados à UTI pós-operatória.

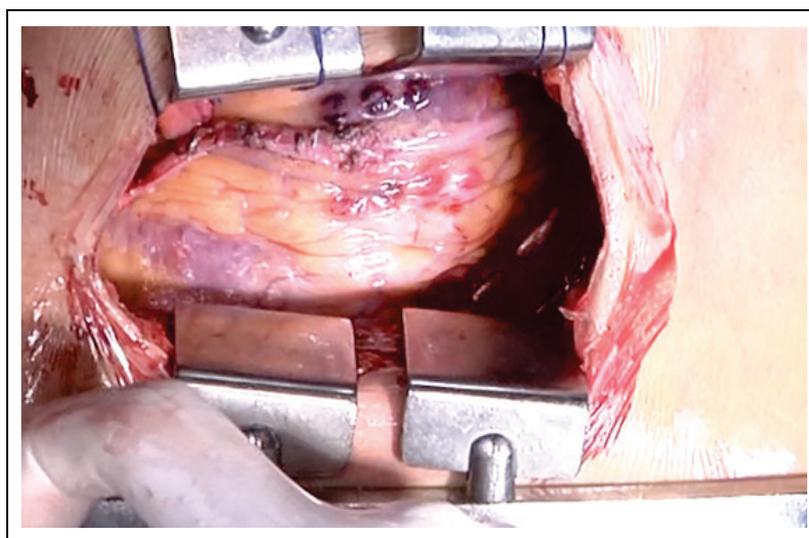


Figura 3 - Aspecto final da anastomose da artéria torácica interna esquerda para descendente anterior

4.5.2 Intervenção coronária percutânea das lesões remanescentes

A intervenção coronária percutânea das lesões remanescentes foi realizada após o término completo do estágio cirúrgico, extubação e estabilização clínica do paciente, preferencialmente até o 3º dia após o primeiro procedimento, tão logo possível (após retirada dos drenos torácicos). A técnica da angioplastia, bem como o sítio de acesso vascular e a forma de hemostasia foram decididos a critério do cardiologista intervencionista. Apenas o *stent Promus Element Everolimus™* revestido com everolimus foi utilizado. As seguintes técnicas foram altamente recomendáveis: pré-dilatação das lesões com balão ou outros dispositivos, seleção do diâmetro do *stent* de acordo com o diâmetro distal do vaso de referência, pós-dilatação opcional, utilizando balões não complacentes. Foi permitido o uso de FFR e USIC durante o procedimento para guiar a intervenção.

Em adição ao AAS, todos os pacientes utilizaram clopidogrel na dose de ataque de 300 mg ou 600 mg, conforme avaliação clínica. Após a ICP, o uso de clopidogrel foi mandatório, salvo na presença de complicações decorrentes do seu uso. O uso de medicações anticoagulantes durante o procedimento foi permitido e o tipo de anticoagulante decidido a critério do time de cardiologistas clínicos e intervencionistas. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa puderam ser utilizados, principalmente em pacientes com alta carga de trombos ou com complicações trombóticas ou isquêmicas durante o procedimento, porém seu uso foi altamente desencorajado.

Foi considerado sucesso angiográfico da ICP o implante de *stent* com estenose em diâmetro intra-*stent* final <20% na ausência de lesões residuais

>30% nas bordas, dissecções, trombo ou comprometimento significativo de ramo lateral importante e com fluxo anterógrado normal *TIMI III*⁹⁶ (análise visual).

4.6 Grupo Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

O procedimento foi realizado sob anestesia geral, esternotomia mediana e revascularização programada do miocárdio com CEC. A proteção miocárdica utilizada foi a cardioplegia sanguínea anterógrada, fria e intermitente em todos os pacientes. Todas as áreas isquêmicas passíveis de tratamento foram revascularizadas. A ATIE foi anastomosada na DA em todos os casos, sendo utilizados outros enxertos (ATID ou veias de safena) para as outras artérias comprometidas. Após a cirurgia, os pacientes foram encaminhados à UTI pós-operatória.

4.7 Cuidados Pós-Operatórios

Os pacientes de ambos os grupos foram encaminhados para a UTI pós-operatória, ainda sob efeito anestésico, entubados e com ventilação mecânica assistida, seguindo a rotina habitual da instituição.

Na UTI pós-operatória os pacientes foram extubados assim que recuperaram o nível de consciência e apresentaram parâmetros hemodinâmicos para tal. Nesse período, foram observadas eventuais complicações hemorrágicas, neurológicas, pulmonares, renais e infecciosas, assim como o aparecimento de resposta inflamatória, arritmias, isquemia miocárdica e síndrome de baixo débito cardíaco.

A avaliação de isquemia miocárdica perioperatória seguiu a rotina do serviço, com a dosagem de isoenzimas creatinina quinase (CPK), da sua fração MB massa (CK-MB massa) e da troponina I de 6 em 6 horas no pós-operatório imediato e nos dias subsequentes somente quando necessário, além do eletrocardiograma realizado diariamente.

Após apresentarem estabilidade hemodinâmica, na ausência de complicações, os pacientes receberam alta da UTI para unidade de internação, onde tiveram seus parâmetros clínicos otimizados, para posterior alta hospitalar, tão logo fosse possível.

4.8 Acompanhamento Clínico Pós-Operatório

Após a alta hospitalar, os pacientes foram encaminhados ao ambulatório de pesquisa clínica do InCor para seguimento clínico, com o objetivo de investigar a ocorrência de eventos adversos como arritmias, infecções, sangramentos, recidiva da angina, infarto agudo do miocárdio, necessidade de nova revascularização não programada, reoperação ou óbito. Todos os pacientes foram acompanhados com consulta ambulatorial após 30 dias (\pm 7 dias).

4.9 Desfechos

4.9.1 Desfecho primário

O desfecho primário do estudo é a viabilidade da revascularização miocárdica híbrida proposta no pré-operatório pela equipe médica multidisciplinar, na ausência de eventos adversos maiores (mortalidade global, IAM, AVC e necessidade de revascularização não planejada) no período de 30 dias após intervenção.

4.9.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários foram avaliados no período de 30 dias após intervenção:

- Mortalidade global.
- Infarto agudo do miocárdio.
- Acidente vascular cerebral.
- Necessidade de revascularização miocárdica não planejada.
- Trombose de stent e/ou oclusão de enxerto sintomáticos.
- Tempo de ventilação mecânica.
- Tempo de permanência em UTI.
- Tempo de permanência hospitalar.
- Infecção profunda de sítio cirúrgico (mediastinite).
- Sangramento maior.
- Necessidade de transfusão sanguínea.
- Insuficiência renal aguda.
- Fibrilação atrial.

4.10 Definições das Complicações Clínicas

Viabilidade da revascularização miocárdica híbrida: realização da revascularização programada no pré-operatório pelo *Heart Team*, na ausência de eventos adversos (morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou necessidade de revascularização não planejada) em pelo menos 90% dos pacientes, ao final de 30 dias.

Mortalidade global⁹⁷: morte durante a internação para o procedimento ou morte ocorrida por qualquer causa após a alta hospitalar, dentro de 30 dias após procedimento. A causa da morte será atribuída como sendo de causa cardiovascular, não cardiovascular, ou indeterminadas.

- Morte por causa cardiovascular: a morte cardiovascular inclui morte súbita, morte por IAM, morte por insuficiência cardíaca, morte por AVC, morte devido a outras causas cardiovasculares e morte devido a sangramento.
 - a) Morte cardíaca súbita: refere-se à morte que ocorre de forma inesperada e inclui as seguintes mortes:
 - I. Testemunhada e instantânea, sem novos sintomas ou agravamento.
 - II. Testemunhada dentro de 60 minutos após o início de um novo ou agravamento dos sintomas cardíacos.
 - III. Testemunhada e atribuída a uma arritmia identificada (por exemplo, capturado em uma gravação de eletrocardiograma ou testemunhado em um monitor ou por um médico).

- IV. Paciente em parada cardíaca e ressuscitação sem sucesso.
 - V. Paciente reanimado com sucesso a partir de uma parada cardíaca, mas que vai a óbito sem a identificação de uma etiologia não cardíaca (síndrome pós-parada cardíaca).
 - VI. Morte sem testemunhas (informações sobre o estado clínico do paciente antes da morte devem ser fornecidas, se disponíveis).
- b) Morte por infarto agudo do miocárdio: refere-se a um IAM que conduz inexoravelmente à morte, geralmente dentro de 30 dias. Morte por sequelas conhecidas do IAM incluindo complicações mecânicas, arritmias e/ou falência cardíaca, assim como a morte resultante de um procedimento para o tratamento de isquemia miocárdica ou para tratar uma complicação resultante de infarto do miocárdio devem ser consideradas morte devido a IAM.

NOTA: Mortes decorrentes do IAM que ocorre como consequência direta de uma investigação/processo/operação cardiovascular devem ser classificados como morte devido a outra causa cardiovascular.

- c) Morte devido à insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico: refere-se à morte que ocorre no contexto de agravamento dos sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca, sem evidência de outra causa de morte. O choque cardiogênico é definido

- como pressão arterial sistólica <90 mmHg por mais de uma hora, não responsivo à reposição volêmica e/ou correção da frequência cardíaca, atribuído à disfunção cardíaca e associado a sinais de hipoperfusão de órgãos-alvo sistêmicos.
- d) Morte por acidente vascular cerebral (hemorragia intracraniana ou acidente vascular cerebral não-hemorrágico): refere-se a um AVC ou uma complicação de um AVC que leva inexoravelmente à morte, geralmente dentro de 30 dias após a suspeita de evento.
- e) Morte devido a outras causas cardiovasculares: refere-se à morte decorrente de uma causa cardiovascular não incluída nas categorias acima (por exemplo, arritmia, embolia pulmonar, intervenção cardiovascular, ruptura de aneurisma da aorta ou doença arterial periférica). Complicações fatais de cirurgia de revascularização miocárdica ou ICP, mesmo que a princípio seja "não-cardiovascular", devem ser classificados como mortes cardiovasculares.
- f) Morte devido ao sangramento: refere-se à hemorragia fatal ou hemorragia, que contribui para a morte, com as classificações:
- i. Hemorragia fatal: a morte em que um evento de sangramento leva diretamente à morte dentro de 7 dias. Exemplos de hemorragias fatais incluem hemorragia intracraniana, que leva à hérnia cerebral e morte em 24 horas ou uma hemorragia gastrointestinal maciça que resulta em choque, colapso hemodinâmico e morte.

- ii. Hemorragia que contribui para a morte: a morte em que um evento de sangramento é parte de uma cadeia causal de eventos médicos que finalmente leva à morte dentro de 30 dias, mas o sangramento não é direta e/ou imediatamente relacionado com a morte do paciente. Um exemplo de sangramento que contribui para a morte é um grande sangramento retroperitoneal que leva à drenagem cirúrgica e subsequente desenvolvimento de um abscesso na área de sangramento, que leva à sepse, insuficiência de múltiplos órgãos e à morte, 10 dias após o início do sangramento.
- Morte por causa não cardiovascular: morte não cardiovascular é definida como qualquer óbito não decorrente de morte cardíaca ou morte vascular. As categorias incluem, mas não estão limitados a:
- a. causas pulmonares.
 - b. causas renais.
 - c. causas gastrointestinais.
 - d. causas infecciosas (incluindo sepse).
 - e. causas não-infecciosas, por exemplo, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS).
 - f. neoplasia maligna.
 - g. acidente/trauma.
 - h. suicídio.
 - i. insuficiência de órgãos não cardiovasculares (por exemplo, insuficiência hepática).
 - j. cirurgia não cardiovascular.

- Morte por causa indeterminada: causa indeterminada refere-se a uma morte não atribuível a uma das categorias anteriores de morte cardiovascular ou a causas não cardiovasculares.

NOTA: Para este ensaio todas as mortes com causas indeterminadas foram incluídas na categoria cardiovascular.

Infarto agudo do miocárdio: todos os infartos do miocárdio ocorridos serão classificados conforme definido abaixo:

- Tipo 1: Infarto espontâneo, relacionado a isquemia causada por um evento coronariano primário, aterotrombótico.
- Tipo 2: Infarto secundário, causado por aumento da demanda ou redução da oferta de oxigênio ao miocárdio, como em espasmo coronário, embolia coronária, anemia, arritmia, etc.
- Tipo 3: Morte súbita de possível causa coronária, porém ocorrendo antes da coleta possível de amostra de sangue ou ocorrendo antes de tempo hábil para a elevação de marcadores séricos.
- Tipo 4a: Infarto relacionado a intervenção coronária percutânea.
- Tipo 4b: Infarto relacionado a trombose de *stent*.
- Tipo 5: Infarto relacionado a revascularização cirúrgica do miocárdio.

Os seguintes critérios diagnósticos serão aplicados para identificar a ocorrência de infarto:

- I. Marcadores bioquímicos:
 - Preferencialmente troponina I ou T (ideal) ou CK-MB.
 - Nível de aumento:

- Tipos 1, 2, ou 4b: pico > percentil 99 para o kit utilizado
- Tipo 4a: pico 5X > percentil 99 para o kit utilizado
- Tipo 5: pico 10X > percentil 99 para o kit utilizado
- -Tipo 3: por definição, não há elevação detectada
- Evolução do marcador: é necessária a demonstração de curva típica de elevação e queda dos marcadores. Para pacientes com admissão tardia (p.e. > 24 horas), a ascensão da curva enzimática pode ser perdida, mas seu decréscimo deve ser documentado.

II. A ocorrência de infarto do miocárdico durante o seguimento clínico poderá ser diagnosticada retrospectivamente em pacientes sem documentação bioquímica de infarto, de acordo com os seguintes critérios:

- Nova onda Q $\geq 0,02$ s ou QS em V2 e V3.
- Nova onda Q $\geq 0,03$ s + $\geq 0,1$ mV ou QS em I, II, aVL, aVF, ou V4-V6, em duas ou mais derivações contíguas.
- Nova onda R $\geq 0,04$ s + R>S em V1-V2 com onda T positiva concordante, na ausência de defeito de condução.

Acidente Vascular Cerebral: definido como o aparecimento rápido de um novo déficit neurológico persistente atribuído a uma obstrução do fluxo de sangue cerebral e/ou hemorragia cerebral sem relação com outras causas não vasculares (por exemplo, traumatismo, tumores ou infecção). Os estudos de imagem disponíveis serão considerados para confirmar a impressão clínica e para determinar se existe uma lesão compatível com um AVC agudo. O AVC será classificado como isquêmico, hemorrágico ou indeterminado.

Para o diagnóstico de AVC, devem ser cumpridos os quatro critérios:

I. Rápido início de um déficit neurológico focal/global com pelo menos uma das seguintes características:

- Mudança no nível de consciência.
- Hemiparesia/Hemiplegia.
- Dormência ou perda sensorial afetando um dos lados do corpo.
- Disfasia/afasia.
- Hemianopsia (perda de metade do campo de visão de um dos olhos).
- Amaurose fugaz (perda total/parcial transitória da visão de um olho).
- Outro novo sinal neurológico(s)/sintoma(s) de acordo com AVC.

NOTA: Se o período de início é incerto, a hipótese diagnóstica de AVC pode ser apropriada, desde que não exista outra causa plausível para a apresentação clínica.

II. Duração de um déficit neurológico focal/global ≥ 24 horas ou <24 horas, se qualquer uma das seguintes condições estiver presente:

II.a. Pelo menos uma das seguintes intervenções terapêuticas:

- Farmacológica (isto é, a administração da droga trombolítica).
- Não farmacológicas (isto é, um procedimento neurointervencionista, por exemplo, angioplastia intracraniana).

II.b. Exame de imagem cerebral disponível documentando claramente uma nova hemorragia ou infarto.

II.c. Evolução para morte.

III. Nenhuma outra causa prontamente identificável para a apresentação clínica (por exemplo, tumor cerebral, trauma, infecção, hipoglicemia, outro distúrbio metabólico, lesão periférica, ou efeito colateral de drogas).

IV. Confirmação do diagnóstico através de pelo menos um dos seguintes métodos:

III.a. Avaliação do neurologista ou especialista em neurocirurgia.

III.b. Diagnóstico por imagem cerebral (pelo menos uma das seguintes):

- Tomografia computadorizada.
- Ressonância magnética.
- Angiografia cerebral.

III.c. Punção lombar e análise do líquido espinhal com diagnóstico de hemorragia intracraniana.

III.d. Outra evidência convincente de AVC.

Se os sinais focais agudos representarem um agravamento de disfunção anterior, esses sinais devem:

- I. Persistirem por mais de uma semana, ou
- II. Persistirem por mais de 24 horas e serem acompanhados por uma nova imagem na tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Para a classificação de AVC, considerar:

- Isquêmico (não-hemorragico): um AVC causado por uma obstrução arterial de etiologia trombótica (aterosclerose) ou embolia.

- Hemorrágico: um AVC devido a uma hemorragia cerebral, documentada por exames de imagem ou autópsia. Esta categoria inclui: hemorragia intracerebral primária (intraparenquimatosa ou intraventricular), acidente vascular cerebral isquêmico com transformação hemorrágica (ou seja, não há evidência de hemorragia em um exame de imagem inicial, mas aparece em um exame posterior), hematoma subdural* e hemorragia subaracnoide primária.
- Indeterminado: o tipo de AVC não pôde ser determinado através de exames de imagem ou outros meios (por exemplo, punção lombar, neurocirurgia ou autópsia) ou nenhum exame de imagem foi realizado.

Reintervenção coronária: procedimentos de nova revascularização do miocárdio podem ser definidos como cirurgia de rRMC ou a ICP.

A Caráter:

- Urgência: um procedimento de urgência é realizado na mesma internação, após o diagnóstico, devido à urgência da condição clínica do paciente.
- Emergência: um procedimento de emergência é aquele que é realizado em um padrão não programado.
- Eletivo: um procedimento eletivo é aquele que está programado e não é urgente ou emergente.

* Todos os hematomas subdurais que ocorrerem durante o ensaio clínico devem ser registrados e classificados como traumático ou não traumático.

B. Definições anatômicas:

- Revascularização da lesão-alvo: revascularização da lesão-alvo é definida como qualquer reintervenção percutânea ou cirúrgica motivada pela lesão-alvo (ou suas bordas de 5 mm).
- Revascularização do vaso-alvo (RVA): é qualquer reintervenção percutânea ou cirúrgica do vaso-alvo, definido como a(s) artéria(s) coronária(s) contêm a lesão-alvo, incluindo os seus ramos, ou enxertos (arteriais ou venosos) que revascularizam o território da lesão-alvo.
- Revascularização de vaso não-alvo: revascularização percutânea ou cirúrgica de artéria(s) coronária(s) que não contêm a(s) lesão(ões) alvo(s).

Trombose de *stent*: definida em trombose definitiva ou provável, de acordo com os critérios da *Academic Research Consortium (ARC)*⁹⁷

- Classificação da trombose de *stent*:
 - Aguda: de 0 a 24 horas após o implante de *stent*.
 - Subaguda: entre 24 horas a 30 dias após o implante de *stent*.
 - Tardia[†]: entre 30 dias a 1 ano após o implante de *stent*.
 - Muito tardia[†]: mais de 1 ano após o implante de *stent*.

NOTA: As trombozes de *stent* tardia e muito tardia incluem causas primárias, bem como trombozes tardias secundárias; trombose tardia secundária é a trombose de *stent* após uma revascularização da lesão alvo.

[†] Corrigido para transfusão (uma unidade de concentrado de hemácia ou uma unidade de sangue total = 1 g/dL Hb).

Trombose de *stent* será relatada como um valor cumulativo ao longo do tempo e nos diversos tempos especificadas acima. Tempo 0 é definido como o período de tempo após a retirada do cateter-guia e o paciente deixar o laboratório de hemodinâmica.

- Definições de trombose de *stent* pela ARC⁹⁷: definitiva, provável e possível:
 - Trombose de *stent* definitiva: é considerada definitiva quando diagnosticada por estudo angiográfico ou anatomopatológico:
 - A. Confirmação angiográfica de trombose de *stent*: presença de um trombo que se origina no *stent*, ou no segmento de 5 mm proximal ou distal do *stent* e na presença de pelo menos um dos seguintes critérios e dentro de uma janela de tempo de 48 horas:
 - i. Início agudo de sintomas isquêmicos em repouso.
 - ii. Novas alterações eletrocardiográficas que sugerem isquemia aguda.
 - iii. Ascensão e queda típica em biomarcadores cardíacos (consulte a definição de IAM espontânea: troponina ou CK-MB > percentil 99 do URL).
 - iv. Trombo não oclusivo.
 - a. trombo intracoronário definido como um defeito (esférico, ovoide ou irregular) não calcificado ou uma falha rodeada por material de contraste (em três lados, ou dentro de uma estenose coronária) visto em

projeções múltiplas ou persistência de material de contraste no interior do lúmen, ou de uma visível embolização de material intraluminal.

v. Trombo oclusivo

- a. TIMI 0 ou TIMI 1 trombo intra-*stent* ou proximal a um *stent* até o ramo lateral proximal mais adjacente ou ramo principal (se originado do ramo lateral).
- b. Confirmação anatomopatológica de trombose do *stent*.

Evidências de trombo recente dentro do *stent* determinada na autópsia ou através da análise de tecido retirado após trombectomia.

- Trombose de *stent* provável: considerada quando ocorrida após implante de *stent* intracoronário nos seguintes casos:
 - a. Qualquer morte inexplicável dentro dos primeiros 30 dias.
 - b. Independentemente do tempo após o procedimento principal, qualquer IAM relacionado ao território do *stent* implantado, sem confirmação angiográfica de trombose e na ausência de qualquer outra causa óbvia.
- Trombose de *stent* possível: considerada quando ocorrer qualquer morte inexplicável após 30 dias do implante de *stent* intracoronário até o final do processo de seguimento.

Sangramentos: os eventos hemorrágicos foram definidos de acordo com os critérios do *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC]⁹⁸:

- Tipo 0: Ausência de hemorragia.

- Tipo 1: Hemorragia que não desencadeou avaliação ou tratamento não-programados.
- Tipo 2: Qualquer hemorragia identificável (i.e. hemorragia maior que a esperada em um determinado contexto clínico; incluindo hemorragia por métodos de imagem) que não preencha os critérios para hemorragia dos tipos 3, 4 ou 5, mas que tenha pelo menos uma das seguintes características: I) necessidade de intervenção não-cirúrgica por um profissional de saúde; II) necessidade de hospitalização ou incremento no nível de cuidados; III) necessidade de avaliação imediata.
- Tipo 3
 - Tipo 3a: hemorragia associada a queda da hemoglobina (Hb) ≥ 3 e $< 5^{\ddagger}$ g/dL (causada pela hemorragia) ou qualquer transfusão em paciente com hemorragia.
 - Tipo 3b: hemorragia associada a queda da hemoglobina $\geq 5^*$ g/dL (causada pela hemorragia); tamponamento cardíaco; hemorragia com necessidade de intervenção cirúrgica para seu controle (exclui odontológica, nasal, pele e hemorroidas); hemorragia com necessidade de drogas vasoativas.
 - Tipo 3c: hemorragia intracraniana (não inclui micro sangramentos ou transformação hemorrágica; inclui intra-espinhal) ou sangramento intraocular com comprometimento visual.

[‡] Corrigido para transfusão (uma unidade de concentrado de hemácia ou uma unidade de sangue total = 1 g/dL Hb).

- Tipo 4: sangramento relacionado a revascularização cirúrgica do miocárdio; sangramento intracraniano pós-operatório nas primeiras 48 horas[§]; reoperação para controle de sangramento; transfusão de ≥ 5 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias nas primeiras 48 horas; drenagem torácica ≥ 2 L em 24 horas.
- Tipo 5: hemorragia fatal
 - Tipo 5a: Hemorragia fatal provável: sem confirmação por autópsia ou exame de imagem, porém com suspeita clínica.
 - Tipo 5b: Hemorragia fatal definitiva: hemorragia evidente ou confirmação por autópsia ou confirmação por exame de imagem.

NOTA: Transfusões de plaquetas devem ser anotadas e relatadas, mas não são incluídas nestas definições.

NOTA: Caso um sangramento relacionado à revascularização cirúrgica não seja adjudicado como pelo menos Tipo 3, o evento deverá ser classificado como “evento não-hemorrágico”.

Tempo de ventilação mecânica: tempo (em horas) entre o início da ventilação mecânica e o momento de extubação do paciente. Foi considerado ventilação mecânica prolongada a necessidade de ventilação mecânica maior que 24 horas no pós-operatório.

Tempo de permanência em UTI: tempo (em dias) desde o término do procedimento cirúrgico, até a alta da UTI para leito de enfermaria.

Tempo de permanência hospitalar: tempo (em dias) desde o procedimento cirúrgico até a alta hospitalar.

[§] Somente transfusões alogênicas são consideradas para sangramento Tipo 4. Re-infusões autólogas tipo “cell saver” não são computadas.

Infecção profunda de sítio cirúrgico (mediastinite)⁹⁹: infecção de sítio cirúrgico (ISC): infecção que ocorre na incisão cirúrgica e/ou em tecidos manipulados durante a operação. Pode ser superficial, quando envolve apenas a pele e o tecido subcutâneo à incisão, ou profunda, quando envolve tecidos moles profundos à incisão como fáscia, músculos, órgãos ou cavidade. Mediastinite é definida como infecção profunda de sítio cirúrgico esternal com drenagem de secreção purulenta ou deiscência de ferida operatória (espontânea ou aberta intencionalmente pelo cirurgião), associada a um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ($T > 38^{\circ}\text{C}$), dor ou sensibilidade local; ou abscesso ou outra evidência de infecção que envolva incisão profunda, encontrado no exame físico, durante reoperação ou através de exame radiológico ou histopatológico; ou diagnóstico de infecção esternal profunda por um cirurgião.

Insuficiência renal aguda: utilizada a classificação de *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) para IRA, que define a lesão renal aguda como uma redução abrupta (em 72 horas) na função renal caracterizada por elevação absoluta da creatinina (Cr) maior ou igual a 0,3mg/dL ($\geq 26,4 \text{ mol/L}$), um aumento percentual de Cr maior ou igual a 50% (1,5 vezes a Cr basal), ou uma redução do débito urinário para menos que 0,5 mL/kg/h por 6 horas ou mais¹⁰⁰. A necessidade de diálise foi baseada em indicação clínica e avaliação laboratorial diária.

Fibrilação atrial: presença de fibrilação atrial (FA) nova ao ECG, sintomática ou não, dentro dos primeiros 30 dias após o procedimento cirúrgico. Foi realizado ECG diariamente durante a internação em UTI e, após alta da UTI, sempre que houvesse suspeita clínica de arritmia.

4.11 Análise Estatística

A análise dos dados constou, inicialmente, da descrição dos pacientes randomizados para os dois grupos quanto às características demográficas, grau de insuficiência coronária, procedimento cirúrgico realizado e características dos procedimentos realizados, complicações no intra e pós-operatório, e ocorrência de eventos cardíacos e adversos em 30 dias. Para tanto, os dados quantitativos foram analisados quanto à distribuição normal com o teste de Kolmogorov-Smirnov e foram resumidos por intermédio da média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQ). Para os dados categóricos foram construídas tabelas de frequências absolutas e relativas. Os dois grupos foram comparados conforme o princípio de intenção de tratar (*intention-to-treat*). As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado ou teste de Fisher ou teste da razão da verossimilhança e as variáveis contínuas pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. Para estimar a probabilidade de evolução livre de eventos cardíacos ou probabilidade de sobrevida ao longo do tempo foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Os eventos dependentes de tempo foram comparados através de modelos de Riscos Proporcionais de Cox.

Os testes foram bi-caudais e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5 RESULTADOS

Desde agosto de 2014 a outubro de 2018, um total de 1525 pacientes foi indicado para cirurgia de revascularização miocárdica em nossa instituição. Destes, 60 pacientes com DAC triarterial preencheram todos os critérios de inclusão, não apresentaram critérios de exclusão, aceitaram participar da pesquisa e assinaram o TCLE. Eles foram randomizados numa razão 2:1, sendo 40 pacientes alocados para a estratégia de revascularização miocárdica híbrida (grupo RMH ou híbrido) e 20 pacientes para a estratégia de cirurgia de revascularização miocárdica convencional (grupo CRM ou convencional). Não houve perdas de seguimento ou desvios de protocolo durante o estudo (Figura 4).

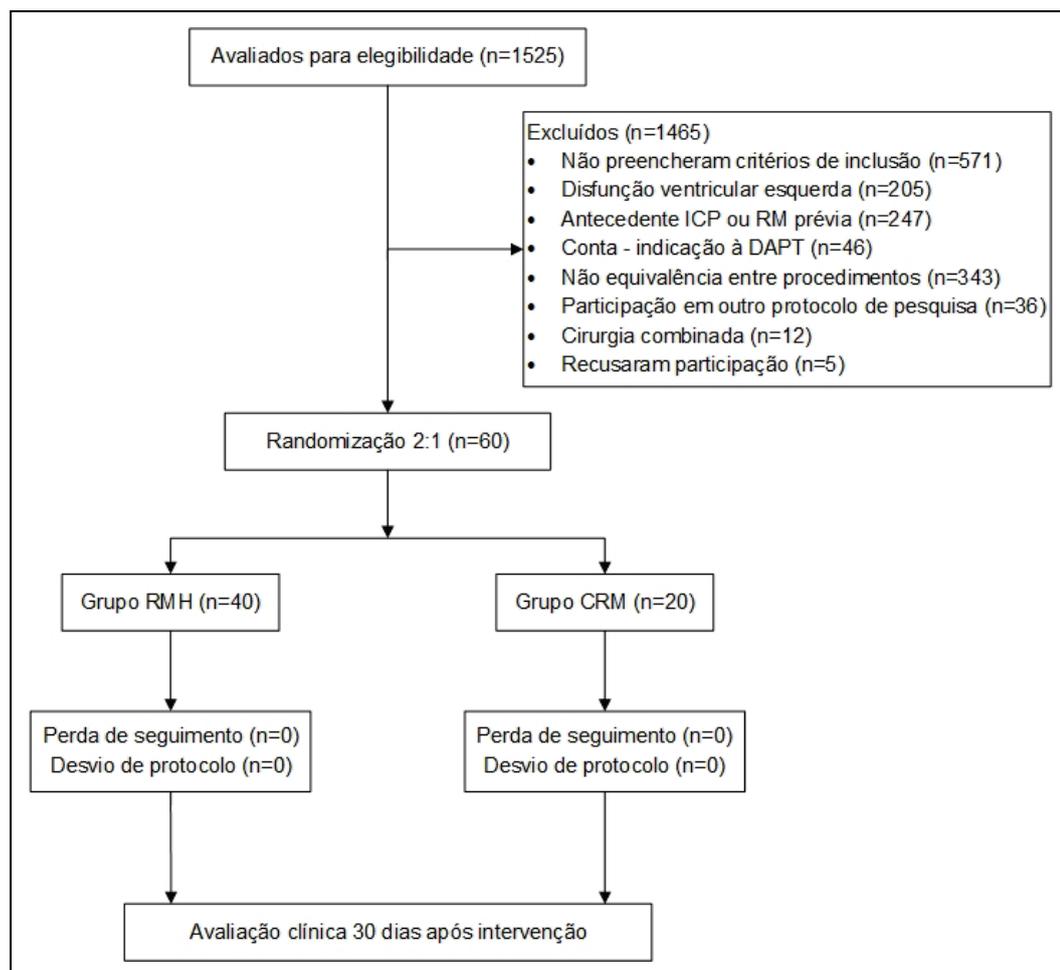


Figura 4 - Fluxograma do estudo

5.1 Características Pré-Operatórias

Os grupos foram homogêneos quanto à maioria das características pré-operatórias. A idade mediana dos pacientes foi de 60 anos (IQ 55 - 67) no grupo RMH e 59 anos (IQ 54 - 71) no grupo CRM ($p=0,869$) e houve predomínio do sexo masculino nos dois grupos (75% vs 90%, respectivamente, $p=0,422$).

Dentre as comorbidades, tanto no grupo RMH quanto no CRM, os pacientes apresentavam em sua maioria sobrepeso (índice de massa corporal [IMC] $28 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ vs $27,7 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$, respectivamente,

p=0,736), dislipidemia (97,5% vs 100%, p=1,000) e diabetes mellitus (37,5% vs 50%, p=0,355). Quanto ao tabagismo, a maioria apresentava tabagismo ativo ou pregresso (65% no grupo RMH vs 55% no grupo CRM, p=0,225), mas apenas um pouco mais de 10% tinha doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) diagnosticada (12,5% vs 15%, respectivamente, p=1,000). As incidências de insuficiência renal crônica (7,5% vs 5%, respectivamente, p=1,000), infarto miocárdico (37,5% vs 20%, respectivamente) e doença neurológica prévios (0% vs 10%, respectivamente, p=0,107) foram semelhantes nos dois grupos.

A única característica que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi a incidência de insuficiência arterial periférica crônica (IAPC), que foi menor no grupo RMH em comparação ao grupo convencional (2,5% vs 20%, respectivamente, p=0,038).

Os pacientes apresentavam função ventricular esquerda normal, semelhante entre os grupos RMH e CRM (FEVE mediana 61% (IQ 55% - 66%) vs 60% (IQ 56% - 59%), respectivamente, p=0,735).

Não houve diferença significativa entre os grupos RMH e CRM quanto às medicações de uso pré-operatório. A maioria dos pacientes estava em uso de AAS (95% vs 95%, p=1,000), estatinas (97,5% vs 100%, p=1,000), inibidores da enzima conversora da angiotensina (45% vs 50%, p=0,714) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (40% vs 35%, p=35%). Utilizavam também em sua maioria medicações antianginosas, como betabloqueadores (87,5% vs 80%, p=0,464), nitratos (47,5% vs 40%, p=0,582) ou bloqueadores do canal de cálcio (30% vs 25%, p=0,685). Apenas 12,5% dos

pacientes do grupo RMH estavam em uso prévio de clopidogrel, contra 30% no grupo CRM, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,083$). Quanto ao uso de hipoglicemiantes, 32,5% dos pacientes do grupo híbrido utilizavam hipoglicemiantes orais, contra 50% do grupo convencional ($p=0,189$); já a insulina era utilizada por 7,5% contra 10%, respectivamente ($p=1,000$), todos os valores sem diferença estatisticamente significativa.

Clinicamente, tanto no grupo híbrido quanto no grupo convencional, os pacientes apresentaram-se em sua maioria com angina estável (85% vs 90%, respectivamente, $p=0,707$), principalmente em classe funcional *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) 2 (44,1% vs 61,1%) ou CCS 3 (52,9% vs 38,9%). Apenas cerca de 10% dos pacientes apresentaram-se com angina instável (7,5% vs 0%, $p=0,544$) ou infarto agudo do miocárdio (5% vs 10%, $p=0,595$).

De forma geral, os pacientes apresentavam baixo risco pré-operatório quando avaliados pelos escores convencionais, sem diferença significativa entre os grupos. O valor da mediana do Euroscore II foi de 1,0% (IQ 0,69% - 1,4%) no grupo RMH, contra 1,06% (IQ 0,88% - 1,58%) no grupo CRM, $p=0,380$. Também não houve diferença significativa quando avaliados pelos escores STS de mortalidade ou STS de morbimortalidade. Já quando avaliado o *SYNTAX score*, os pacientes apresentavam nos dois grupos doença anatomicamente complexa: média de $28,3 \pm 4,7$ no grupo RMH vs $29 \pm 4,3$ no grupo CRM ($p=0,601$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes, segundo os grupos RMH e CRM

Variável	RMH (n = 40)	CRM (n = 20)	P	
Idade (anos) (IQ)	60 (55 - 67)	59 (54 - 71)	0,869	*
Sexo masculino	75%	90%	0,304	**
IMC (kg/m ²), média (DP)	28 ± 3,1	27,7 ± 3,9	0,736	***
Dislipidemia	97,5%	100%	1,000	**
Diabetes Mellitus	37,5%	50%	0,355	+
Tabagismo			0,225	+
Não tabagista	35%	45%		
Tabagismo atual	30%	10%		
Tabagismo prévio	35%	45%		
DPOC	12,5%	15%	1,000	**
IRC	7,5%	5%	1,000	**
IAM prévio	37,5%	20%	0,170	+
Doença neurológica	0%	10%	0,107	**
IAPC	2,5%	20%	0,038	**
FEVE (IQ)	61% (55% - 66%)	60% (56% - 69%)	0,735	*
Medicações				
AAS	95%	95%	1,000	**
Estatinas	97,5%	100%	1,000	**
iECA	45%	50%	0,714	+
BRA	40%	35%	0,707	+
Betabloqueadores	87,5%	80%	0,464	**
Nitrato	47,5%	40%	0,582	+
Bloq canais cálcio	30%	25%	0,685	+
Clopidogrel	12,5%	35%	0,083	**
Hipoglicemiantes Oraís	32,5%	50%	0,189	+
Insulina	7,5%	10%	1,000	**
Apresentação clínica				
Angina Estável	85%	90%	0,707	**
Classe Funcional			0,366	++
CCS 1	2,9%	0%		
CCS 2	44,1%	61,1%		
CCS 3	52,8%	38,9%		
Angina Instável	7,5%	0%	0,544	**
IAM	5%	10%	0,595	**
EuroSCORE II (IQ)	1% (0,69% - 1,4%)	1,06% (0,88% - 1,58%)	0,380	*
STS Mortalidade (IQ)	0,55% (0,36% - 0,97%)	0,68% (0,48% - 0,9%)	0,452	*
STS Morbimortalidade (IQ)	7,65% (6,46% - 11,72%)	8,91% (7,08% - 12,03%)	0,480	*
SYNTAX score ± DP	28,3 ± 4,7	29 ± 4,3	0,601	***

* Teste de Mann-Whitney; ** Teste exato de Fisher; *** Teste t-Student; + Teste qui-quadrado de Pearson; ++ Teste Razão de verossimilhança. IQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC: insuficiência renal crônica; IAM: Infarto agudo do miocárdio; IAPC: insuficiência arterial periférica crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AAS: ácido acetil salicílico; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; STS: *Society of Thoracic Surgeons*.

5.2 Características dos Procedimentos Cirúrgicos

Quanto aos aspectos cirúrgicos, no grupo híbrido todos os pacientes foram submetidos à cirurgia minimamente invasiva, sem CEC. A esternotomia parcial inferior foi utilizada em 95% dos pacientes, enquanto a minitoracotomia anterior esquerda foi utilizada em 5% deles. Todos os pacientes foram submetidos à revascularização apenas da DA utilizando a ATIE. Não houve casos de conversão para esternotomia total e/ou CEC.

Já no grupo convencional, todos os pacientes foram submetidos a esternotomia total, com CEC. Foi realizada a revascularização da DA utilizando a ATIE em todos os pacientes, além de pontes (ATID ou safena) para as demais artérias comprometidas. O tempo médio de CEC e desvio padrão (DP) foi de $82 \pm 16,9$ minutos.

Todos os pacientes dos grupos RMH e CRM foram submetidos à cirurgia inicialmente proposta. Em todos os pacientes do grupo CRM a revascularização miocárdica foi completa (realizada em todos os territórios passíveis de revascularização). Foram revascularizados dois territórios em 15% dos pacientes e três ou mais territórios em 85% deles. A ATID foi utilizada como enxerto em 4 (20%) pacientes. Quanto à utilização dos enxertos de veia safena (PVS), 85% dos pacientes receberam um PVS, 75% receberam dois PVS e 10% receberam três PVS.

O procedimento híbrido foi associado a redução significativa no tempo total de cirurgia (mediana: 130 min [IQ 120 - 140] no grupo RMH vs 260 min [IQ 240 - 274] no grupo CRM, $p < 0,001$) e no tempo total de anestesia (mediana: 210 min [IQ 200 - 238] vs 360 min [IQ 343 - 360], respectivamente, $p < 0,001$), quando comparado ao grupo CRM.

Em todos os pacientes de ambos os grupos foi colocado um ou mais drenos torácicos/medianos para monitorização de sangramento e drenagem de líquido pleural e mediastinal. O volume total de líquido drenado foi estatisticamente menor no grupo RMH do que no grupo CRM, tanto nas primeiras 24 horas (mediana: 225mL [IQ 150 - 315] vs 290mL [IQ 250 - 350], respectivamente, $p=0,029$), quanto na medição após 48 horas da cirurgia (350mL [IQ 250 - 510] vs 478mL [IQ 431 - 629], respectivamente, $p=0,009$).

A frequência de utilização de drogas vasoativas no período intraoperatório foi semelhante entre os dois grupos (70% no grupo RMH vs 90% no grupo CRM, $p=0,112$). Já o uso de nitroglicerina ou nitroprussiato endovenoso foi estatisticamente menor no grupo híbrido (62,5% vs 100%, $p=0,002$). Não houve necessidade do uso de balão intra-aórtico (BIA) durante a cirurgia em nenhum paciente dos dois grupos.

Quando avaliamos o período pós-operatório, também houve diminuição significativa no uso de drogas vasoativas entre os pacientes do grupo RMH quando comparados ao grupo CRM (80% vs 100%, respectivamente, $p=0,043$). O uso de nitroglicerina ou nitroprussiato no período pós-operatório foi semelhante entre os dois grupos (72,5% vs 90%, respectivamente, $p=0,186$). Neste período houve necessidade do uso de BIA em um paciente do grupo CRM que apresentou choque cardiogênico, posteriormente revertido (0% grupo RMH vs 5% grupo CRM, $p=0,333$).

A agressão ao músculo cardíaco foi menor nos pacientes submetidos à RMH em comparação ao grupo convencional, informação dada pelos valores maiores de marcadores de necrose miocárdica (CPK, CK-MB e

Troponina I) no primeiro grupo (CPK mediana: 586 U/L [IQ 428 - 816] vs 2286 U/L [IQ 894 - 4665], respectivamente, $p < 0,001$; pico de CK-MB mediana: 4 ng/mL [IQ 3 - 9] vs 33 ng/mL [IQ 17-50], respectivamente, $p < 0,001$; e pico de troponina I mediana: 0,59 ng/mL [IQ 0,23 - 1,39] vs 7,6 ng/mL [IQ 4,35 - 9,73], respectivamente, $p < 0,001$). Os valores de hematócrito (Ht) e de Hb também foram maiores no grupo RMH em comparação ao grupo CRM (valor mínimo de Hb [média±DP]: $12 \pm 1,7$ g/dL vs $10,4 \pm 1,6$ g/dL, respectivamente, $p = 0,001$ e valor mínimo de Ht [média±DP]: $36\% \pm 4,7\%$ vs $31,5\% \pm 4,4$, $p = 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos procedimentos cirúrgicos

Variável	RMH (n = 40)	CRM (n = 20)	P	
Tipo de incisão cirúrgica			<0,001	++
Minitoracotomia	5%	0%		
Esternotomia parcial	95%	0%		
Esternotomia total	0%	100%		
Uso de CEC	0%	100%	<0,001	+
Tempo CEC (min)		82,6 ± 16,9		
Territórios revascularizados			<0,001	++
1 território	100%	0%		
2 territórios	0%	15%		
3 ou mais territórios	0%	85%		
Revascularização completa	0%	100%	<0,001	+
Número de Enxertos			<0,001	++
1 enxerto	100%	0%		
2 enxertos	0%	15%		
3 ou mais enxertos	0%	85%		
Enxertos realizados				
ATIE	100%	100%	-	
ATID	0%	20%	<0,001	**
1 PVS	0%	85%	<0,001	+
2 PVS	0%	75%	<0,001	+
3 PVS	0%	10%	0,107	**
Tempo cirurgia (min)	130	260	<0,001	*
mediana (IQ)	(120 - 140)	(240 - 274)		
Tempo anestesia (min)	210	360	<0,001	*
mediana (IQ)	(200 - 238)	(343 - 360)		
Drenagem torácica 24h (mL)	225	290	0,029	*
mediana (IQ)	(150 - 315)	(250 - 350)		
Drenagem torácica 48h (mL)	350	478	0,009	*
mediana (IQ)	(250 - 510)	(431 - 629)		
Drogas vasoativas				
Intraoperatório	70%	90%	0,112	**
Pós-operatório	80%	100%	0,043	**
Nitroglicerina ou nitroprussiato				
Intraoperatório	62,5%	100%	0,002	+
Pós-operatório	72,5%	90%	0,186	**
Balão intra-aórtico	0%	5%	0,333	**
Pico CPK (ng/mL)	586	2286	<0,001	*
mediana (IQ)	(428 - 816)	(894 - 4665)		
Pico CK-MB (ng/mL)	4	33	<0,001	*
mediana (IQ)	(3 - 9)	(17 - 50)		
Pico Troponina I (ng/mL) mediana (IQ)	0,59 (0,23 - 1,39)	7,6 (4,35 - 9,73)	<0,001	*
Menor valor Ht (%), média (DP)	36 ± 4,7	31,5 ± 4,4	0,001	***
Menor valor Hb (g/dL), média (DP)	12 ± 1,7	10,4 ± 1,6	0,001	***

* Teste de Mann-Whitney; ** Teste exato de Fisher; *** Teste t-Student; + Teste qui-quadrado de Pearson; ++ Teste Razão de verossimilhança. CEC: circulação extracorpórea; ATIE: artéria torácica interna esquerda; ATID: artéria torácica interna direita; PVS: ponte de veia safena; CPK: creatinofosfoquinase; CK-MB: fração MB da creatinofosfoquinase; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; IQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão

5.3 Características da intervenção coronária percutânea

Dos 40 pacientes alocados para o grupo híbrido, 38 (95%) foram submetidos ao procedimento percutâneo. Os outros 2 (5%) pacientes apresentaram complicações no período pós-operatório imediato, e foram submetidos a reabordagem cirúrgica, porém evoluíram para óbito.

O grupo híbrido foi submetido à ICP em mediana de 4 dias (IQ: 2-5) após o procedimento cirúrgico. A ICP realizada foi aquela inicialmente proposta em todos os pacientes e foi considerada completa também em 100% deles (ICP de todas as lesões passíveis de angioplastia). A maioria dos pacientes foi submetida a ICP de dois vasos (60,5%), enquanto em 10,5% foi tratado apenas um vaso e em 28,9% foram tratados três vasos. A maioria dos pacientes utilizou no procedimento dois *stents* (31,6%), seguido pela colocação de três *stents* (28,6%).

A maioria dos pacientes (96%) recebeu um segundo antiplaquetário (acrescido ao AAS) previamente ao início da ICP, e todos utilizaram o clopidogrel como antiplaquetário de escolha. A dose de ataque foi preferencialmente de 600 mg (92,4% dos pacientes), sendo de 300mg em apenas 2 (7,6%) pacientes. Somente 1 (3,8%) paciente estava em uso prévio de anticoagulantes (heparina não fracionada). A via de acesso vascular utilizada foi femoral em 68% dos pacientes, e radial em 31,6% deles. O contraste utilizado preferencialmente foi o não-iônico em 32 (94,1%) pacientes, com mediana de volume de contraste de 250 mL (IQ: 150-300mL). Não foram utilizados dispositivos de oclusão vascular após o procedimento. Não houve complicações relacionadas ao acesso vascular.

Os valores medianos de CPK, CK-MB e troponina I após a ICP foram 222U/L (IQ 97 - 354), 5,0ng/dL (IQ 2 - 10) e 2ng/dL (IQ 0 - 3) (Tabela 3).

Tabela 3 - Características da intervenção percutânea

Características da ICP	RMH (n = 40)
ICP proposta	
ICP 1 vaso	10,5%
ICP 2 vasos	60,5%
ICP 3 vasos	28,9%
ICP completa	100%
Acesso Vascular	
Femoral	68,4%
Radial	31,6%
Número de artérias tratadas	
1	5,7%
2	60%
3	28,6%
4	2,9%
6	2,9%
Número de <i>stents</i> utilizados	
1	7,9%
2	31,6%
3	26,3%
4	23,7%
5	5,3%
6	2,6%
8	2,6%
Clopidogrel	
Ataque prévio	96%
Dose ataque 600mg	92,4%
Dose ataque 300mg	7,6%
Uso prévio de anticoagulantes	3,8%
Tipo de contraste	
Iônico	92,4%
Não-iônico	7,6%
Volume de contraste (ml): mediana (IQ)	250 (150 - 300)
Pico CPK pós ICP (U/L): mediana (IQ)	222 (97 - 354)
Pico CK-MB pós ICP (ng/mL): mediana (IQ)	5 (2 - 10)
Pico Troponina I pós ICP (ng/mL): mediana (IQ)	2 (0 - 3)

ICP: Intervenção coronária percutânea; RMH - revascularização miocárdica híbrida CPK: creatinofosfoquinase; CK-MB: fração MB da creatinofosfoquinase; IQ: intervalo interquartilico.

5.4 Desfechos

A RMH foi viável, na ausência de eventos adversos maiores (morte, IAM, AVC ou necessidade de revascularização não planejada) no período de 30 dias após a intervenção, em 90% dos pacientes.

A incidência de cada um dos eventos adversos maiores foi estatisticamente igual nos grupos RMH e CRM: a mortalidade foi de 5% vs 0%, respectivamente, com $p=0,548$; a incidência de IAM foi 10% vs 0%, respectivamente, com $p=0,291$; não houve casos de AVC em ambos os grupos e houve necessidade de revascularização não planejada em 5% do grupo RMH, contra 0% no grupo CRM, $p=0,548$.

Quanto aos desfechos secundários, houve trombose aguda de *stent* em 1 (2,5%) paciente do grupo híbrido e não houve casos de oclusões sintomáticas de enxerto em nenhum dos grupos.

O tempo de ventilação mecânica foi semelhante entre os dois grupos (mediana: 300 min [IQ 210 - 420] no grupo RMH vs 330 min [IQ 260 - 420] no grupo CRM, $p=0,385$). O tempo de permanência em UTI foi semelhante entre os grupos híbrido e cirúrgico (48h [IQ 48 - 66] vs 48h [IQ 48 - 66], respectivamente, $p=0,308$), assim como o tempo de permanência hospitalar (8 dias [IQ 6 - 10] vs 7 dias [IQ 7 - 8], respectivamente, $p=0,755$).

Apenas 1 (2,5%) paciente grupo RMH e 1 (5%) paciente do grupo CRM apresentaram infecção profunda de ferida operatória (mediastinite), valor não significativo (NS) estatisticamente ($p=1,000$). Também não houve diferença entre os grupos quanto à presença de sangramento maior (7,5% RMH vs 5% CRM, $p=1,000$). Houve necessidade de transfusão sanguínea

em 3 (7,5%) pacientes do grupo RMH (todos no período pós-operatório), contra 2 (10%) pacientes do grupo CRM (um no período intraoperatório e um no período pós-operatório), diferença não significativa estatisticamente ($p=1,000$). Também não houve diferença quanto à incidência de insuficiência renal aguda (7,5% vs 5,0%, respectivamente, $p=1,000$) ou de fibrilação atrial (12,5% vs 5,0%, $p=0,653$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Desfechos

Variável	RMH (n = 40)	CRM (n = 20)	P	
Desfecho primário (%)	4 (10%)	0 (0%)	0,291	**
Mortalidade (%)	2 (5%)	0 (0%)	0,548	**
IAM (%)	4 (10%)	0 (0%)	0,291	**
AVC (%)	0%	0%	-	**
Revascularização não planejada (%)	2 (5%)	0 (0%)	0,548	**
Desfechos secundários (%)	17 (42,5%)	8 (40%)	0,853	+
Trombose de <i>stent</i> (%)	1 (2,5%)	-	-	
Oclusão sintomática de enxerto (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	
Tempo de ventilação mecânica (min) mediana (IQ)	300 (210 - 420)	330 (260 - 420)	0,385	*
Tempo de permanência em UTI (h) mediana (IQ)	48 (48 - 66)	48 (48 - 66)	0,308	*
Tempo de permanência hospitalar (d) mediana (IQ)	8 (6 - 10)	7 (7 - 8)	0,755	*
Sangramento maior (%)	3 (7,5%)	1 (5%)	1,000	**
Necessidade de hemotransfusão (%)	3 (7,5%)	2 (10%)	1,000	**
Intraoperatório (%)	0 (0%)	1 (5%)	0,333	**
Pós-operatório (%)	3 (7,5%)	2 (10,0%)	1,000	**
Mediastinite (%)	1 (2,5%)	1 (5%)	1,000	**
Insuficiência renal aguda (%)	3 (7,5%)	1 (5%)	1,000	**
Fibrilação atrial (%)	5 (12,5%)	1 (5%)	0,653	**

* Teste de Mann-Whitney; ** Teste exato de Fisher; + Teste qui-quadrado de Pearson. IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; IQ: intervalo interquartil; UTI: unidade de terapia intensiva.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a revascularização miocárdica híbrida é viável e segura em pacientes que possuem DAC triarterial anatomicamente complexa (*SYNTAX score* maior que 22) indicados para cirurgia de revascularização miocárdica, apresentando baixa incidência de eventos adversos maiores (morte, IAM, AVC ou necessidade de revascularização não planejada) no período de 30 dias após a intervenção. Também a RMH não foi associada a maior incidência de complicações pós-operatórias.

A RMH foi introduzida como técnica cirúrgica em 1996²⁸ e vem se consolidando como opção terapêutica possível em pacientes selecionados. Entretanto, sua utilização é ainda esporádica e a maioria dos estudos publicados até a presente data é observacional e retrospectiva. Em busca de melhores evidências, metanálises têm sido realizadas no sentido de compilar os dados disponíveis e todas apontam no mesmo sentido dos resultados aqui obtidos: a RMH é uma técnica viável, sem diferença significativa na taxa de eventos adversos maiores quando comparada à revascularização miocárdica convencional^{28,31-33,93}.

O único estudo randomizado publicado até então também demonstrou a viabilidade de CRM, tendo sido realizada com sucesso em 93% dos pacientes. No nosso estudo essa taxa foi de 90%. O estudo de Gąsior *et*

*al.*⁹⁰, entretanto, apresentou taxa considerável de necessidade de conversão para cirurgia convencional: em 6,1% dos pacientes do grupo HCR não foi possível a revascularização da DA utilizando a ATIE por técnica minimamente invasiva (direta ou assistida por robótica), com necessidade de conversão para esternotomia total. Esta dificuldade tem sido reportada em outros estudos que utilizam técnicas minimamente invasivas, com taxas semelhantes¹⁰¹. Em nosso estudo não foram necessárias conversões e todos os pacientes apresentaram revascularização miocárdica completa pela técnica híbrida, inclusive com sucesso na realização da ICP em 100% dos pacientes. Já no estudo de Gaşior *et al.*⁹⁰, 2% dos pacientes não conseguiram ser submetidos à ICP por dificuldades técnicas num primeiro momento, mas foram submetidos à aterectomia rotacional em um segundo momento, com sucesso do procedimento.

Estudos disponíveis na literatura¹⁰² demonstraram não haver diferenças de resultados entre as diferentes técnicas de realizar a RMH: procedimento simultâneo ou estagiado; e quando optado pelo procedimento estagiado, entre a realização do componente percutâneo primeiro *versus* componente cirúrgico primeiro. Em nosso estudo, optamos por realizar primeiro a CRM e após alguns dias, logo após a retirada dos drenos torácicos, realizar a ICP. Alguns fatores motivaram essa escolha: no início do projeto não tínhamos uma sala híbrida disponível, o que dificultaria a logística de um procedimento simultâneo. Sabemos que o alto custo de uma sala híbrida faz com que essa opção não seja disponível na maioria dos serviços de cirurgia cardiovascular do país, o que tornaria difícil a

reprodução dos resultados obtidos aqui por outros grupos nacionais. Outro fator preponderante para esta decisão foi o receio que, realizando a angioplastia primeiramente, houvesse um aumento no risco de sangramento dos pacientes em uso de agentes antiplaquetários ou aumento do risco de trombose de *stent* após a suspensão destas medicações. Em nosso estudo, os pacientes foram submetidos à ICP aproximadamente 4 dias (IQ 2 - 5 dias) após a revascularização minimamente invasiva da DA utilizando a ATIE, mais uma vez resultados semelhantes aos descritos em estudo prévio¹⁰³.

Apesar de não termos observado diferença estatisticamente significativa nas taxas de eventos adversos maiores (morte, IAM, AVC ou revascularização não planejada) entre os grupos RMH e CRM, temos que ressaltar que houve 4 (10%) eventos adversos no grupo híbrido, contra nenhum no grupo cirúrgico (0%). Destes, 3 (75%) eventos ocorreram logo após o estágio inicial da RMH, enquanto os pacientes aguardavam a etapa subsequente do procedimento híbrido, e um deles ocorreu durante a ICP (trombose aguda de *stent*, seguida de IAM). Estes resultados fazem-nos questionar se uma estratégia simultânea poderia ter melhores resultados. É sabido que no período pós-operatório ocorrem alterações nos mecanismos hemodinâmicos, inflamatórios e hemostáticos, que poderiam desencadear eventos em pacientes com lesões coronarianas não tratadas²⁶.

Quando analisamos isoladamente cada um dos componentes do desfecho composto de segurança, também nos deparamos com resultados semelhantes aos publicados na literatura. A taxa de mortalidade foi de 5% no grupo RMH, contra 0% no grupo CRM. Metanálises recentes demonstram

taxas de mortalidade de 1,7% no grupo submetido à revascularização híbrida, contra 1,8% no grupo submetido à cirurgia convencional¹¹¹. Exceção é vista em um estudo retrospectivo publicado por Leacche *et al.*⁸⁹ em 2013, que estratificou os pacientes submetidos a RMH (n=80) ou CRM (n=301) em uma matriz 2x2 de acordo com o *SYNTAX score* (≤ 32 vs ≥ 33) e com o Euroscore (< 5 vs ≥ 5). Os pacientes foram divididos em quatro grupos: (a) Euroscore e *SYNTAX score* baixos; (b) Euroscore baixo e *SYNTAX score* alto; (c) Euroscore alto e *SYNTAX score* baixo e (d) Euroscore e *SYNTAX score* altos. O desfecho primário avaliado (mortalidade, AVC, IAM ou síndrome de baixo débito cardíaco) foi semelhante nas duas modalidades cirúrgicas nos três primeiros grupos, porém houve um aumento significativo no grupo de maior risco (Euroscore e *SYNTAX score* altos) submetido à RMH em comparação à CRM (33% vs 0%; $p=0,001$). Além disso, os pacientes com *SYNTAX score* alto, independentemente do valor do Euroscore, tiveram alta taxa de mortalidade (22% a 25%). Em nosso estudo, os pacientes apresentavam *SYNTAX score* moderado (média de $28,3 \pm 4,7$ no grupo RMH vs $29 \pm 4,3$ no grupo CRM; $p=0,601$) e eurocores baixos (1,0% [IQ 0,69% - 1,4%] no grupo RMH, contra 1,06% [IQ 0,88% - 1,58%] no grupo CRM, $p=0,380$), o que pode ter contribuído com discreto aumento da mortalidade em comparação às metanálises publicadas.

As taxas de IAM observadas em nosso estudo (10% no grupo RMH vs 0% no grupo CRM) também foram semelhantes àquelas já publicadas previamente. No estudo randomizado de Gøstier *et al.*⁹⁰, esta taxa foi 5,1% no grupo RMH vs 3,9% no grupo CRM. Já em metanálise recentemente

publicada, esses valores são discretamente menores (3,2% no grupo RMH vs 2,6% no grupo CRM)⁸⁵. Acreditamos que essa diferença possa ser devido ao fato que as metanálises compilam dados advindos predominantemente de estudos retrospectivos, nos quais os pacientes que foram submetidos à RMH foram selecionados e não randomizados, podendo representar pacientes com menor risco de complicações.

Não houve nenhum caso de AVC em nosso estudo. Na literatura também observamos baixa incidência dessa complicação⁸⁵. Alguns estudos demonstraram maior taxa de AVC no grupo convencional em comparação no grupo híbrido, porém estes resultados foram vistos em seguimentos de longo prazo¹⁰⁴, dado que avaliaremos em estudo posterior.

Houve necessidade de necessidade de revascularização não planejada em 2 (5%) pacientes do grupo híbrido. Estes pacientes apresentaram IAM com supradesnivelamento do segmento ST no período pós-operatório imediato, sendo então submetidos imediatamente a cateterismo cardíaco. Em um deles, a anastomose da ATIE-DA estava patente e foi realizado angioplastia das demais artérias comprometidas; no outro paciente houve suspeita de oclusão da anastomose ATIE-DA e o paciente foi submetido a reoperação cardíaca. Durante o novo procedimento foi comprovada através de fluxometria a perviedade da ATIE-DA e foi realizada revascularização cirúrgica das demais artérias. Apenas quatro estudos na literatura dispõem da taxa de necessidade de revascularização não planejada em curto seguimento e também não foi observado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos RMH e CRM¹⁰⁴.

No presente estudo foi observado também que a RMH foi associada a menor tempo cirúrgico e menor tempo de anestesia. Poucos estudos publicaram dados relacionados ao tempo cirúrgico e em apenas dois deles o procedimento híbrido foi realizado de forma estagiada^{89,105}, com similaridade dos dados apresentados por nosso grupo. Não encontramos dados na literatura acerca do tempo de anestesia.

Outro dado interessante em nosso trabalho foi a menor ocorrência de injúria miocárdica observada no grupo híbrido em relação ao grupo convencional, com diminuição nos valores de marcadores de necrose miocárdica (valores de pico de CPK, CK-MB e Troponina I). Na literatura encontramos um estudo, publicado por Haskamp *et al.*¹⁰⁶, em 2014, que avaliou exclusivamente os valores de troponina I em pacientes submetidos a RMH, em comparação a pacientes submetidos a CRM sem CEC. Ele encontrou valores medianos de troponina I de 3,5 ng/mL (IQ 0,8 - 9,1) no grupo RMH vs 12,8 ng/mL (IQ 6,9-21,8) no grupo CRM, com $p=0,001$. Nossos resultados demonstram valores medianos de 0,59 ng/mL (IQ 0,23 - 1,39) vs 7,6 ng/mL (IQ 4,35- 9,73), respectivamente, $p<0,001$.

Essa diminuição no tempo cirúrgico e na injúria miocárdica se traduz com diminuição na drenagem torácica observada em 24 horas e 48 horas no grupo híbrido em comparação ao grupo convencional, dados novamente semelhantes aos encontrados na literatura¹⁰⁷, bem como menor necessidade de drogas vasoativas no período pós-operatório no grupo RMH em comparação ao grupo híbrido. Não encontramos na literatura dados a respeito do uso de drogas vasoativas no seguimento intra-hospitalar dos pacientes submetidos a RMH.

Quanto aos desfechos secundários, observamos em nossos pacientes submetidos a RMH apenas um caso de trombose aguda de enxerto (2,5%), que aconteceu imediatamente após a ICP, com a paciente ainda no setor de hemodinâmica. Esta paciente havia recebido alguns dias antes da ICP a dose de ataque de 300 mg de clopidogrel e foi prontamente tratada com angioplastia com balão intra-*stent* e uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (tirofibana) intra-coronariano e endovenoso, com bom resultado angiográfico. Ela evoluiu com elevação dos marcadores de necrose miocárdica, porém teve boa evolução clínica. A taxa de trombose aguda de enxertos com uso de *stents* farmacológicos é baixa na literatura (cerca de 1%) e traz altas taxas de mortalidade (20% a 45%)^{26,103}. Não houve casos de oclusão sintomática de enxerto, demonstrando a experiência adquirida em nosso serviço com a *MIDCAB*¹¹.

Não houve diminuição nas taxas de sangramentos maiores em nosso estudo, porém foram observados valores mais elevados de Hb e Ht nos pacientes submetidos à RMH, em comparação àqueles submetidos à CRM, provavelmente devido à diminuição na incidência de sangramentos menores. Também não foi observada diferença significativa entre os grupos na necessidade de transfusões. Acreditamos que isso tenha ocorrido devido à estratégia restritiva para transfusão que seguimos em nosso serviço, na qual são transfundidos apenas pacientes com Hb < 7g/dL ou Ht < 24%, conduta já definida pela literatura atual^{108,109}. Nossos valores mínimos de Hb foram em média 12g/dL \pm 1,7 no grupo RMH e 10,4g/dL \pm 1,6 no grupo CRM, p=0,001 e Ht em média 36% \pm 4,7 vs 31,5% \pm 4,4, respectivamente, p=0,001).

As incidências de infecção profunda de ferida operatória/mediastinite (2,5% no grupo RMH vs 5% no grupo CRM, $p=1,000$), insuficiência renal aguda (7,5% vs 5%, respectivamente, $p=1,000$) e fibrilação atrial (12,5% vs 5%, respectivamente, $p=0,653$) foram semelhantes entre os grupos. Nestes itens, os resultados da literatura são divergentes, com alguns estudos retrospectivos demonstrando diminuição das taxas de infecção, IRA e FA^{102,107}, enquanto o estudo randomizado⁹⁰ e as metanálises mais recentes não demonstram diminuição na incidência destas complicações entre os pacientes submetidos a RMH em comparação àqueles submetidos a CRM^{110,111}.

O tempo de ventilação mecânica não foi diferente entre os grupos, contrariamente aos dados observados em metanálises prévias^{110,111}. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos RMH e CRM no que concerne ao tempo de permanência em UTI e ao tempo de permanência hospitalar. Acreditamos que nossos resultados diferem daqueles descritos na literatura devido a peculiaridades inerentes ao nosso serviço, no qual optamos por manter os pacientes mais tempo em UTI, principalmente nos primeiros casos híbridos, para assegurar a vigilância e a segurança dos pacientes no período imediatamente após a ICP. Além disso, alguns procedimentos cirúrgicos foram realizados próximos ao final da semana e os pacientes tiveram que aguardar a semana seguinte para a realização eletiva da ICP, fato que pode ter aumentado o período de espera dos pacientes pela segunda etapa de seu tratamento, aumentando assim o tempo total de permanência hospitalar. Outra observação é que na literatura

a maioria dos estudos publicados utilizou o procedimento simultâneo, que promove diminuição no tempo de internação hospitalar em comparação ao procedimento estagiado¹⁰².

Atualmente, apesar dos potenciais benefícios da RMH em termos de diminuição de complicações secundárias e do tempo de internação, com recuperação mais rápida e melhora na qualidade de vida dos pacientes^{112,113}, esta técnica é ainda pouco indicada, e realizada primordialmente em grandes centros, em pacientes criteriosamente selecionados, correspondendo apenas a cerca de 0,5% dos procedimentos de revascularização miocárdica realizados nos Estados Unidos¹¹⁴. Em nosso país, não temos dados acerca da utilização da RMH, mas acreditamos que esse número seja ainda menor. Esta parca utilização advém da paucidade de estudos randomizados e com forte poder estatístico sobre o tema.

Nosso estudo tem a limitação de ser um estudo piloto, realizado com pequeno número de pacientes, apresentando baixo poder discriminativo para encontrar respostas definitivas, e sim prestar-se a ser um gerador de hipóteses. Além disso, o número de paciente submetidos a RMH é ainda pequeno, o que diminui sua capacidade de demonstrar diferenças significativas entre os grupos, ou de realizar correlações de causalidade. Apesar de ser realizado em centro único, seus resultados são generalizáveis, uma vez que a população é semelhante àquela já descrita previamente na literatura.

Acreditamos também que a aplicabilidade em grandes populações pode ser difícil, já que apresentamos grande número de critérios de inclusão

e exclusão, fato que dificultou a inclusão de pacientes ao longo do estudo. Esta dificuldade foi também potencializada devido ao baixo conhecimento dos clínicos do nosso serviço sobre o procedimento híbrido, gerando baixa indicação para avaliação pela equipe multidisciplinar. Outra limitação do estudo é a característica de resultados apenas em curto prazo. Seguidamentos de médio e longo prazo poderiam ser capazes de demonstrar benefícios ou desvantagens do procedimento híbrido em comparação à revascularização miocárdica convencional.

Um dos grandes desafios em relação à RMH é saber qual grupo de pacientes mais se beneficiará da técnica¹¹⁵. Pouco tem sido abordado sobre o assunto na literatura e o baixo número de pacientes estudados torna mais difícil a identificação de fatores independentes que se traduzam em diminuição da incidência de eventos adversos. Temos alguns estudos que sugerem que o risco de complicações é maior em pacientes com alto risco pré-operatório avaliado pelo SYNTAX e Euroscore⁸⁹ e estudos que sugerem que a RMH é segura mesmo em pacientes mais idosos ou diabéticos^{104,116}.

De forma geral, nosso estudo corroborou os resultados de viabilidade e segurança da técnica, porém algumas questões devem ser destacadas: obteríamos melhores resultados, com menor incidência de IAM e de mortalidade, realizando o procedimento de forma simultânea? Deveríamos selecionar pacientes com *SYNTAX score* mais baixo, de forma a diminuir a incidência de complicações da ICP?

Acreditamos estar contribuindo cientificamente para um maior conhecimento desta técnica ainda pouco difundida e esperamos que

possamos somar aos estudos já publicados, com o objetivo de aumentar as evidências científicas que sugerem que a RMH é uma técnica viável e segura, mas que ainda necessita de maiores estudos, randomizados e multicêntricos, com poder estatístico suficiente para respostas definitivas ainda pendentes no que concerne o universo da RMH.

7 CONCLUSÃO

Em um estudo piloto, a cirurgia de revascularização miocárdica híbrida demonstrou ser uma técnica viável e segura em pacientes que possuem DAC triarterial anatomicamente complexa indicados para cirurgia de revascularização miocárdica, apresentando baixa incidência de eventos adversos maiores (morte, IAM, AVC ou necessidade de revascularização não planejada) no período de 30 dias após a intervenção.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas taxas de mortalidade, IAM, AVC ou necessidade de revascularização não planejada entre os pacientes submetidos à RMH e àqueles submetidos à cirurgia convencional.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA HÍBRIDA VERSUS CIRÚRGICA EM PACIENTES COM DOENÇA ATÉROSCLERÓTICA CORONÁRIA MULTIARTERIAL: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO

Pesquisador: Luiz Augusto Ferreira Lisboa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00552413.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: inclusão subprojeto de Fernanda Feitosa

Justificativa: Inclusão de subprojeto para Pós Graduação em Cardiologia de Fernanda Seligmann

Data do Envio: 27/11/2013

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 513.947

Data da Relatoria: 22/01/2014

Apresentação da Notificação:

Inclusão de subprojeto - intitulado "Segurança e eficácia em 30 dias da revascularização miocárdica híbrida versus cirúrgica em pacientes com doença aterosclerótica coronária multiarterial" para Pós Graduação em Cardiologia de Fernanda Seligmann Feitosa tendo como orientador o Prof. Dr. Roberto Kalil Filho

Objetivo da Notificação:

Inclusão de subprojeto para Pós Graduação em Cardiologia de Fernanda Seligmann Feitosa

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O sub-projeto não modifica o projeto original, não representando nenhum risco ou benefício

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 513.947

adicional aos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Sub-projeto relacionado a avaliação do seguimento clínico de pacientes submetidos ao procedimento híbrido de revascularização do miocárdio para tratamento da doença aterosclerótica multiarterial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de Consentimento e os outros documentos de apresentação obrigatória estão redigidos e apresentados de forma completa e adequada.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ciência e aprovação do sub-projeto apresentado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 513.947

SAO PAULO, 22 de Janeiro de 2014

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA HÍBRIDA VERSUS CIRÚRGICA EM PACIENTES COM DOENÇA ATÉROSCLERÓTICA MULTIARTERIAL : ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO.

PESQUISADOR : Prof. Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa

CARGO/FUNÇÃO: Médico Cirurgião Cardiovascular INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 70212

UNIDADE DO HCFMUSP: INCOR

PESQUISADOR: Marco Antonio Praça Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: Médico Cirurgião Cardiovascular INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 105.317

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Cinco anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O Sr.(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre operação do coração e dilatação dos vasos coronários com os "stents" (molas de metal).

O objetivo deste estudo é provar a segurança do procedimento híbrido (combinado) de cirurgia de revascularização do miocárdio. O Sr.(a) será submetido à operação de revascularização do miocárdio (pontes de safena) feita de rotina ou através de um procedimento híbrido, o qual consiste em uma minitoracotomia mediana e realização de uma ponte de artéria mamária esquerda para a artéria descendente anterior com ou sem o auxílio de circulação extracorpórea (máquina coração-pulmão) e, dentro do período de no máximo um mês, a colocação de um ou mais "stents" pela artéria da perna, nos outros vasos coronarianos, os quais precisam de dilatação. Ambos os procedimentos, seja a forma híbrida ou convencional serão realizados no centro cirúrgico e no laboratório de hemodinâmica do INCOR-HCFMUSP. Todos os exames, sanguíneos e radiológicos, serão os mesmos utilizados rotineiramente no INCOR quando um paciente é submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio. Os riscos e os desconfortos esperados para os pacientes são os mesmo da cirurgia convencional. O Sr.(a) será sorteado para operar de forma convencional ou para operar com uma menor abertura do tórax (peito) e depois colocar os "stents". A suas chances de ser sorteado para a nova técnica é de 2:1.

EU TENHO QUE PARTICIPAR?

Cabe a você decidir se deseja ou não participar deste estudo. Mesmo que decida não participar do estudo, você não será prejudicado de forma alguma, incluindo o tratamento médico e os cuidados a que tem direito de receber. Se você decidir participar, precisará assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Se decidir participar, ainda assim, é livre para desistir dos tratamentos e/ou avaliações do estudo a qualquer momento. Isso não irá afetar o tratamento padrão que recebe.

Se decidir por deixar de participar completamente do estudo, será recomendado que você faça todos os procedimentos de descontinuação do estudo que seu Médico Responsável do Estudo considerar necessário. Nenhum contato relacionado ao estudo ou coleta de dados ocorrerá a partir deste momento, com exceção da informação sobre sua condição de saúde, a qual será coletada de fontes publicamente disponíveis no encerramento do estudo (verificação através de um vizinho seu, registro de óbito, civil ou por correio). Isto será feito porque este é um tipo de estudo, onde essa informação, será muito importante ao término deste trabalho, para que um resultado correto seja obtido.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR?

Pode ser que, se o Sr.(a) for sorteado para a operação combinada, o Sr.(a) irá se recuperar mais rápido do que a operação convencional, podendo voltar a exercer suas atividades normais. Embora ter que realizar um cateterismo possa trazer complicações, essas hoje em dia, tem uma chance muito pequena de ocorrer. Este cateterismo não será feito caso o Sr.(a) seja sorteado para a cirurgia convencional.

O QUE ACONTECERÁ CASO NOVAS INFORMAÇÕES SE TORNEM DISPONÍVEIS?

Você será informado sobre qualquer informação nova disponível sobre o tratamento combinado que possa influenciar em sua decisão de continuar no estudo.

QUAIS SÃO OS CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO?

Você, não terá nenhum custo com o tratamento em estudo, com as consultas ao seu Médico do Estudo, AAS, clopidogrel (caso seja necessário), testes de laboratório e exames de imagem relacionados ao estudo.

COMO SERÃO USADOS OS MEUS DADOS PESSOAIS?

O Médico do Estudo e sua equipe irão garantir a confidencialidade de seus Dados do Estudo, de acordo com a legislação brasileira em vigor.

Você tem o direito de solicitar as informações sobre seus Dados de Estudo que são mantidos pelo Médico do Estudo. Você também tem o direito de solicitar que quaisquer erros em tais dados sejam corrigidos. Se você desejar fazer uma solicitação, por favor, contate o Médico do Estudo, o qual poderá ajudá-lo, se for necessário.

Trata-se de estudo, no qual, procuramos confirmar a hipótese de que uma cirurgia minimamente invasiva, no caso a cirurgia híbrida, pode levar a uma recuperação pós-operatória e retorno para as atividades regulares em um menor tempo e com menos sofrimento para o paciente.

Garantimos que, em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 2º andar sala 11 CEP 05403-900 - São Paulo/SP, Telefone(s) (11) 2661-5014. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 ou no e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.⁴

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

É seu o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores e não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Nós pesquisadores nos comprometemos a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Procedimento Híbrido versus Revascularização do Miocárdio completa em pacientes com doença aterosclerótica multiarterial: avaliação da morbidade, mortalidade pós-operatória e do seguimento clínico em estudo prospectivo e randomizado

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

9 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: WHO; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760-75.
3. Earp SAS, Siqueira-Filho AG, Poirot LMG. Análise do Impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39-46.
4. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8ª Ed.. Baltimore: Saunders Elsevier, 2008.
5. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929-49.

6. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V, Hlatky MA, Holm NR, Hueb WA, Kamallesh M, Kim YH, Mäkikallio T, Mohr FW, Papageorgiou G, Park SJ, Rodriguez AE, Sabik JF 3rd, Stables RH, Stone GW, Serruys PW, Kappetein AP. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939-48.
7. Swaminathan M, Morris RW, De Meyts DD, Podgoreanu MV, Jollis JG, Grocott HP, Milano CA, Newman MF, Mathew JP. Deterioration of regional wall motion immediately after coronary artery bypass graft surgery is associated with long-term major adverse cardiac events. *Anesthesiology*. 2007;107:739-45.
8. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109(19):2290-5.
9. Loop F D, Lytle B W, Cosgrove D M, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986;314(1):1-6.

10. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Szmítko PE, Badiwala MV, Bonneau D, Latter D, Errett L, LeClerc Y. Off-pump coronary artery bypass surgery: Fundamentals for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2004; 109(10):1206-11.
11. Oliveira SA, Lisboa LAF, Dallan LA, Rojas SO, Poli de Figueiredo LF. Minimally invasive single-vessel coronary artery bypass with the internal thoracic artery and early postoperative angiography: midterm results of a prospective study in 120 consecutive patients. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):505-10.
12. Resano FG, Kapetanakis EI, Hill PC, et al. Clinical outcomes of low-risk patients undergoing beating-heart surgery with or without pulmonary artery catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(3):300-6.
13. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(6):2020-5.
14. Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, Nette AF, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Borger MA. Renal Dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2148-53.
15. Shaefi S, Mittel A, Loberman D, Ramakrishna H. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting-A Systematic Review and Analysis of Clinical Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Apr 4. pii: S1053-0770(18)30239-8.

16. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ, Choi YH, Wahlers T. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(4):1031-41.
17. Feit F, Brooks MM, Sopko G, Eller NM, Rosen A, Krone R, Berger PB, Shemin R, Attubato MJ, Williams DO, Frye R, Detre KM. Long-term clinical outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation registry: comparison with the randomized trial. BARI Investigators. *Circulation*. 2000;101(24):2795-802.
18. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Torracca L, van Es GA, Leadley K, Dawkins KD, Mohr F. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121(24):2645-53.
19. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.

20. Chakravarty T, Buch MH, White AJ, Doctor N, Schapira J, Mirocha JM, Fontana G, Forrester JS, Makkar R. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):360-6.
21. Kim YH, Park DW, Kim WJ, Lee JY, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Park SJ. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) score for prediction of outcomes after unprotected left main coronary revascularization. *J Am Cardiol Intv.* 2010;3(6):612-23.
22. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2013;368(3):254-65.
23. Meng M, Gao B, Wang X, Bai Z, Sa R, Ge B. Long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Dis.* 2016;16:34.
24. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. late Thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;634(9444):1519-21.
25. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent Thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1020-9.

26. Kalil Filho R, Fuster V, Albuquerque CP. *Medicina cardiovascular. Reduzindo o impacto das doenças*. São Paulo: Atheneu, 2016.
27. Bonatti J, Schachner T, Bonaros N, Jonetzko P, Ohlinger A, Ruetzler E, Kolbitsch C, Feuchtner G, Laufer G, Pachinger O, Friedrich G. Simultaneous hybrid coronary revascularization using totally endoscopic left internal mammary artery bypass grafting and placement of rapamycin eluting stents in the same interventional session: The COMBINATION pilot study. *Cardiology*. 2008;110(2):92-5.
28. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, Bosco G, Calafiore AM. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularization. *Lancet*. 1996;347(9003):757-8.
29. Hills L, Smith P, Anderson J, et al. ACC/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123-210.
30. 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(37):2541-619.

31. Shen L, Hu S, Wang H, Xiong H, Zheng Z, Li L, Xu B, Yan H, Gao R. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2525-33.
32. Harskamp RE. Current state and future direction of hybrid coronary revascularization. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(6):643-9.
33. Harskamp RE, Halkos ME, Xian Y, Szerlip MA, Poston RS, Mick SL, Lopes RD, Tijssen JG, de Winter RJ, Peterson ED. A nationwide survey on perception, experience, and expectations of hybrid coronary revascularization among top-ranked US hospitals. *Am Heart J*. 2015;169(4):557-63.e6.
34. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1(8058):263.
35. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1897-907.
36. Yamaji K, Räber L, Zanchin T, Spitzer E, Zanchin C, Pilgrim T, Stortecky S, Moschovitis A, Billinger M, Schönenberger C, Eberli F, Jüni P, Lüscher TF, Heg D, Windecker S. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) VERY LATE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(45):3386-95.

37. Rodriguez AE. Second versus first generation DES in multiple vessel disease and unprotected left main stenosis: insights from ERACI IV Study. *Minerva Cardioangiol.* 2015;63(4):317-27.
38. Nakayoshi T, Ueno T, Sasaki KI, Yokoyama S, Ohtsuka M, Mitsutake Y, Itaya N, Chibana H, Sasaki M, Ishimatsu T, Kimura T, Fukumoto Y. Differential angioscopic findings of neointimal coverage among first-, second-, and next generation drug-eluting stents. *Int J Cardiol.* 2016;223:450-1.
39. From AM, Al Badarin FJ, Cha SS, Rihal CS. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of data from the ARTS II, CARDia, ERACI III, and SYNTAX studies and systematic review of observational data. *EuroIntervention.* 2010;6(2):269-76.
40. Fanari Z, Weiss SA, Zhang W, Sonnad SS, Weintraub WS. Comparison of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus coronaryartery bypass grafting in patients with multivessel coronary artery disease: Meta-analysis of six randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(2):70-7.
41. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;58:178-85.
42. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1968;5(5):430-50.

43. Green GE, Stertzner SH, Gordon RB, Tice DA. Anastomosis of the internal mammary artery to the distal left anterior descending coronary artery. *Circulation*. 1970;41(5 Suppl.):79-85.
44. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967;54(4):535-44.
45. Byrne JG, Leacche M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008; 1(5):459-68.
46. Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, Hager R, Wojdyla DM, Englum BR, Mack MJ, Califf RM, Kouchoukos NT, Peterson ED, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation*. 2014;130(17):1445-51
47. Hayward PA, Buxton BF. Mid-term results of the radial artery patency and clinical outcomes randomized trial. *Ann Cardiothoracic Surg*. 2013;2:458-66.
48. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Lucido DJ, Hoffman DM, Dincheva GR, Geller CM, Balaram SK, Ko W, Swistel DG. The second best arterial graft: a propensity analysis of the radial artery versus the free right internal thoracic artery to bypass the circumflex coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):133-40.

49. Goldman S, Sethi GK, Holman W, Thai H, McFalls E, Ward HB, Kelly RF, Rhenman B, Tobler GH, Bakaeen FG, Huh J, Soltero E, Moursi M, Haime M, Crittenden M, Kasirajan V, Ratliff M, Pett S, Irimpen A, Gunnar W, Thomas D, Femes S, Moritz T, Reda D, Harrison L, Wagner TH, Wang Y, Planting L, Miller M, Rodriguez Y, Juneman E, Morrison D, Pierce MK, Kreamer S, Shih MC, Lee K. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2011;305(2):167-74.
50. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, Flather M; ART Investigators. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med* 2016;375(26):2540-9.
51. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(6):2005-12.
52. Gaudino M, Bakaeen F, Davierwala P, Di Franco A, Femes SE, Patel N, Puskas JD, Ruel M, Torregrossa G, Valletly M, Taggart DP. New strategies for surgical myocardial revascularization. *Circulation*. 2018;138(19):2160-2168.
53. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1293-304.

54. Edmunds LH Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(Suppl):S12-6.
55. Smith PL. The cerebral complications of coronary artery bypass surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 1988;70(4):212-6.
56. Taylor KM. Brain damage during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;65(Suppl):S20-6.
57. Chang WI, Kim KB, Kim JH, Ham BM, Kim YL. Hemodynamic changes during posterior vessel off-pump coronary artery bypass: comparison between deep pericardial sutures and vacuum-assisted apical suction device. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):2057-62.
58. Trapp WG, Bisarya R. Placement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator. *Ann Thorac Surg.* 1975;19(1):1-9.
59. Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation: experience in 700 patients. *Chest.* 1991;100(2):312-6.
60. Plomondon ME, Cleveland JC Jr, Ludwig ST, Grunwald GK, Kiefe CI, Grover FL, Shroyer AL. Off-pump coronary artery bypass is associated with improved risk-adjusted outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001;72(1):114-9.
61. Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1282-8.

62. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):52-7.
63. Caputo M, Reeves BC, Rajkaruna C, Awair H, Angelini GD. Incomplete revascularization during OPCAB surgery is associated with reduced mid-term event-free survival. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2141-7.
64. Balacumaraswami L, Abu-Omar Y, Anastasiadis K, Choudhary B, Pigott D, Yeong SK, Taggart DP. Does off-pump total arterial grafting increase the incidence of intraoperative graft failure? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(2):238-44.
65. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1827-37.
66. Jansen EWL, Grundeman PF, Borst C, Eefting F, Diephuis J, Nierich A, Lahpor JR, Bredée JJ. Less invasive off-pump CABG using a suction device for immobilization: the octopus method. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(3):406-12.
67. Holubkov R, Zenati M, Akin JJ, Erb L, Courcoulas A. MIDCAB characteristics and results: the Cardio Thoracic Systems (CTS) registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;14(Suppl. 1):S25-30.

68. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins J, Baltz J, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland R, Bishawi M, Grover FL. Five year outcomes after on pump and off pump coronary artery bypass. *N Engl J Med*. 2017;377(970):623-32.
69. Takagi H, Ando T, Mitta S. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) group. Meta-analysis comparing ≥ 10 -year mortality of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2017;120(11):1933-8.
70. Robinson MC, Gross DR, Zeman W, Stedje-Larsen E. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: a new method using a small anterior mediastinotomy. *J Cardiovasc Surg*. 1995;10:529-6.
71. Subramanian VA, Sani G, Benetti FJ, Calafiore AM. Minimally invasive coronary bypass surgery: a multi-center report of preliminary clinical experience. *Circulation*. 1995;92:645.
72. Benetti FJ, Ballester C. Use of thoracoscopy and a minimal thoracotomy, in mammary-coronary bypass to left anterior descending artery, without extracorporeal circulation. Experience in 2 cases. *J Cardiovasc Surg*. 1995;36(2):159-61.
73. Calafiore AM, Giammarco G, Teodori G, Bosco G, D'Annunzio E, Barsotti A, Maddestra N, Paloscia L, Vitolla G, Sciarra A, Fino C, Contini M. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1658-65.

74. Alessandrini F, Gaudino M, Glieca F, Luciani N, Piancone FL, Zimarino M, Possati G. Lesions of the target vessel during minimally invasive myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(5):1349-53.
75. Pagni S, Qaqish NK, Senior DG, Spence PA. Anastomotic complications in minimally invasive coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6 Suppl.):S64-7.
76. Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA. Improved method for direct coronary grafting without CPB via anterolateral small thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(2):567-9.
77. Thiele H, Neumann-Schriedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(25):2324-31.
78. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, de Waha S, Lurz P, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):20-6.

79. Desai N, Naylor C, Kiss A, Cohen EA, Feder-Elituv R, Miwa S, Radhakrishnan S, Dubbin J, Schwartz L, Femes SE; Radial Artery Patency Study Investigators. Impact of patient and target-vessel characteristics on arterial and venous bypass graft patency: insight a randomized trial. *Circulation*. 2007;115(6):684-91.
80. Schömig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(11):894-904.
81. Narasimhan S, Sirinivias V, De Rose J. Hybrid coronary revascularization: a review. *Cardiol Rev*. 2011;19(3):101-7.
82. Kon Z, Brown E, Tran R, Joshi A, Reicher B, Grant MC, Kallam S, Burris N, Connerney I, Zimrin D, Poston RS. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):367-75.
83. Bachinsky W, Abdelsalam M, Boga G, Kiljanek L, Mumtaz M, McCarty C. Comparative study of same sitting hybrid coronary artery revascularization versus off-pump coronary artery bypass in multivessel coronary artery disease. *J Interv Cardiol* 2012;25(9):460-8.
84. Panoulas V, Colombo A, Margonato A, Maisano F. Hybrid Coronary Revascularization. Promising, But Yeat to Take Off. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(1):85-97.

85. Harskamp RE, Bagai A, Halkos ME, Rao SV, Bachinsky WB, Patel MR, de Winter RJ, Peterson ED, Alexander JH, Lopes RD. Clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of 1,190 patients. *Am Heart J.* 2014;167(4):585-92.
86. Rodriguez M, Ruel M. Minimally invasive multivessel coronary surgery and hybrid coronary revascularization: can we routinely achieve less invasive coronary surgery? *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2016;12(1):14-9.
87. Harskamp RE, Walker PF, Alexander JH, Xian Y, Liberman HA, de Winter RJ, Vassiliades TA, Peterson ED, Puskas JD, Halkos ME. Clinical outcomes of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J.* 2014;168(4):471-8.
88. Harskamp RE, Puskas JD, Tijssen JG, Walker PF, Liberman HA, Lopes RD, Vassiliades TA, Peterson ED, Halkos ME. Comparison of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting in patients ≥ 65 years with multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014;114(2):224-9.
89. Leacche M, Byrne JG, Solenkova NS, Reagan B, Mohamed TI, Fredi JL, Zhao DX. Comparison of 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting surgery versus hybrid coronary revascularization stratified by SYNTAX and euroSCORE. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(4):1004-12.

90. Gąsior M, Zembala MO, Tajstra M, Filipiak K, Gierlotka M, Hrapkowicz T, Hawranek M, Poloński L, Zembala M; POL-MIDES (HYBRID) Study Investigators. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(11):1277-83.
91. Delhaye C, Sudre A, Lemesle G, Vanesson L, Koussa M, Fayad G, Bauters C, Lablanche JM, Modine T. Hybrid revascularization, comprising coronary artery bypass graft with exclusive arterial conduits followed by early drug-eluting stent implantation, in multivessel coronary artery disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(10):502-11.
92. Tajstra M, Hrapkowicz T, Hawranek M, Filipiak K, Gierlotka M, Zembala M, Gąsior M, Zembala MO; POL-MIDES Study Investigators. Hybrid coronary revascularization in selected patients with multivessel disease: 5-year clinical outcomes of the prospective randomized pilot study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(9):847-52.
93. Phan K, Wong S, Wang N, Phan S, Yan TD. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;179:484-8.
94. Repossini A, Tespili M, Saino A, Di Bacco L, Giroletti L, Rosati F, Bisleri G, Muneretto C. Hybrid coronary revascularization in 100 patients with multivessel coronary disease. *Ann Thorac Surg* 2014;98(2):574-80.

95. Paul A. Harris, Robert Taylor, Robert Thielke, Jonathon Payne, Nathaniel Gonzalez, Jose G. Conde, Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.
96. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996;93(5):879-88.
97. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.
98. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736-47.
99. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-40.

100. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-74.
101. Holzhey DM, Cornely JP, Rastan AJ, Davierwala P, Mohr FW. Review of a 13-year single-center experience with minimally invasive direct coronary artery bypass as the primary surgical treatment of coronary artery disease. *Heart Surg Forum*. 2012;15(2):E61-8.
102. Saha T, Naqvi SY, Goldberg S. Hybrid revascularization: a review. *Cardiology*, 2018;140(1):25-44.
103. Choi HJ, Kang J, Song H, Kim DY, Choi KB. Comparison of Coronary Artery Bypass Graft-First and Percutaneous Coronary Intervention-First Approaches for 2-Stage Hybrid Coronary Revascularization. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;50(4):247-54.
104. Song Z, Shen L, Zheng Z, Xu B, Xiong H, Li L, Hu S. One-stop hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(6):1695-1701.e1.
105. Hu S, Li Q, Gao P, Xiong H, Zheng Z, Li L, Xu B, Gao R. Simultaneous hybrid revascularization versus off-pump coronary artery bypass for multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):432-8.

106. Harskamp RE, Abdelsalam M, Lopes RD, Boga G, Hirji S, Krishnan M, Kiljanek L, Mumtaz M, Tijssen JG, McCarty C, de Winter RJ, Bachinsky WB Cardiac troponin release following hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(6):1008-12.
107. Harskamp RE, Vassiliades TA, Mehta RH, de Winter RJ, Lopes RD, Xian Y, Peterson ED, Puskas JD, Halkos ME. Comparative Effectiveness of Hybrid Coronary Revascularization vs Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):326-34.e1.
108. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(14):1559-67.
109. Hajjar LA, Auler Junior JO, Santos L, Galas F. Blood transfusion in critically ill patients: state of the art. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(4):507-24.
110. Nolan S, Fillion KB, Atallah R, Moss E, Reyner P, Eisenberg MJ. Hybrid coronary revascularization vs complete coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Invasive Cardiol*. 2018;30(12):E131-49.

111. Reynolds AC, King N. Hybrid coronary revascularization versus conventional coronary artery bypass grafting: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11941.
112. Gierszewska K, Jaworska I, Skrzypek M, Gąsior M, Pudło R. Quality of life in patients with coronary artery disease treated with coronary artery bypass grafting and hybrid coronary revascularization. *Cardiol J*. 2018;25(5):621-7.
113. Foik J, Brzęk A, Gierlotka MJ, Zembala MO, Gąsior M, Zembala M. Effect of hybrid treatment on rehabilitation and clinical condition of patients with multivessel coronary artery disease. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(2):77-88.
114. Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD. Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization. *Circulation*. 2017;136(14):1331-45.
115. Hiesinger W, Atluri P. Hybrid coronary revascularization: Ready for prime time, but who should star? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(4):1090-1.
116. Nusca A, Montone RA, Sticchi A, Melfi R, Ricottini E, Celestini A, Chello M, Di Sciascio G, Sommariva L. The hybrid strategy for complete myocardial revascularization in the frail elderly patient. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(11):33-8.