

# Cirurgia de revascularização miocárdica sem *versus* com circulação extracorpórea para lesão de tronco de coronária esquerda



Umberto Benedetto, MD, PHD,<sup>a</sup> John Puskas, MD,<sup>b</sup> Arie Pieter Kappetein, MD, PHD,<sup>c</sup> W. Morris Brown III, MD,<sup>d</sup> Ferenc Horkay, MD,<sup>e</sup> Piet W. Boonstra, MD,<sup>f</sup> Gabor Bogáts, MD,<sup>g</sup> Nicolas Noiseux, MD,<sup>h</sup> Ovidiu Dressler, MD,<sup>i</sup> Gianni D. Angelini, MD,<sup>a</sup> Gregg W. Stone, MD,<sup>ij</sup> Patrick W. Serruys, MD, PHD,<sup>k</sup> Joseph F. Sabik, MD,<sup>l</sup> David P. Taggart, MD, PHD<sup>m</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** Ainda há preocupações com um maior risco de revascularização incompleta e redução da sobrevida com cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) sem circulação extracorpórea (CEC) em comparação com cirurgia com CEC, particularmente em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda e isquemia miocárdica subjacente extensa.

**OBJETIVOS** Este estudo buscou comparar os resultados após a cirurgia sem vs. com CEC para lesão de tronco de coronária esquerda por meio de uma análise *post hoc* do ensaio clínico EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*).

**MÉTODOS** O ensaio clínico EXCEL foi desenhado para comparar a intervenção coronária percutânea com *stents* com eluição de everolimo vs. CRM em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda. A CRM foi realizada com ou sem ponte cardiopulmonar (cirurgia com vs. sem CEC) de acordo com o critério do operador. Os desfechos de 3 anos nos grupos com e sem CEC foram comparados usando a ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPTW) para estimativa do efeito do tratamento.

**RESULTADOS** Entre 923 pacientes com CRM, 652 e 271 pacientes foram submetidos a cirurgia com e sem CEC respectivamente. Apesar de uma extensão semelhante da doença, a cirurgia sem CEC foi associada a uma menor taxa de revascularização da artéria coronária circunflexa esquerda (84,1% vs. 90,0%;  $p = 0,01$ ) e da artéria coronária direita (31,1% vs. 40,6%;  $p = 0,007$ ). Após o ajuste da IPTW para as diferenças basais, a cirurgia sem CEC foi associada a um risco significativamente maior de morte por todas as causas em 3 anos (8,8% vs. 4,5%; razão de risco: 1,94; intervalo de confiança de 95%: 1,10 a 3,41;  $p = 0,02$ ) e uma diferença não significativa no risco para o desfecho composto de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (11,8% vs. 9,2%; razão de risco: 1,28; intervalo de confiança de 95%: 0,82 a 2,00;  $p = 0,28$ ).

**CONCLUSÕES** Entre os pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda tratados com CRM no ensaio clínico EXCEL, a cirurgia sem CEC foi associada a uma menor taxa de revascularização das artérias coronárias que suprem a parede inferolateral e a um risco aumentado de morte por todas as causas em 3 anos em comparação com a cirurgia com CEC. (J Am Coll Cardiol 2019;74:729-40) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



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

<sup>a</sup>University of Bristol, Bristol, Reino Unido; <sup>b</sup>Mount Sinai Saint Luke's Hospital, New York, New York, EUA; <sup>c</sup>Erasmus University, Rotterdam, Países Baixos; <sup>d</sup>Piedmont Atlanta Hospital, Atlanta, Georgia, EUA; <sup>e</sup>National Institute of Cardiology, Budapeste, Hungria; <sup>f</sup>Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden, Países Baixos; <sup>g</sup>University of Szeged, Szeged, Hungria; <sup>h</sup>Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal, Montréal, Québec, Canadá; <sup>i</sup>Cardiovascular Research Foundation, New York, New York, EUA; <sup>j</sup>Columbia University Medical Center, New York, New York, EUA; <sup>k</sup>International Centre for Circulatory Health, NHLI, Imperial College London, London, Reino Unido; <sup>l</sup>University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio; <sup>m</sup>University of Oxford, Oxford, Reino Unido. Dr. Benedetto recebeu financiamento do NIHR Biomedical Research Centre da University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust e da University of Bristol. Dr. Kappetein é funcionário da Medtronic. Dr. Stone atua como consultor para Matrizyme, Miracor, Neovasc, V-wave, Shockwave, Valfix, TherOx, Reva, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, e Ancora; recebeu honorários por palestras da Amaranth and Terumo; detém ações/opções da Ancora, Cagent, Qool Therapeutics, Aria, Caliber, família de fundos MedFocus, família de fundos Biostar, Applied Therapeutics e SpectraWAVE; atuou como diretor da SpectraWAVE; e sua empregadora, a Columbia University, recebe royalties por vendas do MitraClip da Abbott. Dr. Sabik atuou em um Conselho Consultivo de Cirurgia Cardíaca da Medtronic. Os demais autores informaram não ter quaisquer relações relevantes ao conteúdo deste artigo para divulgar. P.K. Shah, MD, atuou como editor-chefe convidado neste artigo.

Manuscrito recebido em 9 de novembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 13 de maio de 2019, aceito em 29 de maio de 2019.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**CEC** = circulação extracorpórea  
**CRM** = cirurgia de revascularização miocárdica  
**EP** = escore de propensão  
**HR** = razão de risco (*hazard ratio*)  
**IC** = intervalo de confiança  
**ICP** = intervenção coronária percutânea  
**IM** = infarto do miocárdio  
**IPTW** = ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (*inverse probability of treatment weighting*)

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com ponte cardiopulmonar (CEC) é segura e eficaz, mas está associada a uma morbidade cirúrgica considerável. A execução da CRM sem ponte cardiopulmonar (cirurgia sem CEC) tem sido proposta para reduzir as complicações operatórias (1). Durante a década passada, com a introdução de sistemas estabilizadores melhores e outras melhorias técnicas, houve uma renovação do interesse em cirurgias sem CEC.

No entanto, os efeitos em longo prazo da cirurgia sem CEC continuam controversos (2–5). O aumento da complexidade técnica da técnica sem CEC pode resultar em taxas menores de revascularização completa e menor permeabilidade do enxerto, principalmente quando a cirurgia sem CEC for realizada por cirurgiões inexperientes (2, 3), e isso tem o potencial de se traduzir em redução da sobrevivência em longo prazo (6, 7). O impacto da revascularização incompleta após a cirurgia sem CEC pode ser particularmente relevante em pacientes com isquemia miocárdica extensa, como naqueles com lesão de tronco de coronária esquerda. O EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*/Avaliação de XIENCE versus cirurgia de revascularização miocárdica para eficácia da revascularização da artéria coronária esquerda) foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico em larga escala que comparou a intervenção coronária percutânea (ICP) com *stents* eluidores de everolimo com CRM em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda (8, 9). Buscamos obter maior compreensão sobre o uso e os desfechos da cirurgia sem CEC comparada à cirurgia com CEC em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, analisando a coorte com CRM do EXCEL.

**MÉTODOS**

O presente estudo é uma análise retrospectiva *post hoc* do ensaio clínico EXCEL. O desenho do estudo (8) e os principais resultados (9) foram publicados anteriormente. Resumidamente, entre 1.905 pacientes submetidos à randomização entre 2010 e 2014, 948 foram designados para ICP e 957 para CRM. Entre os 957 pacientes designados para CRM, 940 foram submetidos a revascularização; a CRM foi o primeiro procedimento realizado em 923 pacientes – esse grupo constituiu a população do estudo da presente análise. A CRM foi realizada com ou sem ponte cardiopulmonar (cirurgia com vs. sem CEC) a critério do operador. O objetivo da CRM era a revascularização anatômica

completa de todos os vasos com diâmetro igual ou superior a 1,5 mm, nos quais a estenose do diâmetro angiográfico era de 50% ou mais; o uso de enxertos arteriais foi fortemente recomendado. A ultrassonografia eiaórtica e a ultrassonografia transesofágica foram recomendadas para avaliar a aorta ascendente e a função ventricular e valvular. Foi administrada aspirina durante o período perioperatório, e o uso de clopidogrel durante o seguimento foi permitido de acordo com o padrão local de atendimento, mas não era obrigatório.

**ELEGIBILIDADE.** Em cada centro participante, os pacientes foram avaliados quanto à elegibilidade por uma equipe cardíaca composta por um cardiologista intervencionista e um cirurgião cardíaco. Os critérios de inclusão foram estenose da artéria coronária esquerda de 70% ou mais, conforme estimado visualmente, ou estenose de 50% a < 70% se determinada por testes não invasivos ou invasivos como hemodinamicamente significativa, além de um consenso entre os membros da equipe cardíaca sobre a elegibilidade para revascularização com ICP ou CRM. Além disso, era obrigatório que os participantes apresentassem complexidade anatômica de baixa a intermediária da lesão de tronco de coronária esquerda, conforme definido por um escore SYNTAX determinado pelo local de 32 ou menos (10). A extensão da doença e o escore SYNTAX foram avaliados em um laboratório angiográfico central e independente.

**DESFECHOS DO ESTUDO.** Os principais desfechos de interesse para a presente análise foram o composto de morte por qualquer causa, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio (IM) em 3 anos e a taxa de morte por qualquer causa. Entre os desfechos secundários, estão os componentes individuais do desfecho primário composto, revascularização repetida, estenose ou oclusão sintomática do enxerto e complicações hospitalares.

**DEFINIÇÕES DE DESFECHO.** As definições de desfecho no ensaio clínico EXCEL foram relatadas anteriormente (8). Como a cirurgia sem CEC foi associada a uma taxa mais baixa de liberação precoce de creatina quinase-MB (< 72 h) (11), na presente análise para a definição de IM, incluímos apenas eventos que ocorreram após 72 h da operação do índice (ou seja, IM espontâneo). Como análise de sensibilidade, analisamos todos os IMs, incluindo infartos periprocedimento. O estudo monitora os documentos de origem coletados de todos os eventos de desfechos primários e secundários para avaliação de um comitê de eventos independente.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** As variáveis categóricas foram comparadas entre os dois grupos com o uso do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas ao uso do teste t de Stu-

dent ou ao teste da soma da classificação de Wilcoxon para dados não normalmente distribuídos. As taxas de eventos foram baseadas nas estimativas de Kaplan-Meier a tempo do primeiro evento e foram comparadas usando o teste de *log-rank* e o modelo de risco proporcional univariado.

Como os dois grupos não foram randomizados, a ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPTW) foi usada para estimar o efeito médio do tratamento na população tratada para criar inferências sobre a eficácia relativa da cirurgia sem CEC vs. cirurgia com CEC (12). Para isso, foi implementado um modelo ampliado generalizado para estimar os escores de propensão (EP), ajustando-se às covariáveis de pré-tratamento, e o EP foi admitido como a probabilidade de um indivíduo com características X de pré-tratamento ter passado por cirurgia sem CEC [pacote *twang* para Software R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria)]. Foi incluído um total de 19 variáveis pré-tratamento no modelo de EP: idade, sexo, índice de massa corporal, hiperlipidemia tratada clinicamente, hipertensão tratada clinicamente, fuma atualmente, ataque isquêmico transitório e/ou acidente vascular cerebral, diabetes, diálise pré-operatória, doença vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia, histórico de doença da artéria carótida, IM prévio, IM recente (dentro de 7 dias), fibrilação atrial pré-operatória, fração de ejeção ventricular esquerda, extensão da doença coronariana avaliada pelo escore SYNTAX determinado pelo laboratório e uso de enxertos arteriais apenas. A sobreposição de EP entre os dois grupos foi avaliada por visualização gráfica da distribuição de densidade do EP (Figura On-line 1). Cada caso de tratamento recebeu peso 1, e cada caso de comparação recebeu peso  $w_i = ps(x_i) / (1 - ps(x_i))$ . A diferença média absoluta padronizada foi usada como uma métrica de equilíbrio para resumir a diferença entre duas distribuições univariadas de uma única variável de pré-tratamento. Um valor  $\geq 10\%$  foi considerado como indicador de desequilíbrio (12). O efeito da cirurgia sem CEC nos desfechos primários foi obtido usando o modelo de risco proporcional ponderado, incluindo apenas a variável de tratamento e com uma estimativa duplamente robusta, que é uma combinação de IPTW e ajuste covariável que corrige desequilíbrios residuais após a ponderação. Ambos os modelos foram ajustados para a medicação no momento de alta, incluindo betabloqueadores, terapia diurética, terapia antilipidêmica, qualquer inibidor do receptor de adenosina difosfato, inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina. O efeito do tratamento foi relatado como razão de risco (HR) e intervalo de confiança de 95% (IC). A análise de subgrupo foi realizada

na amostra ponderada para testar possíveis modificadores de efeito (termo de interação), que incluíram: idade < 70 anos vs. idade  $\geq 70$  anos; sexo feminino vs. masculino; escore SYNTAX < 23 vs.  $\geq 23$ ; e revascularização usando apenas enxertos arteriais vs. enxertos de veias adicionais. Finalmente, como uma análise de sensibilidade, a estimativa do efeito do tratamento foi obtida usando modelagem de risco proporcional multivariável, incluindo variáveis pré-tratamento e outros ajustes para medicamentos no momento da alta e estratificados para regiões geográficas. A cirurgia com CEC foi usada como referência em todas as análises.

Todos os valores p são bilaterais, e valores  $p < 0,05$  foram considerados significativos. As análises estatísticas foram realizadas usando o R, versão 3.5.1. Os seguintes pacotes foram usados: *twang* (*twang*: Kit de ferramentas para ponderação e análise de grupos não equivalentes. Pacote R, versão 1.5), *prodlm* (*prodlm*: Estimativa de limite de produto para análise de histórico de eventos censurados. Pacote R, versão 2018.04.18), *Publish* (*Publish*: Formato de saída de várias rotinas de maneira adequada para relatórios e publicação. Pacote R, versão 2018.04.17) e *ggplot2* (13).

## RESULTADOS

**PACIENTES E PROCEDIMENTOS.** A população do estudo foi de 652 pacientes (70,6%) submetidos a CRM com ponte cardiopulmonar (com CEC) e 271 pacientes (29,4%) tratados com cirurgia sem CEC. A prevalência de cirurgia sem e com CEC variou entre as geografias de recrutamento (Tabela On-line 1). As características basais e os dados angiográficos são apresentados nas Tabelas 1 e 2. Os dois grupos foram comparáveis na maioria das variáveis pré-tratamento, incluindo a prevalência de lesões de bifurcação, envolvimento de vasos principais não esquerdos e escore SYNTAX.

Os dados operacionais estão resumidos na Tabela On-line 2. Pacientes submetidos à cirurgia sem CEC tiveram significativamente menos pontes em vasos por paciente ( $2,1 \pm 0,6$  vs.  $2,3 \pm 0,5$ ;  $p = 0,0005$ ) e menos enxertos por paciente ( $2,3 \pm 0,7$  vs.  $2,7 \pm 0,8$ ;  $p < 0,0001$ ). A cirurgia sem CEC foi associada a uma menor taxa de revascularização da artéria coronária circunflexa esquerda (84,1% vs. 90,0%;  $p = 0,01$ ) e da artéria coronária direita (31,1% vs. 40,6%;  $p = 0,007$ ) e significativamente maior prevalência de um único enxerto na artéria coronária descendente anterior esquerda (15,6% vs. 9,7%;  $p = 0,01$ ). A cirurgia sem CEC se associou a uma maior prevalência de revascularização arterial total (35,4% vs. 20,4%;  $p < 0,001$ ) devido a uma maior taxa de enxertos bilaterais de artéria interna mamária (35,1% vs. 26,2%;  $p = 0,007$ ), enquanto o uso da artéria radial não diferiu entre os dois grupos (7,7% vs. 5,2%;  $p = 0,14$ ). O uso de

<b>TABELA 1 Características basais de acordo com o uso de cirurgia com vs. sem circulação extracorpórea</b>			
	<b>Sem CEC</b>	<b>Com CEC</b>	<b>Valor de p</b>
Idade, anos	271 65,2 ± 8,9 65,0 (58,0-72,0)	652 66,1 ± 9,7 67,0 (60,0-74,0)	0,09
Sexo			
Masculino	210/271 (77,5)	509/652 (78,1)	0,85
Feminino	61/271 (22,5)	143/652 (21,9)	0,85
Tabagismo			
Nunca fumou	102/268 (38,1)	237/647 (36,6)	0,68
Ex-fumante, parou ≥ 1 mês	106/268 (39,6)	283/647 (43,7)	0,24
Atual fumante	60/268 (22,4)	127/647 (19,6)	0,35
AIT ou AVC anterior	21/271 (7,7)	46/652 (7,1)	0,71
AIT prévio	8/268 (3,0)	26/650 (4,0)	0,46
AVC prévio	15/271 (5,5)	22/652 (3,4)	0,13
Insuficiência cardíaca congestiva	22/271 (8,1)	34/649 (5,2)	0,10
Classe funcional da NYHA			
I	4/271 (1,5)	2/649 (0,3)	0,07
II	14/271 (5,2)	20/649 (3,1)	0,13
III	6/271 (2,2)	10/649 (1,5)	0,58
IV	0/271 (0,0)	2/649 (0,3)	1,00
Diabetes melito	70/271 (25,8)	186/652 (28,5)	0,40
Tratados clinicamente	63/271 (23,2)	174/652 (26,7)	0,28
Insulina (com ou sem agentes orais)	9/271 (3,3)	61/652 (9,4)	0,002
Agentes hipoglicêmicos orais (com ou sem insulina)	57/271 (21,0)	135/652 (20,7)	0,91
Insulina mais agentes hipoglicêmicos orais	3/271 (1,1)	22/652 (3,4)	0,053
Insulina isolada	6/271 (2,2)	39/652 (6,0)	0,02
Agentes hipoglicêmicos orais isolados	54/271 (19,9)	113/652 (17,3)	0,35
Exercício/dieta sem medicação	7/271 (2,6)	12/652 (1,8)	0,47
Diálise	0/271 (0,0)	3/652 (0,5)	0,56
DVP	28/271 (10,3)	55/648 (8,5)	0,37
DPOC	25/270 (9,3)	52/651 (8,0)	0,53
Histórico de anemia	27/271 (10,0)	54/650 (8,3)	0,42
Histórico de doença da artéria carótida	24/269 (8,9)	54/650 (8,3)	0,76
Stent carotídeo prévio	4/269 (1,5)	12/650 (1,8)	1,00
Endarterectomia prévia	7/269 (2,6)	11/650 (1,7)	0,37
Estenose carotídea conhecida	16/269 (5,9)	32/650 (4,9)	0,53
Outra	0/269 (0,0)	3/650 (0,5)	0,56
ICP prévio	40/271 (14,8)	107/652 (16,4)	0,53
CRM prévia	0/271 (0,0)	0/652 (0,0)	N/A
Cirurgia cardíaca prévia	1/271 (0,4)	1/652 (0,2)	0,50
Cirurgia valvar prévia	0/271 (0,0)	1/652 (0,2)	1,00
IM prévio	40/271 (14,8)	115/649 (17,7)	0,27
Dentro de 2 meses	30/271 (11,1)	102/649 (15,7)	0,07
Apresentação clínica			
IM recente (dentro de 7 dias após a randomização)	30/270 (11,1)	106/650 (16,3)	0,04
IM com supradesnivelamento do segmento ST	6/270 (2,2)	8/647 (1,2)	0,37
IM sem supradesnivelamento do segmento ST	24/270 (8,9)	94/647 (14,5)	0,02
Angina instável sem IM recente	62/270 (23,0)	167/650 (25,7)	0,38
Fibrilação atrial pré-operatória	11/271 (4,1)	25/652 (3,8)	1,00
FEVE, %	258 57,7 ± 9,4 60,0 (55,0-65,0)	625 57,2 ± 8,8 60,0 (50,0-62,0)	0,29
Hemoglobina, g/dL	271	649	
Anemia			
Hemoglobina < 12 g/dL e feminino	16/61 (26,2)	49/142 (34,5)	0,25
Hemoglobina < 13 g/dL e masculino	33/210 (15,7)	114/507 (22,5)	0,04
PNC, pg/mL	196 269,3 ± 619,6 77,2 (20,2-220,7)	313 226,5 ± 633,7 69,0 (25,8-148,0)	0,53
Creatinina sérica, mg/dL, n	269 1,0 ± 0,3 0,9 (0,8-1,1)	639 1,0 ± 0,4 1,0 (0,8-1,1)	0,003
Depuração de creatinina, mL/min, n	269 91,2 ± 29,6 88,3 (72,1-106,1)	639 88,2 ± 33,0 82,8 (65,7-104,4)	0,03
Depuração de creatinina ≤ 60 mL/min	31/269 (11,5)	106/639 (16,6)	0,052

Os valores são expressos em n, média ± DP, mediana (amplitude interquartil) ou n/N (%).

AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; CEC = circulação extracorpórea; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DVP = doença vascular periférica; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; N/A = não aplicável; NYHA = *New York Heart Association*; PNC = peptídeo natriurético cerebral.

medicamentos em pacientes tratados com cirurgia sem vs. com CEC aparece nas Tabelas On-line 3 e 4.

**DESFECHOS CLÍNICOS.** Os desfechos hospitalares são relatados na Tabela 3. As cirurgias sem e com CEC apresentaram incidência comparável de eventos adversos importantes durante a hospitalização por índice (36,5% vs. 41,7%;  $p = 0,14$ ). Acidente vascular cerebral e mortalidade hospitalar ocorreram, respectivamente, em 1,1% vs. 1,5% ( $p = 0,77$ ) e 1,8% vs. 1,1% ( $p = 0,35$ ) dos pacientes nos grupos sem e com CEC. Diferenças significativas foram observadas apenas na incidência de qualquer cirurgia não planejada ou procedimento radiológico terapêutico (1,5% vs. 4,8%;  $p = 0,02$ ) (Tabela On-line 5) e fibrilação/flutter atrial pós-operatório (19,2% vs. 26,5%;  $p = 0,02$ ), que foram significativamente menores no grupo sem CEC.

<b>TABELA 2 Dados laboratoriais angiográficos do núcleo de acordo com o uso de cirurgia com vs. sem circulação extracorpórea</b>			
	Sem CEC	Com CEC	Valor de p
ED% do TACE	261	628	
	65,8 ± 12,5	64,0 ± 12,3	0,05
	65,0 (54,5-75,5)	62,6 (54,4-72,5)	
Estenose do TACE (ED% ≥ 50%)	259/267 (97,0)	617/637 (96,9)	0,91
Equivalente TACE	4/267 (1,5)	10/637 (1,6)	1,00
TACE			
Segmento presente	261/267 (97,8)	628/637 (98,6)	0,40
ED% do TACE ≥ 50%	259/261 (99,2)	617/628 (98,2)	0,37
Ostial	91/259 (35,1)	245/617 (39,7)	0,20
Haste	82/259 (31,7)	262/617 (42,5)	0,003
Apenas ostial/haste	126/259 (48,6)	368/617 (59,6)	0,003
Distal	200/259 (77,2)	457/617 (74,1)	0,33
Bifurcação	125/200 (62,5)	261/457 (57,1)	0,20
Trifurcação	75/200 (37,5)	196/457 (42,9)	0,20
Quantidade de artérias coronárias não TACE com lesão			
0	40/267 (15,0)	121/637 (19,0)	0,15
1	92/267 (34,5)	194/637 (30,5)	0,24
2	88/267 (33,0)	196/637 (30,8)	0,52
3	47/267 (17,6)	126/637 (19,8)	0,45
Escore SYNTAX			
Basal	263	631	
	26,4 ± 10,0	25,9 ± 9,7	0,80
	25,0 (19,0-31,0)	25,0 (19,0-32,0)	
< 23	98/263 (37,3)	253/631 (40,1)	0,43
23-32	106/263 (40,3)	229/631 (36,3)	0,26
>32	59/263 (22,4)	149/631 (23,6)	0,70
Quantidade de vasos com lesão			
DAE	143/267 (53,6)	358/637 (56,2)	0,47
LCX	120/267 (44,9)	275/637 (43,2)	0,62
ACD	147/267 (55,1)	336/637 (52,7)	0,53

Os valores são n, a média ± DP, mediana (amplitude interquartil) ou n/N (%). ACD = artéria coronária direita; CEC = circulação extracorpórea; DAE = artéria coronária descendente anterior esquerda; ED% = porcentagem de estenose do diâmetro; LCX = artéria coronária circunflexa esquerda; TACE = tronco da artéria coronária esquerda.

**ESTIMATIVA DO EFEITO DO TRATAMENTO USANDO ANÁLISE DE IPTW.** Desequilíbrios (diferença média padronizada ≥ 10%) estavam presentes em 5 das 19 variáveis pré-tratamento selecionadas para o modelo de EP (Tabela On-line 6). Os pacientes que passaram por cirurgia com CEC eram mais velhos, apresentavam IM recente mais frequentemente e estavam em diálise, mas eram menos propensos a ter hipertensão e a receber apenas enxertos arteriais. A análise do IPTW criou grupos cirúrgicos ponderados com e sem CEC sem desequilíbrio residual (Tabela On-line 6).

Na análise de IPTW, a incidência cumulativa de 3 anos de morte, IM espontâneo ou acidente vascular cerebral nos grupos sem CEC e com CEC ponderada foi, respectivamente, de 11,8% vs. 9,2%; HR: 1,28; IC95%: 0,82 a 2,00;  $p = 0,28$  (Figura 1A). A incidência cumulativa de 3 anos de morte por todas as causas nos grupos sem CEC e com CEC ponderada foi, respectivamente, de 8,8% vs. 4,5%; HR: 1,94; IC95%: 1,0 a 3,41;  $p = 0,02$  (Figura 1B). Esses resultados foram confirmados por estimativa duplamente robusta (HR para óbito, IM ou acidente vascular cerebral: 1,26; IC95%: 0,79 a 2,01;  $p = 0,34$ ; HR para morte por todas as causas: 1,97; IC95%: 1,08 a 3,60;  $p = 0,03$ ). Resultados semelhantes foram observados quando os medicamentos no momento da alta foram inseridos nos modelos de IPTW duplamente robustos (HR para morte, IM/acidente vascular cerebral: 1,39;

<b>TABELA 3 Desfechos hospitalares de acordo com o uso de cirurgia com vs. sem circulação extracorpórea</b>			
	Sem CEC (n = 271)	Com CEC (n = 652)	Valor de p
EAI	99 (36,5)	272 (41,7)	0,14
Óbito	5 (1,8)	7 (1,1)	0,35
IM	12 (4,4)	46 (7,1)	0,13
IM periprocedimento	12 (4,4)	44 (6,7)	
IM espontâneo	0 (0,0)	2 (0,3)	
AVC	3 (1,1)	10 (1,5)	0,77
Transfusão de ≥ 2 U de sangue	38 (14,0)	123 (18,9)	0,08
Sangramento maior ou menor de TIMI	25 (9,2)	62 (9,5)	0,89
Arritmia grave	35 (12,9)	103 (15,8)	0,26
Revascularização coronariana não planejada para isquemia	4 (1,5)	7 (1,1)	0,74
Qualquer cirurgia não planejada ou procedimento radiológico terapêutico	4 (1,5)	31 (4,8)	0,02
Insuficiência renal	4 (1,5)	19 (2,9)	0,2
Deiscência da ferida esternal	3 (1,1)	6 (0,9)	0,73
Infecção que requer antibióticos para tratamento	20 (7,4)	63 (9,7)	0,27
Intubação por > 48 h	6 (2,2)	22 (3,4)	0,35
Síndrome pós-pericardiotomia	1 (0,4)	1 (0,2)	0,50
Fibrilação atrial pós-operatória/flutter	52 (19,2)	173 (26,5)	0,02

Os valores são expressos em n (%). CEC = circulação extracorpórea; EAI = eventos adversos importantes; IM = infarto do miocárdio; TIMI = trombólise no infarto do miocárdio. Os desfechos de 3 anos são apresentados na Tabela 4. O composto de morte, IM espontâneo ou acidente vascular cerebral ocorreu em 11,8% vs. 9,1% ( $\log$ -rank,  $p = 0,23$ , HR: 1,30; IC95%: 0,84 a 2,02) (Figura On-line 2A) e morte por todas as causas ocorreu em 8,8% vs. 4,7% ( $\log$ -rank,  $p = 0,02$ ; HR: 1,88; IC95%: 1,09 a 3,24) (Figura On-line 2B) de pacientes nos grupos de cirurgia sem vs. com CEC respectivamente. Não houve diferenças significativas entre os grupos de cirurgia sem e com CEC nas taxas de revascularização de 3 anos ou estenose ou oclusão sintética do enxerto.



**TABELA 4 Desfechos de 3 anos de acordo com o uso de cirurgia com vs. sem circulação extracorpórea**

	Sem CEC (n = 271)	Com CEC (n = 652)	Valor de p
Morte por todas as causas, IM espontâneo ou acidente vascular cerebral	31 (11,8)	58 (9,0)	0,20
Morte por todas as causas, todos IM ou acidente vascular cerebral	40 (15,0)	95 (14,7)	1,00
Morte por todas as causas	23 (8,8)	30 (4,7)	0,02
Morte cardiovascular	15 (5,8)	19 (3,0)	0,053
Morte não cardiovascular	8 (3,1)	11 (1,8)	0,21
Todos IM	17 (6,4)	9,3 (60)	0,15
IM periprocedimento	12 (4,5)	6,9 (45)	0,16
IM espontâneo	6 (2,4)	17 (2,7)	0,74
AVC ou AIT	12 (4,7)	24 (3,8)	0,57
AVC	9 (3,5)	19 (3,0)	0,72
Isquêmico	7 (2,8)	17 (2,7)	0,99
Hemorrágico	2 (0,8)	3 (0,5)	0,60
AIT	3 (1,2)	5 (0,8)	0,60
Todas as revascularizações	19 (7,0)	43 (6,9)	0,37
ICP	19 (7,4)	40 (6,4)	0,59
CRM	3 (1,1)	3 (6,4)	0,26
Revascularizações causadas por isquemia	21 (8,1)	43 (6,9)	0,51
ICP	18 (7,0)	40 (6,4)	0,74
CRM	3 (1,1)	3 (0,5)	0,26
Revascularizações não isquêmicas	1 (0,4)	2 (0,3)	0,87
ICP	1 (0,4)	2 (0,3)	0,87
CRM	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Estenose ou oclusão de enxerto sintomática	19 (7,0)	31 (4,9)	0,32

Os valores são expressos em n (%) das taxas estimadas de Kaplan-Meier.  
Abreviaturas conforme a Tabela 1.

IC95%: 0,84 a 2,30;  $p = 0,19$ ; HR para morte por todas as causas: 2,31; IC95%: 1,20 a 4,46;  $p = 0,01$ ). A análise de sensibilidade usando modelos de risco proporcionais multivariáveis (Tabelas On-line 7 e 8) foi consistente com a análise primária da IPTW. Os estimadores de efeito do tratamento nos diferentes modelos estão resumidos na Tabela On-line 9 e na Figura 2.

As análises de subgrupos dos resultados primários são apresentadas na Figura 3. O escore SYNTAX foi o único modificador significativo para o efeito da cirurgia sem vs. com CEC no desfecho composto de morte, IM ou acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas ( $p$  da interação = 0,035 e  $p = 0,02$ , respectivamente). Especificamente, a cirurgia sem CEC comparada à cirurgia com CEC foi associada a um maior risco de morte, IM ou acidente vascular cerebral (HR: 1,72; IC95%: 1,00 a 2,98) e morte por todas as causas (HR: 3,01; IC95%: 1,45 a 6,26) em pacientes com escore SYNTAX  $\geq 23$ , mas não naqueles com escore SYNTAX  $< 23$  (HR: 0,67; IC95%: 0,29 a 1,56 e HR: 0,84; IC95%: 0,30 a 2,33, respectivamente).

## DISCUSSÃO

A presente análise *post hoc* do ensaio clínico EXCEL, o maior ensaio clínico prospectivo randomizado de

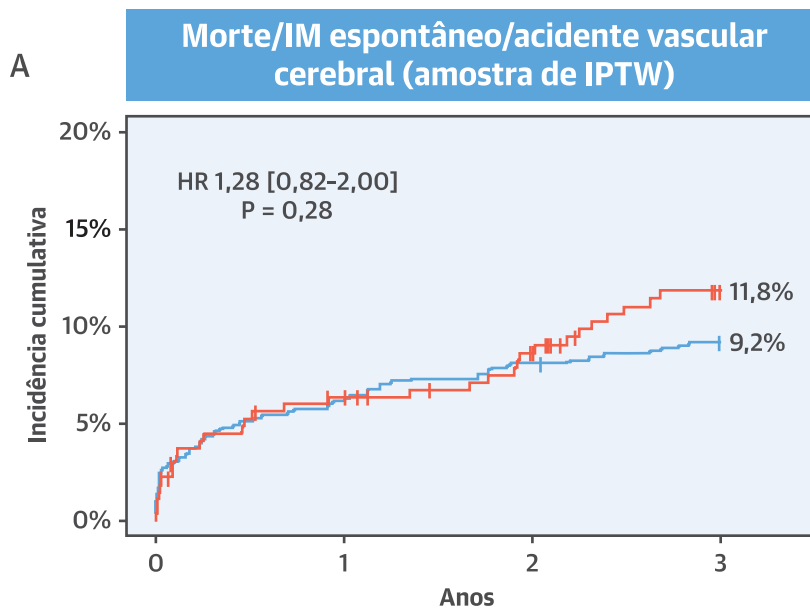
revascularização do tronco de coronária esquerda até o momento, apresenta novas ideias sobre a eficácia da cirurgia sem CEC nessa coorte de alto risco. Os grupos de cirurgia sem e com CEC foram comparáveis para a maioria das características basais, incluindo extensão e complexidade da lesão de tronco de coronária esquerda. No entanto, o desempenho da cirurgia sem CEC em comparação à cirurgia com CEC foi associado ao uso de menos enxertos, principalmente na artéria coronária circunflexa esquerda e nos territórios da artéria coronária direita.

Os dois grupos apresentaram incidência semelhante de eventos adversos importantes durante o índice de hospitalização esperado para uma menor incidência de qualquer cirurgia não planejada ou procedimento radiológico terapêutico e fibrilação/flutter atrial pós-operatório (19,2% vs. 26,5%;  $p = 0,02$ ), que foram significativamente mais baixos no grupo sem CEC. Aos 3 anos, a cirurgia sem CEC foi associada a um aumento significativo de duas vezes na mortalidade aos 3 anos (Ilustração Central), um resultado que permaneceu robusto após o ajuste para confundidores em vários modelos diferentes. A maior taxa de revascularização incompleta pode ser subjacente ao aumento do maior risco de mortalidade no grupo de cirurgia sem CEC.

Há dados limitados disponíveis sobre os desfechos da cirurgia sem CEC para o tratamento de pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda. No passado, a lesão de tronco de coronária esquerda era considerada uma contraindicação relativa à cirurgia sem CEC, devido às flutuações hemodinâmicas que poderiam ocorrer com a alteração da posição do coração durante o processo de enxerto (14). No entanto, os avanços na técnica cirúrgica (ou seja, estabilizadores e derivações) permitiram a realização de cirurgia sem CEC em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda. Outra preocupação diz respeito ao grau de revascularização com cirurgia sem CEC. Foi descrito um aumento do risco de revascularização incompleta associada à técnica sem CEC (15) que pode ter um impacto deletério maior em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, dada a grande quantidade de miocárdio em risco. Devido aos desafios técnicos exclusivos da cirurgia sem CEC, os resultados clínicos após esse procedimento provavelmente serão influenciados pela experiência individual do cirurgião (16). No ensaio clínico EXCEL, não havia informações sobre a experiência sem CEC dos cirurgiões participantes. No entanto, a taxa significativamente maior de revascularização incompleta da parede inferolateral no grupo sem CEC no contexto da lesão de tronco de coronária esquerda sugere técnica abaixo do ideal em alguns casos.

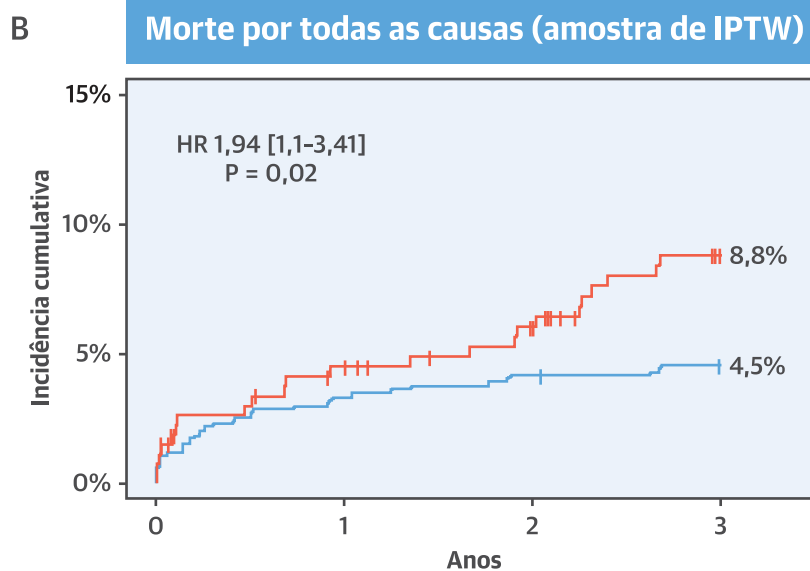
Em ensaios clínicos randomizados anteriores que incluíram cirurgiões participantes com experiência

**FIGURA 1** Incidência cumulativa do composto de morte, IM espontâneo e/ou acidente vascular cerebral e morte por todas as causas nos grupos sem e com circulação extracorpórea



Número em risco

Com CEC	258	237	229	218
Sem CEC	271	247	237	220

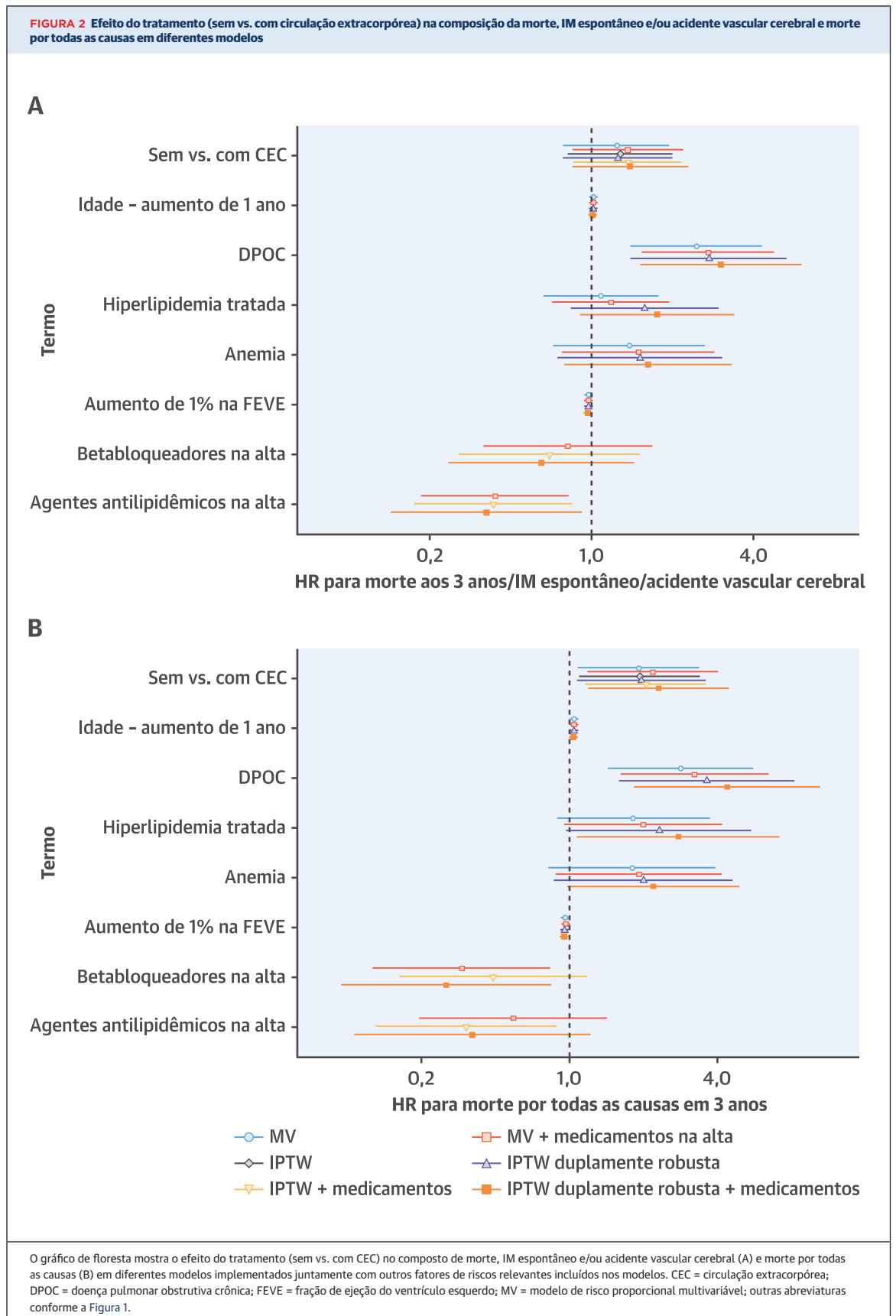


Número em risco

Com CEC	258	244	238	229
Sem CEC	271	252	244	228

— Com CEC — Sem CEC

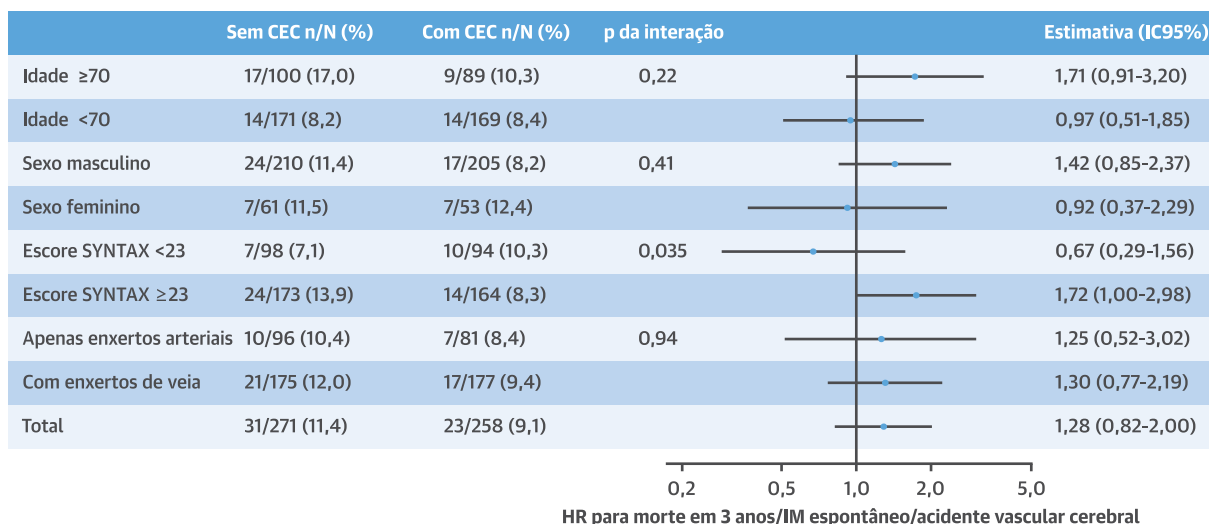
A incidência cumulativa do composto de morte, IM espontâneo e/ou acidente vascular cerebral (A) e morte por todas as causas (B) nos grupos sem e com CEC, respectivamente, é mostrada após a probabilidade inversa de ponderação do tratamento (amostra ponderada) com estimativa do efeito do tratamento relativo. CEC = circulação extracorpórea; HR = razão de risco; IM = infarto do miocárdio; IPTW = ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento.



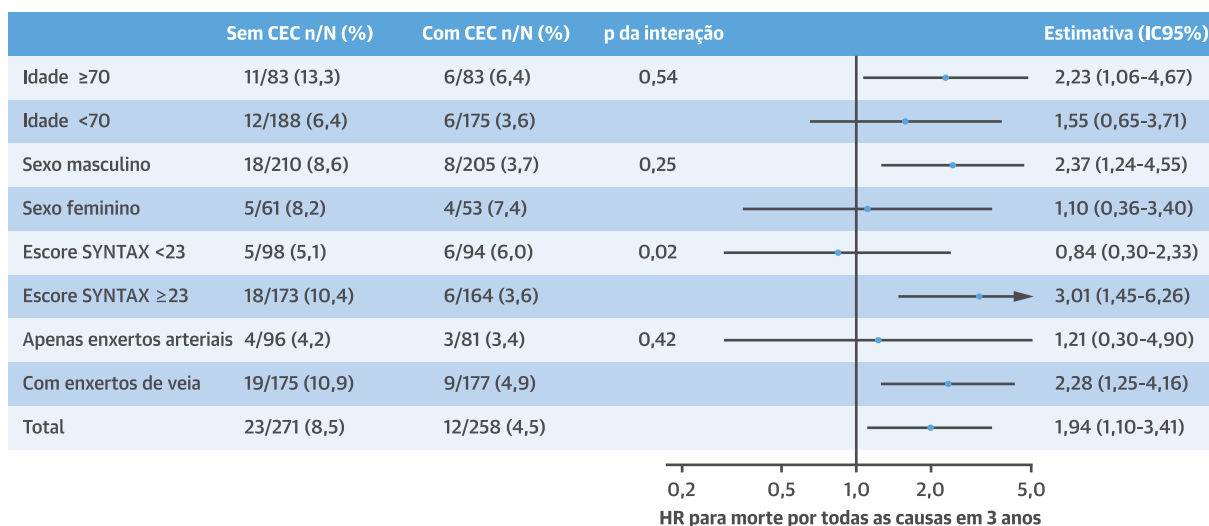


**FIGURA 3** Análise de subgrupo no composto de morte, IM espontâneo e/ou acidente vascular cerebral e morte por todas as causas na amostra ponderada

**A**



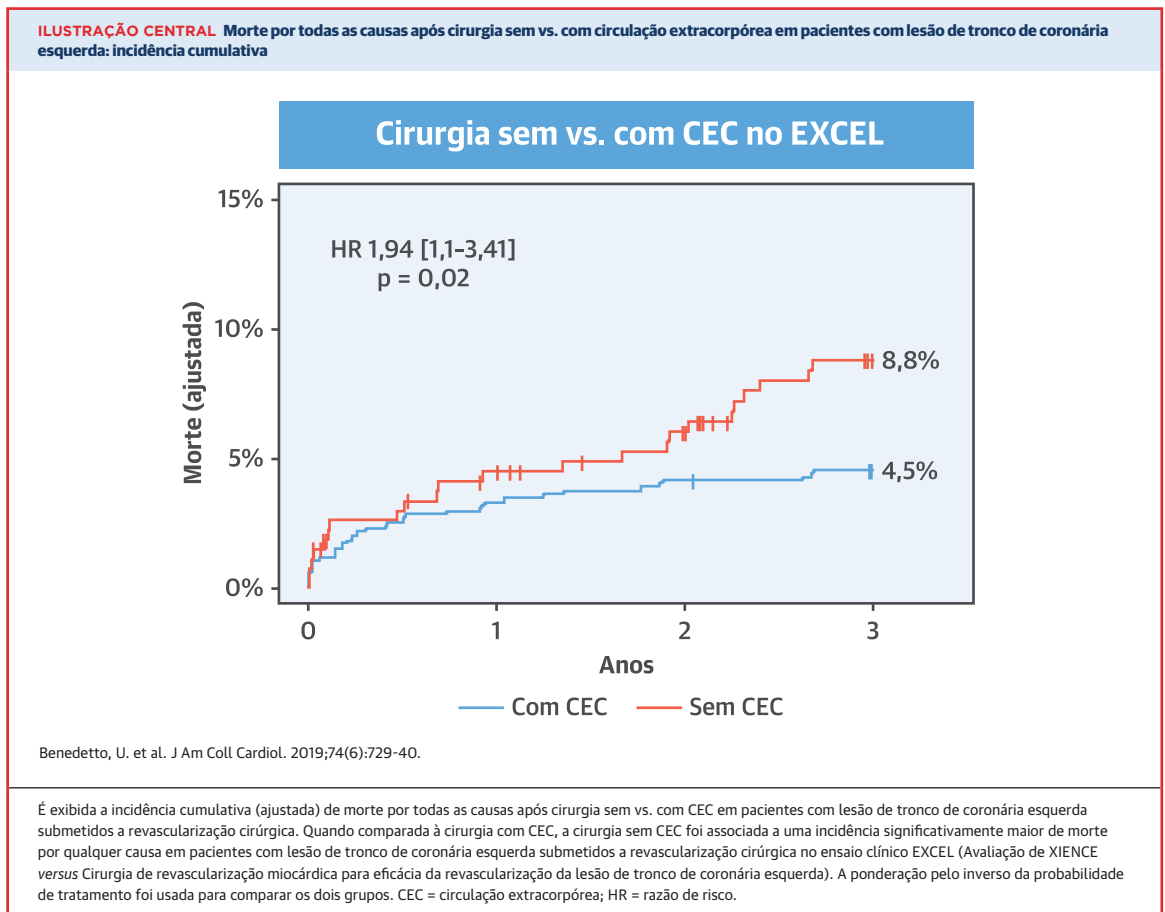
**B**



É exibida a análise de subgrupos no composto de morte, IM espontâneo e/ou acidente vascular cerebral (A) e morte por todas as causas (B) na amostra ponderada. IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas na Figura 1.

limitada de CRM sem CEC, a cirurgia sem CEC foi associada a uma taxa significativamente maior de revascularização incompleta e a redução da sobrevida e sobrevida livre de eventos cardíacos (2, 3). Por outro lado, em ensaios clínicos randomizados em que os procedimentos sem CEC foram realizados por cirurgiões experientes e com alto volume nesse tipo de cirurgia, as diferenças na quantidade de enxertos e na incidência de revascularização incompleta entre a cirurgia sem e com CEC eram marginais, com os resultados em longo prazo comparáveis (4, 5).

A taxa de conversão da cirurgia sem para a com CEC é considerada uma aproximação da experiência cirúrgica, pois são necessárias habilidades específicas para evitar hipotensão e isquemia prolongada durante a cirurgia sem CEC (17). A conversão de emergência da cirurgia sem para a com CEC devido a instabilidade hemodinâmica é uma grande limitação da cirurgia sem CEC e tem sido consistentemente associada a um risco maior de eventos adversos precoces e tardios (18). Em estudos randomizados com a participação de cirurgiões experientes, as taxas de conversão de emergência da



cirurgia sem para a com CEC devido a hipotensão ou isquemia foram muito mais baixas do que aquelas observadas em estudos com a participação de cirurgiões com experiência limitada em cirurgia sem CEC. Em uma recente análise *post hoc* do ART (*Arterial Revascularization Trial/Estudo Clínico de Revascularização Arterial*) (19), o desempenho da cirurgia sem CEC por cirurgiões que realizam “esporadicamente” esse tipo de cirurgia resultou em uma alta taxa de conversão (12,9%), uso de menos enxertos e diminuição da sobrevida em comparação à cirurgia com CEC. Por outro lado, a taxa de conversão foi baixa (1%), e a quantidade de enxertos e a mortalidade em 5 anos foram comparáveis entre as abordagens quando a cirurgia sem CEC foi realizada por cirurgiões com alto volume nesse tipo de cirurgia. É importante ressaltar que, na presente análise, os dados referentes à conversão da cirurgia sem para a com CEC não estavam disponíveis, e a técnica cirúrgica foi classificada com base no tratamento recebido. Essa limitação pode ter favorecido o grupo de cirurgia sem CEC, corroborando ainda mais a conclusão de um risco maior com a abordagem sem CEC.

Na presente análise, a cirurgia sem CEC foi associada a um risco maior em pacientes com anatomia coronariana mais complexa (escore SYNTAX  $\geq 23$ ), nos quais foi observado um risco significativo de morte 3 vezes maior e um risco 1,72 vezes maior no composto de morte, IM ou acidente vascular cerebral. Por outro lado, as duas técnicas tiveram desfechos comparáveis em 3 anos em pacientes com pontuação SYNTAX  $< 23$ . Essa interação é corroborada por dois estudos anteriores menores de CRM sem CEC na lesão de tronco de coronária esquerda (20, 21). Em um estudo com 148 pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, Birim et al. (20) observaram que pacientes com escore SYNTAX  $\geq 25$  apresentaram maior incidência de eventos cardíacos adversos maiores. Em uma série com 331 pacientes submetidos à cirurgia sem CEC para lesão de tronco de coronária esquerda, Carnero-Alcázar et al. (21) observaram que o escore SYNTAX estava associado à mortalidade tardia e a eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores, tanto no início quanto no seguimento. A revascularização incompleta após CRM sem CEC é provavelmente mais comum em

pacientes com doença extensa, subjacente ao prognóstico ruim desses pacientes. Também foi relatado que a cirurgia sem CEC pode aumentar a incidência de oclusão do enxerto venoso, mas não afeta a permeabilidade do enxerto arterial em comparação à cirurgia com CEC (22). No presente estudo, a taxa excessiva de morte com cirurgia sem CEC foi quantitativamente mais acentuada nos pacientes que receberam enxertos de veias comparados apenas aos enxertos arteriais, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** A principal limitação da presente análise é seu desenho não randomizado. O ajuste multivariável e de propensão pode ser responsável por confundidores medidos, e o impacto de fatores não medidos que levam à escolha da técnica cirúrgica não pode ser excluído. No entanto, os dois grupos originais foram comparáveis para a maioria das características basais, e os pacientes incluídos em ensaios clínicos randomizados são mais homogêneos do que aqueles em estudos observacionais. Por fim, a angiografia de seguimento de rotina não foi realizada no ensaio clínico EXCEL; a angiografia subsequente foi motivada por sintomas. A incidência de revascularização repetida e a estenose e a oclusão sintomática do enxerto foram quantitativamente, mas não significativamente, mais altas no grupo sem CEC. É desconhecida a extensão em que essas diferenças (e oclusões silenciosas não detectadas do enxerto) podem ter contribuído para a maior mortalidade em longo prazo no grupo de cirurgia sem CEC.

## CONCLUSÕES

No ensaio clínico EXCEL randomizado e multicêntrico em larga escala, apesar de haver uma extensão comparável da doença coronariana entre os dois grupos, o desempenho da cirurgia sem CEC foi associado a uma taxa significativamente menor de enxerto da artéria circunflexa esquerda e da artéria coronária direita, além de um aumento de duas vezes a mortalidade por todas as causas aos 3 anos em comparação à cirurgia com CEC.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Umberto Benedetto, Bristol Heart Institute, University of Bristol, Upper Maudlin Street, Bristol BS2 8HW, United Kingdom. E-mail: umberto.benedetto@bristol.ac.uk. Twitter: @UHBristolNHS, @GreggWStone.

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.** Os desafios técnicos da cirurgia sem CEC podem resultar em revascularização incompleta e qualidade abaixo do ideal do enxerto, o que pode ter um maior impacto adverso em pacientes com miocárdio extenso em risco.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** São necessários mais estudos para examinar os resultados da cirurgia sem CEC realizada por cirurgiões experientes em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda.

## REFERÊNCIAS

1. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting offpump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1031-41.
2. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, et al. Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronaryartery bypass. *N Engl J Med* 2017;377:623-32.
3. Møller CH, Perko MJ, Lund JT, et al. Threeyear follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery trial. *Heart* 2011;97:907-13.
4. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, et al. Five-year outcome after off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Circulation* 2019;139:1865-71.
5. 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.
6. 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.
7. Benedetto U, Caputo M, Patel NN, Fiorentino F, Bryan A, Angelini GD. Long-term survival after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery. Does completeness of revascularization play a role? *Int J Cardiol* 2017;246:32-6.
8. Kappetein AP, Serruys PW, Sabik JF, et al. Design and rationale for a randomised comparison of everolimus-eluting stents and coronary artery bypass graft surgery in selected patients with left main coronary artery disease: the EXCEL trial. *EuroIntervention* 2016;12:861-72.
9. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35.
10. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219-27.
11. Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1119.e1-10.
12. Benedetto U, Head SJ, Angelini GD, Blackstone EH. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:1112-7.
13. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. New York, NY: Springer-Verlag, 2016.
14. Gan HL, Zhang JQ, Xiao W, et al. Ostial left main coronary artery stenosis as an additional risk factor in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:103-10.
15. Benedetto U, Gaudino M, Di Franco A, et al. Incomplete revascularization and long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Int*

J Cardiol 2018;254:59-63.

16. Benedetto U, Lau C, Caputo M, et al. Comparison of outcomes for off-pump versus onpump coronary artery bypass grafting in lowvolume and high-volume centers and by lowvolume and high-volume surgeons. Am J Cardiol 2018;121:552-7.
17. Gaudino M, Benedetto U, Bakaeen F, et al. Off- versus on-pump coronary surgery and the effect of follow-up length and surgeons' experience: a meta-analysis. J Am Heart Assoc 2018;7:e010034.
18. Chowdhury R, White D, Kilgo P, et al. Risk factors for conversion to cardiopulmonary bypass during off-pump coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 2012;93:1936-41.

19. Benedetto U, Altman DG, Gerry S, et al. Offpump versus on-pump coronary artery bypass grafting: insights from the Arterial Revascularization Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2018;155:1545-53.
20. Birim O, van Gameren M, Bogers AJ, Serruys PW, Mohr FW, Kappetein AP. Complexity of coronary vasculature predicts outcome of surgery for left main disease. Ann Thorac Surg 2009;87:1097-104.
21. Carnero-Alcázar M, Maroto Castellanos LC, et al. SYNTAX score is associated with worse outcomes after off-pump coronary artery by-pass grafting surgery for three-vessel or left main complex coronary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142:e123-32.

22. Zhang B, Zhou J, Li H, Liu Z, Chen A, Zhao Q. Comparison of graft patency between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting: an updated meta-analysis. Ann Thorac Surg 2014;97:1335-41.

---

**PALAVRAS-CHAVE** cirurgia de revascularização miocárdica, lesão de tronco de coronária esquerda, ausência de circulação extracorpórea

---

**APÊNDICE** Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.