

ARTIGO ORIGINAL

Desfechos de longo prazo após uso ou não de circulação extracorpórea em cirurgia de revascularização miocárdica por cirurgiões experientes



Joanna Chikwe, MD,^{ab} Timothy Lee, MD,^a Shinobu Itagaki, MD, MSC,^a David H. Adams, MD,^a Natalia N. Egorova, PHD^c

RESUMO

CONTEXTO Os benefícios de longo prazo do uso ou não de circulação extracorpórea (CEC) em cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) são controversos.

OBJETIVOS Os autores buscaram comparar sobrevivência e morbidade em longo prazo após CRM com *versus* sem CEC.

MÉTODOS Registros administrativos e médicos obrigatórios do Departamento de Saúde de New Jersey, EUA, foram conectados de modo a identificar pacientes que foram submetidos a CRM entre 2005 e 2011, por cirurgiões que haviam realizado pelo menos 100 operações de CRM com ou sem CEC. Sobrevida, acidentes vasculares cerebrais (AVCs), infartos do miocárdio, novas revascularizações e novas necessidades de diálise foram comparadas utilizando a modelagem de Cox, escores de propensão e análise de variáveis instrumentais. O acompanhamento médio foi de 6,8 anos (intervalo: 0 a 11,0 anos); a última data de acompanhamento foi 31 de dezembro de 2015.

RESULTADOS Entre 42.570 pacientes de CRM, 6.950 dos que foram submetidos a CRM sem CEC e 15.295 dos que foram submetidos a CRM com CEC encaixaram-se nos critérios do estudo. A CRM sem CEC foi associada a uma mortalidade maior [33,4% vs. 29,6% em 10 anos; razão de risco (RR): 1,11; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,04 a 1,18; $p = 0,002$] em comparação com CRM com CEC. A CRM sem CEC foi associada a um risco aumentado de revascularização incompleta (15,7% vs. 8,8%; $p < 0,001$), o que foi um preditor de mortalidade tardia (RR: 1,10; IC 95%: 1,03 a 1,17%; $p = 0,006$); e taxas maiores de nova revascularização (15,4% vs. 14,0% em 10 anos; RR: 1,17; IC 95% 1,01 a 1,37; $p = 0,048$). Não houve diferenças significativas na taxa de AVCs, infartos do miocárdio ou nova diálise.

CONCLUSÕES Neste registro clínico obrigatório, o não uso de CEC foi associado ao aumento de revascularizações incompletas, novas revascularizações e mortalidade em 10 anos em comparação com a CRM com CEC, o que sugere que a CRM com CEC pode ser a opção mais adequada para pacientes submetidos a revascularização cirúrgica. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1478-86) © 2018 Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) é um tratamento efetivo para pacientes com doença de artérias coronárias extensa (1, 2). Essa operação é uma das realizadas com mais frequência no mundo, e é mais comumente realizada utilizando-se a circulação extracorpórea (CEC), a qual permite que anastomoses coronárias sejam executadas no coração

parado (3, 4). Técnicas para facilitar a CRM no coração ativo sem uso de CEC foram desenvolvidas para reduzir as complicações associadas à CEC e à manipulação da aorta (5). As estratégias de CRM sem e com CEC foram comparadas em ensaios clínicos randomizados (6, 7, 8, 9, 10). Ensaios cirúrgicos randomizados são o modo mais eficaz de mitigar confundidores não mensurados



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aDepartment of Cardiovascular Surgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nova York, Nova York; ^bDepartment of Surgery, The State University of New York, Stony Brook, Nova York, Nova York; e ^cDepartment of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nova York, Nova York. A Icahn School of Medicine at Mount Sinai recebe pagamentos de *royalties* da Edwards Lifesciences por propriedade intelectual relacionada ao desenvolvimento de 2 anéis de reparo da valva mitral, e da Medtronic por propriedade intelectual relacionada ao desenvolvimento de um anel de reparo para valva tricúspide. Dra. Chikwe recebeu honorários de palestrante da Edwards Lifesciences. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 17 de junho de 2018; aceito em 2 de julho de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AVC = acidente vascular cerebral
CEC = circulação extracorpórea
CRM = cirurgia de revascularização miocárdica
IC = intervalo de confiança
ICP = intervenção coronariana percutânea
RR = razão de risco

e o viés de seleção, mas costumam não possuir a capacidade de analisar subgrupos de pacientes, geralmente envolvem pacientes e cirurgiões extremamente seletos, e fornecem um acompanhamento limitado, o que reduz o potencial de generalização dos resultados. Dados complementares podem ser obtidos através de registros clínicos não randomizados com acompanhamento de longo prazo em populações maiores que representem melhor a prática clínica. Nosso objetivo foi comparar desfechos de longo prazo de CRM sem e com CEC em pacientes identificados por meio de um registro clínico obrigatório contemporâneo.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO. Esta análise de coorte retrospectiva inclui pacientes com coronariopatias que foram submetidos a CRM sem ou com CEC entre 1º de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2011, em New Jersey, EUA. O estudo foi aprovado por conselhos de revisão institucional do Departamento de Saúde de New Jersey e da instituição dos autores, incluindo uma dispensa de consentimento informado.

REGISTROS. Os pacientes foram identificados através de uma base de dados clínicos, o Open Heart Surgery Registry, um registro obrigatório de cirurgia cardíaca de New Jersey iniciado em 1994. Mantido pelo Departamento de Saúde de New Jersey, o registro coteja dados coletados por profissionais clínicos em cada hospital participante, realiza auditorias de dados trimestrais, e emprega médicos auditores externos para verificar os dados anualmente. Exige-se de todos os hospitais estaduais habilitados que enviem dados a respeito de cada paciente de cirurgia cardíaca, sem exceções, e, portanto, esse registro clínico engloba todas as CRMs sendo realizadas no estado.

Para obter dados de desfechos clínicos de longo prazo, esse registro clínico foi conectado a 3 bases de dados, cada uma administrada pelo Departamento de Saúde de New Jersey. Foram as seguintes: o registro de Cateterismos Cardíacos de New Jersey, uma base de dados clínica obrigatória de cateterismos; o Sistema de Coleta de Dados de Alta Hospitalar de New Jersey, uma base de dados administrativos obrigatória que coleta prospectivamente dados quanto a visitas hospitalares a partir de 1994 e consultas ambulatoriais a partir de 2004; e o registro de óbitos das Estatísticas Vitais de New Jersey, que contém todos os óbitos conhecidos por qualquer estado ou agência federal. Essas bases de dados foram conectadas por meio de pareamento probabilístico, e os pacientes foram pareados com uma

taxa de sucesso de 98%. Informações adicionais estão disponíveis no [Apêndice On-line](#).

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Os pacientes foram considerados elegíveis para inclusão caso houvessem sido submetidos a CRM isolada. Os critérios de exclusão foram outras cirurgias cardíacas concomitantes ou prévias, instabilidade hemodinâmica (choque pré-operatório, ressuscitação cardiopulmonar ou necessidade de inotrópicos) e *status* de urgência. Além disso, pacientes com identificadores pessoais ou de cirurgião ausentes e residentes de fora de New Jersey foram excluídos para maximizar a coleta de desfechos tardios.

CRMs sem e com CEC foram determinadas utilizando a alocação de registros clínicos, a qual forneceu um indicador de conversões do não uso para o uso de CEC, identificando assim o subgrupo de pacientes destinados à CRM sem CEC, mas submetidos à CRM com CEC. O estudo foi concebido com base na intenção de tratar, e o subgrupo de conversão de sem CEC para com CEC foi considerado CRM sem CEC. Através das variáveis de registro clínico, definiu-se revascularização incompleta como um número maior de áreas acometidas do que enxertos colocados. Tratamentos híbridos foram identificados como procedimentos de revascularização miocárdica uniarterial sem CEC que utilizam uma abordagem minimamente invasiva em pacientes com mais de 1 área acometida e que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) dentro de 90 dias após a cirurgia.

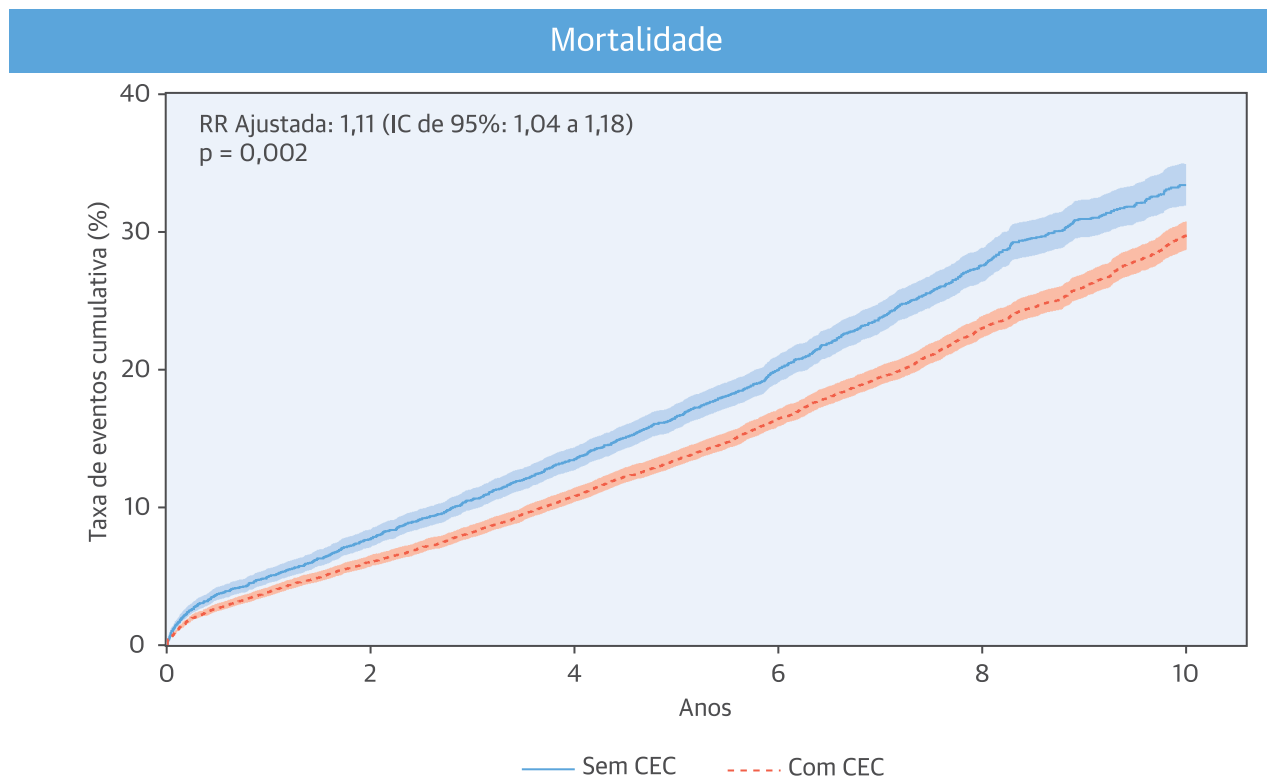
CRITÉRIOS DO CIRURGIÃO. Para reduzir o efeito do viés de experiência diferencial, incluímos critérios específicos para cirurgiões, utilizados em ensaios clínicos randomizados controlados baseados em experiência (8, 11). Os pacientes foram incluídos apenas caso seus cirurgiões houvessem realizado mais de 100 vezes o procedimento pertinente. Esses critérios de qualificação foram baseados em dados processuais a partir de 1994. No total, 49 dos 83 cirurgiões que realizaram CRM sem CEC, e 71 dos 86 cirurgiões que realizaram CRM com CEC encaixaram-se nos critérios de qualificação de cirurgiões. O número médio de CRMs completadas por esses cirurgiões no momento do procedimento inicial era 905 para CRM sem CEC e 953 para CRM com CEC, respectivamente, com uma média de 79 casos de CRM sem CEC e 137 com CEC completados durante os 365 dias imediatamente antes da cirurgia.

DESFECHOS DO ESTUDO. O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas. Os pacientes foram acompanhados desde a data da CRM inicial até 31 de dezembro de 2015. Os óbitos foram identificados a partir do registro de óbitos das Estatísticas Vitais de New Jersey. Desfechos secundários incluíram acidente

TABELA 1 Características basais dos pacientes submetidos a CRM

	Coorte primária				Coorte pareada por propensão			
	Sem CEC (n = 6.950)	Com CEC (n = 15.295)	Dif Pad, %	Valor de p	Sem CEC (n = 3.975)	Com CEC (n = 3.975)	Dif Pad, %	Valor de p
Dados sociodemográficos								
Idade, anos	67,2 ± 11,0	66,4 ± 10,6	7,6	<0,001	67,0 ± 11,2	67,0 ± 10,7	0,5	0,77
Sexo feminino	1.920 (27,6)	3.672 (24,0)	8,3	<0,001	1.051 (26,4)	1.062 (26,7)	0,9	0,78
Operação urgente	4.219 (60,7)	9.811 (64,2)	7,1	<0,001	2.475 (62,3)	2.501 (62,9)	0,1	0,54
Comorbidades								
Índice de massa corporal, kg/m ²	29,2 ± 6,4	29,4 ± 6,0	3,0	0,038	29,3 ± 6,5	29,3 ± 6,7	0,0	0,78
Infarto do miocárdio prévio								
Sem histórico	4.084 (58,8)	9.163 (59,9)	2,3		2.316 (58,3)	2.315 (58,2)	1,6	
0 a 23 h	64 (0,9)	133 (0,9)	0,5		33 (0,8)	30 (0,8)	2,6	
1 a 7 dias	1.115 (16,0)	2.650 (17,3)	3,4	0,001	665 (16,7)	666 (16,8)	0,3	0,77
8 a 21 dias	318 (4,6)	675 (4,4)	0,8		175 (4,4)	190 (4,8)	0,7	
>21 dias	1.369 (19,7)	2.674 (17,5)	5,7		787 (19,8)	774 (19,5)	0,8	
ICP prévia	1.382 (19,9)	2.714 (17,7)	5,5	<0,001	754 (19,0)	748 (18,8)	0,3	0,86
Classificação funcional da NYHA								
I	756 (10,9)	1.824 (11,9)	3,3		476 (12,0)	477 (12,0)	1,4	
II	2.968 (42,7)	5.121 (33,5)	19,1	<0,001	1.697 (42,7)	1.680 (42,3)	1,6	0,77
III	2.490 (35,8)	6.277 (41,0)	10,7		1.426 (35,9)	1.455 (36,6)	0,7	
IV	736 (10,6)	2.073 (13,6)	9,1		376 (9,5)	363 (9,1)	2,4	
AVC prévio	1.058 (15,2)	1.929 (12,6)	7,6	<0,001	586 (14,7)	577 (14,5)	0,8	0,77
Doença renal								
Ausência de doença renal	6.454 (92,9)	14.427 (94,3)	6,0		3.693 (92,9)	3.703 (93,2)	0,6	
Dependência de diálise	213 (3,1)	405 (2,7)	2,5	<0,001	125 (3,1)	123 (3,1)	0,0	0,84
Creatinina >2,3 mg/dL	283 (4,1)	463 (3,0)	5,7		157 (4,0)	149 (3,8)	0,8	
Doença vascular periférica	1.186 (17,1)	2.172 (14,2)	7,9	<0,001	660 (16,6)	674 (17,0)	0,1	0,67
Diabetes								
Ausência de diabetes	40,04 (57,6)	8.905 (58,2)	1,2		2.273 (57,2)	2.289 (57,6)	2,7	
Diabetes com dependência de insulina	877 (12,6)	1.856 (12,1)	1,5	0,54	508 (12,8)	537 (13,5)	0,0	0,57
Diabetes sem dependência de insulina	2.069 (29,8)	4.534 (29,7)	0,3		1.194 (30,0)	1.149 (28,9)	2,9	
Histórico de tabagismo								
Sem histórico de tabagismo	2.722 (39,2)	6.095 (39,8)	1,4		1.550 (39,0)	1.615 (40,6)	0,1	
Tabagismo atual (≤1 mês)	1.417 (20,4)	2.968 (19,4)	2,5	0,22	784 (19,7)	772 (19,4)	3,5	0,10
Tabagismo prévio (>1 mês)	2.811 (40,5)	6.232 (40,8)	0,6		1.641 (41,3)	1.588 (40,0)	2,9	
DPOC								
Nenhuma	5.625 (80,9)	12.972 (84,8)	10,3		3.300 (83,0)	3.307 (83,2)	0,3	
Leve	717 (10,2)	1.339 (8,8)	5,3	<0,001	368 (9,3)	379 (9,5)	1,3	0,85
Moderada ou grave	608 (8,8)	984 (6,4)	0,9		307 (7,7)	289 (7,3)	1,1	
Insuficiência cardíaca	1.044 (15,0)	2.203 (14,4)	1,8	0,23	633 (15,9)	644 (16,2)	2,0	0,74
Hipertensão	6.069 (87,3)	13.146 (85,9)	4,0	0,006	3.461 (87,1)	3.442 (86,6)	2,6	0,53
Fibrilação atrial	681 (9,8)	1.321 (8,6)	4,0	0,005	376 (9,5)	382 (9,6)	0,6	0,82
Insuficiência hepática	331 (4,8)	756 (4,9)	0,8	0,56	205 (5,2)	188 (4,7)	0,4	0,38
Câncer	893 (12,9)	1.854 (12,1)	2,2	0,13	513 (12,9)	508 (12,8)	4,4	0,87
Função cardíaca								
Fração de ejeção								
<35%	666 (9,6)	1.642 (10,7)	3,8		390 (9,8)	386 (9,7)	0,4	
35% a 50%	2.995 (43,1)	7.136 (46,7)	7,2	<0,001	1.738 (43,7)	1.699 (42,7)	3,6	0,75
>50%	3.289 (47,3)	6.517 (42,6)	9,5		1.847 (46,5)	1.890 (47,6)	3,4	
Número de vasos acometidos								
Estenose de tronco de coronária esquerda >50%	2.480 (35,7)	5.449 (35,6)	0,1	0,93	1.445 (36,4)	1.418 (35,7)	0,1	0,53
1	464 (6,7)	324 (2,1)	22,4		163 (4,1)	163 (4,1)	2,4	
2	1.368 (19,7)	2.741 (17,9)	4,5	<0,001	778 (19,6)	777 (19,6)	1,0	0,38
3	5.118 (73,6)	12.230 (80,0)	15,0		3.034 (76,3)	3.035 (76,4)	2,1	

Os valores correspondem a média ± DP ou n (%), a menos que se indique o contrário. Apresenta características basais dos pacientes na coorte de estudo primária e na coorte pareada por propensão. Escores de propensão foram calculados por meio de regressão logística adaptada para tratamento sem CEC, controlando para todas as covariáveis dos pacientes, com os pacientes agrupados por hospital (C-statistic = 0,86). O pareamento foi realizado de modo "um a um" com tamanho do calibre de 0,10 do logit do escore de propensão. AVC = acidente vascular cerebral; CEC = circulação extracorpórea; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; Dif Pad = diferença padronizada; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ICP = intervenção coronariana percutânea; NYHA = New York Heart Association.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Mortalidade em longo prazo após uso ou não de circulação extracorpórea em cirurgia de revascularização miocárdica

Chikwe, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(13):1478-86.

São apresentadas as taxas de mortalidade cumulativas não ajustadas entre as coortes sem CEC (linha azul contínua) e as com CEC (linha laranja pontilhada) bem como intervalos de confiança (IC) de 95% para mortalidade cumulativa (áreas sombreadas), calculados pela análise de Kaplan-Meier. Razões de risco (RR) e valores de p estão ajustados ao risco e foram calculados por meio do modelo de risco proporcional de Cox, controlando para todas as covariáveis dos pacientes, com os pacientes agrupados por cirurgião e hospital. CEC = circulação extracorpórea.

vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, nova revascularização e nova insuficiência renal com necessidade de diálise. AVC foi definido como um evento vascular cerebral durante a internação inicial (mas que não estava presente no momento da internação inicial) ou o diagnóstico primário de internações subsequentes; eventos isquêmicos transitórios foram excluídos. Infarto do miocárdio foi definido como um infarto do miocárdio ocorrido durante a internação inicial (mas que não estava presente no momento da internação inicial), ou o diagnóstico primário de internações subsequentes. Nova revascularização foi definida como uma ICP pós-operatória ou uma nova CRM. Nova insuficiência renal com necessidade de diálise foi definida como diálise pós-operatória em pacientes sem histórico de diálise pré-operatória.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Variáveis contínuas são apresentadas como média \pm DP. Variáveis categóricas

são expressas como proporções. As diferenças basais entre pacientes submetidos a CRM sem e com CEC foram detectadas por meio do teste *t* de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e do teste de qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e diferenças padronizadas tanto para variáveis contínuas como para as categóricas.

As taxas de eventos cumulativos para a mortalidade foram estimadas por meio da análise de Kaplan-Meier. As taxas de eventos cumulativos para infarto do miocárdio, AVC, nova revascularização e nova insuficiência renal dependente de diálise foram estimadas por meio da análise de riscos competitivos com óbito como evento competitivo. Para cada desfecho, o efeito da cirurgia sem CEC foi determinado por meio de modelos de risco proporcional de Cox (12), ajustados às seguintes covariáveis: idade do paciente, sexo, raça, *status* de seguro, índice de massa corporal, infarto do miocárdio prévio, ICP

prévia, AVC prévio, doenças renais, doenças vasculares periféricas, diabetes, histórico de tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, hipertensão, fibrilação atrial, insuficiência hepática, câncer, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, estenose de tronco de coronária esquerda, número de vasos acometidos, ano da cirurgia, uso de múltiplos enxertos arteriais e uso de betabloqueadores pré-operatórios, aspirina, estatina, inibidores de glicoproteínas IIb/IIIa, inibidores de adenosina trifosfato e varfarina (mais informações nas Tabelas On-Line 1 e 2). De modo a controlar o efeito do cirurgião e do hospital, os pacientes foram aglomerados por cirurgião e hospital utilizando-se uma abordagem marginal de Cox com um estimador robusto (sanduíche) de variância (13).

Diferenças significativas nos efeitos de tratamento entre os subgrupos foram analisadas por meio da inclusão de um termo de interação nos modelos de Cox entre o tratamento sem CEC e as covariáveis. As análises de subgrupos incluíram coortes estratificadas de acordo com idade do paciente, sexo, índice de massa corporal, estado de diabetes, doenças renais, histórico de AVC, fração de ejeção, presença de lesão de tronco de coronária esquerda, número de vasos acometidos, completude da revascularização e volume de cirurgões no ano anterior à cirurgia. Para avaliar a validade dos achados do estudo, realizamos diversas análises de sensibilidade (Apêndice On-Line). Primeiramente, eliminamos o limite mínimo de experiência por parte dos cirurgões e examinamos o efeito do tratamento sem CEC na coorte geral de pacientes. Em segundo lugar, para considerar o impacto da conversão do não uso para o uso de CEC, as análises foram repetidas com o subgrupo de conversão do não uso para o uso de CEC sendo tratado como CRMs com CEC (com base nos pacientes tratados), ou como uma coorte separada (subgrupo de conversão), ou sendo excluído. Em terceiro lugar, utilizou-se pareamento por escore de propensão para criar grupos de comparação com características basais semelhantes (14). O escore de propensão foi calculado utilizando-se regressão logística apropriada para CRM sem CEC, ajustada a todas as covariáveis mensuradas, com os pacientes agrupados por hospital. O C-statistic para o modelo foi de 0,86. O pareamento foi efetuado de modo “um a um” com tamanho do calibre de 0,10 do logit do escore de propensão. Após o pareamento por escore de propensão, as diferenças nas características basais entre pacientes em cada grupo foram detectadas por meio de um teste *t* pareado para variáveis contínuas com distribuição normal e de um teste de McNemar para variáveis categóricas e diferenças padronizadas. Para quantificar o efeito da cirurgia sem CEC na mortalidade de longo prazo na coorte pareada por propensão, adequamos um único modelo de Cox à mortalidade,

TABELA 2 Desfechos de longo prazo após CRA sem ou com CEC

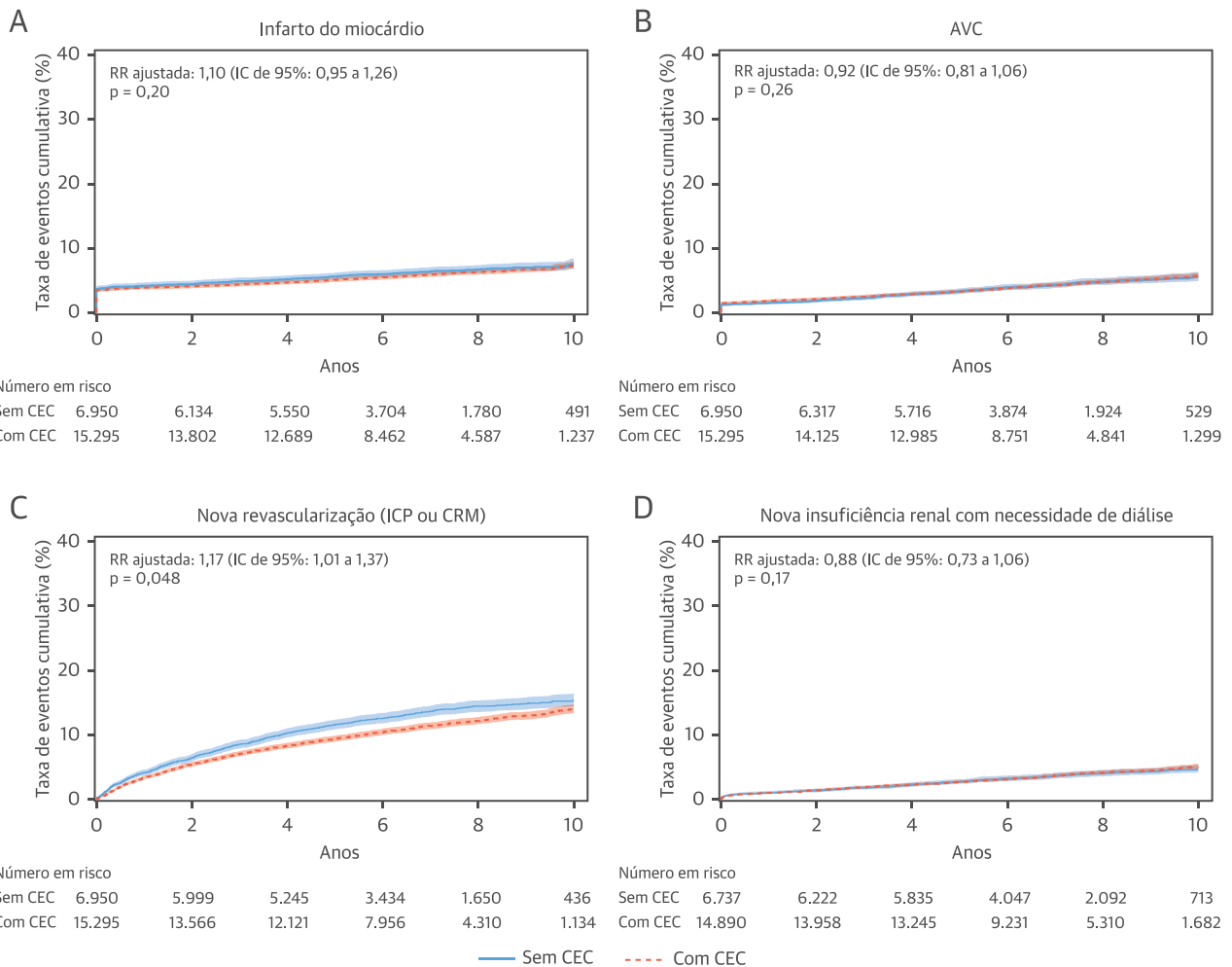
	Taxa de eventos cumulativa em 10 anos, % (IC de 95%)		Razão de risco ajustada (IC de 95%)
	Sem CEC (n = 6.950)	Com CEC (n = 15.295)	
Mortalidade	33,4 (31,9-34,9)	29,6 (28,7-30,7)	1,11 (1,04-1,18)
Infarto do miocárdio	7,5 (6,8-8,4)	7,3 (6,8-7,9)	1,10 (0,95-1,26)
Acidente vascular cerebral	5,6 (4,9-6,3)	5,7 (5,2-6,2)	0,92 (0,81-1,06)
Nova revascularização	15,4 (14,4-16,4)	14,0 (13,3-14,7)	1,17 (1,01-1,37)
ICP	14,7 (13,7-15,7)	13,3 (12,7-14,0)	1,18 (1,01-1,39)
CRM	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,2)	0,96 (0,68-1,38)
Nova diálise	4,7 (4,1-5,3)	5,0 (4,6-5,5)	0,88 (0,73-1,06)

Apresenta taxas de eventos cumulativos não ajustadas entre os coortes sem e com CEC, calculadas pela análise de Kaplan-Meier (para o desfecho de mortalidade), ou por análise de riscos competitivos (para os desfechos de infarto do miocárdio, AVC, nova revascularização, nova insuficiência renal com necessidade de diálise) com o risco competitivo de óbito. Razões de risco estão ajustadas ao risco e foram calculadas por meio do modelo de risco proporcional de Cox, controlando para todas as covariáveis dos pacientes, com os pacientes agrupados por cirurgião e hospital. A análise de nova insuficiência renal com necessidade de diálise exclui pacientes com necessidade de diálise pré-operatória (213 pacientes sem CEC e 405 pacientes com CEC).
 CEC = circulação extracorpórea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IC = intervalo de confiança; ICP = intervenção coronariana percutânea.

ajustando apenas à cirurgia sem CEC, com os pacientes agrupados em pares pareados. Também utilizamos os mesmos escores de propensão para efetuar uma análise de sobrevida por meio da ponderação por probabilidade inversa (15, 16).

Por fim, variáveis instrumentais foram utilizadas para contemplar possíveis variáveis confundidoras não observadas (17, 18, 19, 20, 21). Neste estudo, o instrumento foi definido como a taxa de CRMs sem versus com CEC realizadas pelo cirurgião durante os 365 dias imediatamente anteriores ao procedimento inicial. Verificamos que esse instrumento foi fortemente associado ao tratamento, com uma estatística F no primeiro estágio de 5.950 (uma estatística F >10 é geralmente considerada o limite para um instrumento viável) (20). Identificamos, então, coortes de pacientes cujos cirurgões demonstraram uma forte preferência por cirurgia sem ou com CEC (≥90% dos casos no último ano trabalharam com 1 tipo de procedimento) e, entre esse subconjunto de pacientes, calculamos o impacto do tratamento sem CEC na mortalidade de longo prazo utilizando uma regressão de dois estágios (20, 21). Essa análise foi repetida em coortes de pacientes tratados por cirurgões com uma preferência de ≥80%. Mais informações sobre as análises estatísticas realizadas estão disponíveis no Apêndice On-Line.

Todos os testes foram bicaudais, e um nível α de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas no SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA).

FIGURA 1 Desfechos de longo prazo após CRA sem ou com CEC

(A) Infarto do miocárdio. (B) AVC. (C) Nova revascularização. (D) Nova insuficiência renal com necessidade de diálise. São apresentadas as taxas de eventos cumulativos entre as coortes sem CEC (linha azul contínua) e com CEC (linha laranja pontilhada) bem como os intervalos de confiança (IC) de 95% para os eventos cumulativos (área sombreada), calculados pela análise de riscos competitivos com o risco competitivo de óbito. Razões de risco (RRs) e valores de p estão ajustados ao risco e foram calculados por meio do modelo de risco proporcional de Cox, controlando para todas as covariáveis dos pacientes, com os pacientes agrupados por cirurgião e hospital. A análise de nova insuficiência renal com necessidade de diálise exclui pacientes com necessidade de diálise pré-operatória (213 pacientes sem CEC e 405 pacientes com CEC). CEC = circulação extracorpórea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea.

RESULTADOS

PACIENTES. Um total de 42.570 pacientes foram submetidos a CRM entre 1º de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2011. Após a aplicação dos critérios de exclusão, os dados dos 15.295 pacientes que foram submetidos a CRM com CEC e dos 6.950 pacientes que foram submetidos a CRM sem CEC foram incluídos na análise primária (Figura On-line 1). A Tabela 1 mostra características selecionadas dos pacientes do estudo (todas as variáveis estão disponíveis na Tabela On-Line 2). A diferença principal entre os grupos foi quanto à

severidade da coronariopatia, com pacientes de cirurgia com CEC tendo maior probabilidade de apresentar doenças multiarteriais e deficiência da função ventricular esquerda, e pacientes de cirurgia sem CEC tendo maior probabilidade de apresentar doenças unarteriais e função ventricular preservada (Tabela 1). O pareamento por escore de propensão resultou em 3.975 pares de pacientes que foram submetidos a CRM com CEC e pacientes que foram submetidos a CRM sem CEC, resultando em diferenças padronizadas de <5% para cada variável (Tabela 1). As características operatórias para ambas as coortes estão listadas na Tabela On-Line 3.

DESFECHO PRIMÁRIO. A CRM sem CEC foi associada a um risco maior de morte em 10 anos em relação ao risco da CRM com CEC (33,4% vs. 29,6%; razão de risco [RR]: 1,11; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 1,04 a 1,18; $p = 0,002$). O efeito foi similar quando se utilizou pareamento por escore de propensão e ponderação (Tabela On-Line 4, Figura On-Line 2); quando se analisou uma coorte de pacientes sem exclusão de pacientes com base na experiência dos cirurgiões (Figura On-Line 3); em análises de subgrupos baseadas em características que incluíam idade ≥ 70 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 35\%$ e coronariopatia triarterial (Tabela On-Line 5).

A conversão de CRM sem CEC para CRM com CEC ocorreu em 250 dos 6.950 pacientes (3,6%) e foi associada a um aumento na mortalidade em comparação com pacientes que foram submetidos a CRM com CEC sem conversão (RR: 1,41; IC 95%: 1,15 a 1,72; $p < 0,001$) e a CRM sem CEC sem conversão (RR: 1,28; IC 95%: 1,04 a 1,58; $p = 0,021$) (Figura On-Line 4A). A CRM sem CEC continuou associada a uma mortalidade de longo prazo maior quando o subgrupo de conversão de CRM sem CEC para com CEC foi tratado como CRM com CEC (RR: 1,09; IC 95%: 1,02 a 1,16; $p = 0,012$) ou quando foi excluído da análise (RR: 1,10; IC 95%: 1,03 a 1,17; $p = 0,006$) (Figuras On-Line 4B e 4C).

DESFECHOS SECUNDÁRIOS. A revascularização incompleta foi mais comum na CRM sem CEC em comparação com a com CEC (15,7% vs. 8,8%, respectivamente; $p < 0,001$). A revascularização incompleta foi associada a um aumento na mortalidade de longo prazo (RR: 1,15; IC 95%: 1,06 a 1,23; $p = 0,006$). CRM sem CEC foi associada a maiores taxas de nova revascularização em 10 anos (15,4% vs. 14,0%; RR: 1,17; IC 95%: 1,01 a 1,37; $p = 0,048$) e riscos semelhantes de infarto do miocárdio (7,5% vs. 7,3%; RR: 1,10; IC 95%: 0,95 a 1,26; $p = 0,20$), AVC (5,6% vs. 5,7%; RR: 0,92; IC 95%: 0,81 a 1,06; $p = 0,26$) e nova insuficiência renal com necessidade de diálise (4,7% vs. 5,0%; RR: 0,88; IC 95%: 0,73 a 1,06; $p = 0,17$) (Figuras 1A-1D, Tabela 2). Procedimentos híbridos constituíram 3,1% dos 1.090 pacientes de CRM sem CEC que foram sub-revascularizados; a exclusão desses pacientes não alterou de modo significativo a taxa de sub-revascularização (15,7% vs. 15,4%).

CONFUNDIDORES NÃO MENSURADOS. De modo a controlar para possíveis confundidores não mensurados, realizamos uma análise de variáveis instrumentais com base na preferência dos cirurgiões pela cirurgia sem CEC (Figura On-Line 5). O instrumento foi definido como a taxa de CRMs sem *versus* com CEC durante os 365 dias imediatamente anteriores ao procedimento inicial. Entre os pacientes tratados por cirurgiões com qualificados pelo volume com uma preferência de $\geq 90\%$ pela

cirurgia sem CEC, a cirurgia sem CEC ainda foi associada a um aumento na mortalidade de longo prazo (RR: 1,36; IC 95%: 1,04 a 1,78; $p = 0,025$) (Tabela On-Line 4).

DISCUSSÃO

Em uma coorte contemporânea de pacientes submetidos a CRM, o risco de óbito em longo prazo associado à CRM sem CEC foi maior do que o associado à CRM com CEC. A CRM sem CEC foi associada a um aumento do risco de revascularização incompleta e a maiores taxas de nova revascularização. A revascularização incompleta foi um preditor independente de mortalidade tardia. Não houve diferença significativa nas taxas de infarto do miocárdio, AVC ou nova diálise entre os 2 grupos. O efeito na sobrevivência com a cirurgia sem CEC foi consistente, independentemente de análise ter sido realizada com base em cada tratamento ou na intenção de tratar; entre os cirurgiões, independentemente de experiências prévias ou preferência por cirurgia sem CEC; e entre os subgrupos de pacientes, incluindo idosos e pacientes com baixa fração de ejeção.

Nossos resultados devem ser avaliados no contexto dos resultados de outros estudos. Foram realizados três ensaios clínicos randomizados controlados de grande porte e multicêntricos comparando CRMs sem e com CEC, e mais de 80 ensaios menores, geralmente unicêntricos (6, 7, 8, 9, 10). Esses ensaios não costumavam possuir poder para detectar diferenças em taxa de mortalidade, baseando-se, em vez disso, em desfechos compostos que incluem óbito, AVC, infarto do miocárdio, nova revascularização e insuficiência renal com necessidade de diálise. Por exemplo, o ensaio clínico CORONARY [Coronary Artery Bypass Surgery (CABG) Off or On Pump Revascularization Study], um ensaio clínico randomizado de grande porte, relatou uma mortalidade em 5 anos de 13,5% no grupo com CEC e de 14,6% no grupo sem CEC na CRM ($p = 0,30$) (8). Teriam sido necessários > 37.000 pacientes para haver um poder de 80% de detectar essa diferença com um α de 0,05. Os resultados do ensaio ROOBY (Randomized On/Off Bypass), no qual uma diferença significativa na mortalidade em 5 anos foi recentemente relatada favorecendo CRMs com uso de CEC, foram atribuídos à amostra pouco representativa de pacientes, que eram predominantemente homens veteranos, e à relativa falta de experiência por parte dos cirurgiões (que tinham um requisito mínimo de apenas 20 casos por cirurgião, os quais eram residentes em 58% dos casos), o que provavelmente levou a um viés de experiência diferencial que favoreceu o procedimento com CEC, que exige menos tecnicamente. Nosso estudo foi concebido para minimizar o impacto dessas limitações.

Nossa observação de que a cirurgia sem CEC esteve associada a piores desfechos de longo prazo do que os da cirurgia com CEC complementa informações de acompanhamento de curto prazo fornecidas por 3 metanálises e 3 estudos observacionais de grande porte (9, 10, 22, 23, 24, 25). Entre eles há uma metanálise da Base de Dados Cochrane de 86 ensaios clínicos incluindo 10.716 pacientes que demonstraram maior sobrevida de longo prazo com uso de CEC do que sem uso de CEC em CRMs, mas essa análise definiu acompanhamento de longo prazo como >30 dias, e não incluiu dados dos 2 maiores ensaios randomizados (6, 8, 22). Duas metanálises mais recentes, que incorporaram ambos os ensaios em questão, incluindo uma revisão sistemática realizada em conformidade com os padrões da American College of Cardiology e da American Heart Association para o desenvolvimento de diretrizes práticas, relataram um benefício quanto à mortalidade no uso de CEC em comparação com o não uso de CEC em CRMs em 5 anos (9, 10). Resultados similares em acompanhamentos de menor duração foram relatados em estudos observacionais de grande porte (23, 24, 25).

A vantagem de sobrevida associada consistentemente ao uso de CEC *versus* o não uso de CEC em CRMs foi atribuída às maiores taxas de revascularização incompleta e à pior patência de enxertos sem o uso de CEC do que com o uso de CEC em CRMs, como observado em ensaios randomizados e em estudos retrospectivos (26). Demonstrou-se repetidamente que pacientes submetidos a CRM sem CEC recebem menos enxertos tanto em relação ao número planejado como ao número de áreas acometidas, em comparação com pacientes submetidos a CRM com CEC (6, 7, 8). Em uma metanálise de 76 ensaios randomizados relatando o número de enxertos realizados, a CRM sem CEC foi associada a menos enxertos em comparação com a CRM com CEC (2,6 vs. 2,9; $p < 0,001$) (9). A incidência de oclusões de enxertos em 30 dias também foi maior em pacientes submetidos a CRM sem CEC em comparação com CRM com CEC nessa metanálise (7,3% vs. 4,4%; $p = 0,04$), e a taxa de nova vascularização em 1 ano foi maior após CRM sem CEC (2,2% vs. 1,5%; $p = 0,01$) (9). Nossos dados confirmam as taxas maiores de revascularização incompleta com CRM sem CEC. Essas diferenças foram atribuídas ao viés de experiência diferencial em estudos observacionais e randomizados, devido aos maiores desafios técnicos envolvidos na anastomose de uma artéria coronária em um coração ativo, em comparação com um coração parado em CRM com CEC. Para lidar com essa questão, nossos critérios de inclusão no estudo especificaram proficiência cirúrgica (experiência de pelo menos 100 casos com ou sem CEC) para inclusão em cada braço

de tratamento. Neste conjunto de cirurgiões relativamente experientes, a CRM sem CEC continuou sendo associada a um menor número de anastomoses e maior probabilidade de revascularização incompleta, o que verificamos ser um fator de risco independente para a mortalidade tardia em todos os pacientes. Por fim, já foi argumentado que certos avanços em tecnologia e prática clínica, incluindo o tratamento médico ideal, a avaliação epiaórtica intraoperatória e o procedimento de CEC, contemplaram mais limitações da CRM com CEC do que da CRM sem CEC. Acreditamos que esses achados possuem implicações claras quanto à melhor opção de procedimento na maioria dos pacientes submetidos a revascularização cirúrgica que não apresentam contra-indicações à CEC.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A vantagem de conectar bases de dados clínicos e administrativos para comparar desfechos de tratamentos é a oportunidade de avaliar populações numerosas e representativas durante longos períodos de acompanhamento, em vez da prática seletiva avaliada em ensaios cirúrgicos randomizados. No entanto, este estudo observacional possui limitações específicas. As informações sobre anatomia das coronárias não são detalhadas suficientemente para fazer o ajuste completo às diferenças entre os grupos de tratamento. As características basais dos pacientes nos grupos de CRM sem e com CEC eram diferentes, e embora isso tenha sido contemplado pelo ajuste com multivariáveis e pelos escores de propensão, é possível que os achados do estudo possam ser explicados pela presença de confundidores não mensurados. Por exemplo, variáveis que podem influenciar a decisão de usar ou não CEC, tais como calcificação da aorta, vasos pequenos ou difusos, e instabilidade hemodinâmica intraoperatória, não estavam disponíveis para inclusão no modelo de riscos. Pela mesma razão, não foi possível ajustar ao uso de técnicas aórticas do tipo *no touch*, pois, embora haja relatos com informações sobre estratégias de pinçamento de aortas, não há informações sobre a localização de anastomoses proximais ou uso de enxertos *in situ versus* livre em mamárias internas. Embora a análise de variáveis instrumentais indique que o efeito de confundidores não mensurados provavelmente seja pequeno, é concebível que o viés de seleção tenha contribuído para os resultados de nosso estudo. Além disso, faltaram dados sobre variáveis pós-operatórias que podem impactar desfechos de longo prazo, incluindo a adesão à prevenção secundária. Por fim, pacientes e desfechos clínicos limitaram-se a visitas hospitalares em New Jersey, e nossos achados podem não ser generalizáveis a pacientes de outras regiões.

CONCLUSÕES

Este estudo utilizou dados de um registro clínico de CRMs conectado a registros estaduais obrigatórios para comparar a eficácia da CRM sem e com uso de CEC. Verificamos que a cirurgia sem CEC foi associada ao aumento de revascularização incompleta, nova revascularização e mortalidade em comparação com a CRM com CEC. Esses resultados sugerem que a CRM com CEC possa ser a opção mais adequada para pacientes sem contraindicações quanto à CEC que estejam sendo submetidos a revascularização cirúrgica.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Joanna Chikwe, Department of Cardiovascular Surgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 1190 Fifth Avenue, New York, New York 10029. E-mail: Joanna.Chikwe@mountsinai.org. Twitter: @IcahnMountSinai, @SUNY.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS. Em um registro estadual obrigatório de CRMs, procedimentos sem CEC, mesmo quando efetuados por cirurgões que completaram >100 operações, foram associados a revascularização incompleta, necessidade mais frequente de nova revascularização e maior mortalidade em comparação com CRM com CEC.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Estudos futuros devem avaliar desfechos de procedimentos realizados utilizando tecnologia contemporânea e estratégias de revascularização de modo a informar melhor a seleção da abordagem ideal de CEC para pacientes submetidos a CRM.

REFERÊNCIAS

- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/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.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, 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). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
- Weiss AJ, Elixhauser A. Trends in Operating Room Procedures in U.S. Hospitals, 2001-2011: Statistical Brief #171. Agency for Healthcare Research and Quality. Março de 2014. Disponível em: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb171-Operating-Room-Procedure-Trends.pdf>. Acesso em 17 de julho de 2017.
- Bakaeen FG, Shroyer AL, Gammie JS, et al. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:856-64.
- Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1 - the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J* 2013;34:2862-72.
- Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, et al. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med* 2017;377:623-32.
- Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013;368:1189-98.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2016;375:2359-68.
- Puskas JD, Martin J, Cheng DC, et al. ISMICS consensus conference and statements of randomized controlled trials of off-pump versus conventional coronary artery bypass surgery. *Innovations (Phila)* 2015;10:219-29.
- Smart NA, Dieberg G, King N. Long-term outcomes of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:983-91.
- Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M, et al. Need for expertise based randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330:88.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J Roy Statist Soc Ser B* 1972;34:187-220.
- Wei LY, Lin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distribution. *J Am Statist Assoc* 1989;84:1065-73.
- Rosenblum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
- Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;34:3661-79.
- D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-81.
- Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB. Identification of causal effect using instrumental variables. *J Am Stat Assoc* 1996;91:444-55.
- Bagiella E, Karamlou T, Chang H, Spivack J. Instrumental variable methods in clinical research. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:779-82.
- Brookhart MA, Schneeweiss S. Preference-based instrumental variable methods for the estimation of treatment effects: assessing validity and interpreting results. *Int J Biostat* 2007;3:Article 14.
- Baiocchi M, Cheng J, Small DS. Instrumental variable methods for causal inference. *Stat Med* 2014;33:2297-340.
- Tchetgen Tchetgen EJ, Walter S, Vansteelandt S, Martinussen T, Glymour M. Instrumental variable estimation in a survival context. *Epidemiology* 2015;26:402-10.
- Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD007224.
- Bakaeen FG, Chu D, Kelly RF, et al. Performing coronary artery bypass grafting off-pump may compromise long-term survival in a veteran population. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1952-8.
- Hannan EL, Wu C, Smith CR, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007;116:1145-52.
- Kim JB, Yun SC, Lim JW, et al. Long-term survival following coronary artery bypass grafting: off-pump versus on-pump strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2280-8.
- Adams DH, Chikwe J. On-pump CABG in 2018: still the gold standard. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:992-3.

PALAVRAS-CHAVE revascularização coronária, ponte de artéria coronária sem circulação extracorpórea, ponte de artéria coronária com circulação extracorpórea

APÊNDICE Para acesso a uma seção de Métodos expandida, bem como figuras e tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.