



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

SHEILA TATSUMI KIMURA MEDORIMA

CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO NO HC-UNICAMP:
PERIOPERATÓRIO E SOBREVIVÊNCIA EM LONGO PRAZO

CAMPINAS

2017

SHEILA TATSUMI KIMURA MEDORIMA

CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO NO HC-UNICAMP:
PERIOPERATÓRIO E SOBREVIVÊNCIA EM LONGO PRAZO

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO
COORIENTADOR: PROF. DR. ORLANDO PETRUCCI JUNIOR

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA SHEILA TATSUMI KIMURA MEDORIMA,
E ORIENTADA PELO PROF. DR. ANDREI CARVALHO
SPOSITO.

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2780-2674>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

K572c Kimura-Medorima, Sheila Tatsumi, 1984-
Cirurgia de revascularização do miocárdio no HC-UNICAMP :
perioperatório e sobrevida em longo prazo / Sheila Tatsumi Kimura Medorima.
– Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Andrei Carvalho Sposito.
Coorientador: Orlando Petrucci Junior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Revascularização miocárdica. 2. Doença das coronárias. 3. Doenças
cardiovasculares. 4. Medição de risco. 5. Mortalidade. I. Sposito, Andrei
Carvalho, 1967-. II. Petrucci Junior, Orlando, 1966-. III. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Coronary artery bypass graft surgery at UNICAMP Clinics Hospital
: perioperative and long term survival

Palavras-chave em inglês:

Coronary artery bypass grafting

Coronary disease

Cardiovascular disease

Risk Assessment

Mortality

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Andrei Carvalho Sposito [Orientador]

José Carlos Quinaglia e Silva

José Roberto Matos Souza

Data de defesa: 05-06-2017

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

SHEILA TATSUMI KIMURA MEDORIMA

ORIENTADOR: PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO

COORIENTADOR: PROF. DR. ORLANDO PETRUCCI JUNIOR

MEMBROS:

1. PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO

2. PROF. DR. JOSÉ CARLOS QUINAGLIA E SILVA

3. PROF. DR. JOSÉ ROBERTO MATOS SOUZA

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 05/06/2017

A minha família por me conduzir até aqui.
Ao meu esposo por sempre me acompanhar.

Ana Paula Beppler, agradeço pela parceria
e seu tempo empenhado neste trabalho.

RESUMO

No Brasil, o *EuroSCORE* subestima o risco do paciente e faltam estudos para delinear nossos próprios indicadores de risco. Assim, nosso objetivo é analisar parâmetros perioperatórios de pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio (RVM) para determinar preditores de morte em 30 dias e em longo prazo, e também estimar o valor da adição de novos preditores na estimativa do risco pré-operatório obtida pelo *EuroSCORE*. Foi realizado um estudo observacional longitudinal com avaliação prospectiva da sobrevida de 520 pacientes consecutivos que foram submetidos à RVM entre 2007 e 2013 no HC-UNICAMP. Foram 50% das cirurgias consideradas urgentes, quando realizadas com menos de 30 dias pós-IAM (N=193, 37%), pacientes com angina classe IV (N=104, 20%) ou insuficiência cardíaca classe IV (N=2, 0,4%). A mediana de idade foi de 61 anos, 72% sexo masculino e 42% diabéticos. Não houve diferença na proporção de mortes entre os pacientes das diferentes equipes cirúrgicas, como também entre os anos em que a cirurgia foi realizada. O período de seguimento mediano foi de 1025 dias (2,8 anos) e máximo de 2816 dias (7,7 anos). Ao final do período, 183 pacientes morreram (35%), sendo 30 (5,8%) antes da alta hospitalar e 17 (3,3%) antes de 30 dias após a alta. Fibrilação atrial prévia confere um risco relativo (HR) de 1,94 (IC 95% 1,032-3,645; valor $p=0,04$) e ureia $\geq 50\text{mg/dL}$ HR de 1,44 (IC95% 1,437-1,973, valor $p=0,025$) de morte em longo prazo, ajustado para idade, sexo e diabetes. A duração da onda P maior que 110ms confere HR de 1,40 (IC 95% 1,023-1,91, valor $p=0,036$) de morte em longo prazo; comparável ao risco do diabético (HR 1,35, IC95% 1,009-1,803, valor $p=0,043$), mantendo no mesmo modelo idade e sexo como variáveis de ajuste. O *EuroSCORE* subestima a mortalidade em 30 dias da nossa população (mortalidade predita $5,06\%\pm 4,51$, mortalidade observada $8,84\%\pm 7,50$, correlação=0,459, valor $p<0,0001$). Apesar disso, o *EuroSCORE* ≥ 6 pontos identifica pacientes com maior probabilidade de morte em 30 dias ($\beta=2,001$, IC95% 1,044-3,834, valor $p=0,037$), além de ser preditor de morte em longo prazo (HR 1,919, IC95% 1,044-3,834, valor $p=0,037$). Adicionar a duração da onda P como variável contínua ao *EuroSCORE* melhora a predição de morte em longo prazo (valor NRI=0,08, EP=0,039, valor $p=0,037$; valor IDI=0,01, EP=0,004, valor $p=0,016$). Diabetes melito, hipertrofia do ventrículo esquerdo, ausência de angina e não

suspensão dos inibidores do SRAA antes da cirurgia também foram preditores de morte em longo prazo. Concluindo, a mortalidade prevista pelo EuroSCORE realmente subestima e ocorrência de morte em nossa população, o que reforça a necessidade de desenvolvermos nosso próprio escore de risco pré-operatório. Antecedente de fibrilação atrial, hipertrofia do ventrículo esquerdo e duração da onda P pelo ECG não são considerados no EuroSCORE, mas poderiam ser incluídos no escore de risco pré-operatório, uma vez que são preditores independentes de morte em longo prazo após RVM. Os modelos de regressão podem contribuir para o desenvolvimento de um escore de risco a ser validado.

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica. Doença das coronárias. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Mortalidade. Período Perioperatório. Medição de risco. Indicador de Risco.

ABSTRACT

In Brazil, EuroSCORE underestimates preoperative risk stratification and further studies are required in order to promote appropriate evaluation in our population. Our aim is to analyze perioperative parameters from patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (CABG) to determine predictors of 30-day and long-term all-cause death and estimate the value of adding new predictors to the preoperative risk by EuroSCORE. We performed a longitudinal observational study with prospective survival analysis from 520 consecutive patients operated from 2007 to 2013 in HC-UNICAMP. There were 50% urgent surgeries, which were performed before 30 days after myocardial infarction (N=193, 37%), angina class IV (N=104, 20%) and heart failure class IV (N=2, 0.4%). The median age was 61 years, 72% male and 42% diabetics. There was no difference of deaths among different surgeons, neither among the years when the surgery was performed. The median follow-up period was 1025 days (2.8years), maximum follow-up of 2816 days (7.7 years). At the end of the study, 183(35%) were dead, 30(5,8%) before discharge and 17(3,3%) until 30 days after discharge. Previous atrial fibrillation raised long-term death hazard ratio (HR1.94, 95%CI1.03-3.64, p-value=0.04) and also serum urea $\geq$ 50mg/dL (HR1.44, 95%CI1.43-1.97, p-value=0.025), both adjusted for age, sex and diabetes. P-wave duration $\geq$ 110ms is associated with a higher risk of death (HR1.40, 95%CI 1.02-1.91, p-value=0.036), which is comparable to the risk of being diabetic (HR1.35, 95%CI 1.01-1.80, p-value=0.043), both adjusted for age and sex in the same multivariable model. EuroSCORE underestimates 30-day mortality in our population (predicted mortality 5.06% $\pm$ 4.51, observed mortality 8.84% $\pm$ 7.50, correlation=0.459, p-value<0.0001). Meanwhile, EuroSCORE $\geq$ 6 points marks patients with higher probability of 30-day death (β =2.001, 95%CI1.044-3.834, valor p=0.037), and also predicts long-term death (HR1.919, 95%CI1.044-3.834, valor p=0.037). Adding P-wave duration as a continuous variable to EuroSCORE enhances long-term death prediction (NRI value=0.08, SE=0.039, p-value=0.037; IDI value=0.01, SE=0.004, p-value=0.016). Diabetes, left ventricle hypertrophy, no angina and no RAAS blocker discontinuation where also long term death predictors. In conclusion, EuroSCORE underestimates death in our population indeed, which reinforces the importance of keeping efforts to develop our own preoperative risk score. Previous atrial fibrillation,

left ventricle hypertrophy and P-wave duration are not included in EuroSCORE, however they could take part in preoperative risk evaluation, once they are independent predictors of long-term all-cause death after CABG. Regression models can contribute to the development of a risk score to be validated.

Keywords: Coronary Artery Bypass Grafting. Coronary disease. Cardiovascular disease. Risk Factors. Mortality. Perioperative Period. Risk assessment. Risk Index.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ácido Acetil Salicílico (AAS)

Angina estável (AE)

Artéria Torácica Interna (ATI)

Artéria Coronária Descendente Anterior (DA)

Artéria Coronária Circunflexa (CX)

Diabetes Melito (DM)

Difosfato de Adenosina (ADP)

Bloqueador do Receptor da Angiotensina II (BRA)

Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Circulação Extracorpórea (CEC)

Doença Arterial Coronariana (DAC)

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Eletrocardiograma (ECG)

European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)

Fibrilação Atrial (FA)

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE)

Hazard ratio (HR)

Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (iECA)

Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)

Intervalo de Confiança (IC)

Intervalo Interquartil (IIQ)

Intervenção Coronariana Percutânea (ICP)

Modification of Diet in Renal Disease Study Equation (MDRD)

Pós-operatório (PO)

Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP)

Revascularização Cirúrgica do Miocárdio (RVM)

Reserva de Fluxo Fracionada (RFF)

Síndrome Coronariana Aguda (SCA)

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

Tratamento Medicamentoso Ótimo (TMO)

Tronco da Coronária Esquerda (TCE)

Ventrículo Esquerdo (VE)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
REVISÃO DA LITERATURA	16
OBJETIVOS.....	37
METODOLOGIA	37
Análise estatística	42
RESULTADOS.....	43
Descritivos.....	43
Desfechos: morte precoce e em longo prazo	44
Preditores independentes de morte hospitalar ou até 30 dias após a alta	46
EuroSCORE	49
DISCUSSÃO	50
CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS.....	64
APÊNDICES	72
Quadro 1. Tratamento clínico da doença arterial coronariana (DAC) ¹¹	72
Quadro 2. Indicações para cirurgia de revascularização em pacientes com DAC estável, angina instável e infarto agudo do miocárdio, conforme Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), complementada pela diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)	74
Quadro 3. Definições das classificações clínicas.....	75
Figura 1. Fluxograma do estudo.	76
Figura 2. Sobrevida em longo prazo (curva de <i>Kaplan-Meier</i>)	77
Figura 3. Curva ROC da probabilidade de morte hospitalar predita pelo modelo multivariado de regressão logística (variáveis pré-operatórias)	78
Figura 4. Curva ROC da probabilidade de morte hospitalar predita pelo modelo multivariado de regressão logística (variáveis pós-operatórias)	78
Figura 5. Comparação entre mortalidade predita pelo EuroSCORE e mortalidade observada, conforme número de pontos pelo EuroSCORE.....	79
Tabela 1. Cirurgias cardíacas com revascularização do miocárdio (RVM) realizadas entre 2007 e 2013 (HC UNICAMP).....	80
Tabela 2. Procedência dos pacientes submetidos à RVM.....	81
Tabela 3. Características dos pacientes.	82
Tabela 4. Perfil laboratorial.....	84
Tabela 5. Medicamentos em uso e conduta no perioperatório.....	84
Tabela 6. Enxertos, ano da cirurgia e equipe cirúrgica	85
Tabela 7. Cirurgia e pós-operatório imediato	86
Tabela 8. Desfechos primário e secundários	87
Tabela 9. Preditores independentes de morte em longo prazo ¹	87
Tabela 10. Características dos pacientes e comparação por desfecho secundário ..	88
Tabela 11. Medicamentos em uso e conduta no perioperatório, comparação por desfecho secundário.	90

Tabela 12. Cirurgia e pós-operatório imediato	91
Tabela 13. Preditores independentes de morte hospitalar ou até 30 dias após alta ¹	92
Tabela 14. Modelo de regressão logística multivariada, variável dependente "morte hospitalar ou em 30 dias", modelo com 4 variáveis preditoras pré-operatórias.	93
Tabela 15. Classificação entre óbito hospitalar e em 30 dias observado vs predito (modelo com variáveis pré-operatórias).....	93
Tabela 16. Modelo de regressão logística multivariada, variável dependente "morte hospitalar ou em 30 dias", modelo com 3 variáveis pós-operatórias mais idade. ...	93
Tabela 17. Classificação entre óbito hospitalar e em 30 dias observado vs predito (modelo com variáveis pós-operatórias).....	93
Tabela 18. Valor aditivo da duração da onda P sobre o EuroSCORE na predição de morte em longo prazo utilizando NRI (<i>Net Reclassification Improvement</i>) e IDI (<i>Integrated Diagnostic Improvement</i>).	94
Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos	94
Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos.....	103
Tabela 21. Modelo de regressão logística multivariada, variável dependente "complicações perioperatórias", com sinvastatina 40mg. ¹	112
ANEXOS	113
Anexo 1. Comitê de Ética em Pesquisa	113
Anexo 2. Artigo submetido para publicação	114

INTRODUÇÃO

Desde a década de 1970, estudos observacionais sugeriam melhora da sobrevida de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (RVM), indicando maior benefício a coronariopatas graves, com lesão no tronco da coronária esquerda, lesão triarterial¹ ou disfunção do ventrículo esquerdo²⁻⁵. Apesar de se observar um declínio no número absoluto de cirurgias realizadas a partir da década de 1990, possivelmente relacionado aos avanços na intervenção coronariana percutânea (ICP)⁶ nas lesões coronarianas de baixa complexidade⁷, a RVM ainda é a cirurgia cardíaca mais realizada em todo mundo e, diante do aumento da expectativa de vida, cada vez mais pacientes tornar-se-ão candidatos a realizá-la.

Em coronariopatas graves, a RVM prolonga a sobrevida, alivia a angina e melhora a qualidade de vida⁸, apresentando resultados excelentes em curto e médio prazo, porém seus resultados em longo prazo são influenciados pela falência dos enxertos venosos⁹. Trata-se de um procedimento de relativa complexidade técnica, que requer cuidados pós-operatórios específicos e com riscos inerentes ao procedimento, sejam de complicações hemorrágicas, neurológicas transitórias ou permanentes, até morte durante o procedimento. Essa intervenção é considerada de alto custo aos serviços de saúde, no entanto, considerando-se o custo-efetividade da intervenção, em termos de tempo livre de eventos ou angina, a RVM é semelhante à intervenção coronariana percutânea (ICP)¹⁰. Entretanto, é preciso desenvolver ferramentas cada vez mais acuradas para estratificação de risco, a fim de selecionar aqueles que terão maior benefício com a intervenção. A estratificação de risco, na prevenção secundária, é ainda um desafio.

A decisão quanto a melhor estratégia de tratamento da doença arterial coronariana (DAC) deve ponderar fatores anatômicos, clínicos, técnicos e ambientais diante de quadros anginosos estáveis¹¹, ou instabilidade clínica em situações de emergência^{12,13}. Pacientes em prevenção secundária são de alto risco cardiovascular¹⁴ e se beneficiam de metas clínicas agressivas no controle dos fatores de risco cardiovasculares (por exemplo, nível de colesterol, pressão arterial, tabagismo e diabetes)¹⁵. Na última década, inúmeros estudos têm apontado novos biomarcadores¹⁶ a fim de delinear um espectro de risco nessa população, o que

permitiria selecionar pacientes de muito alto risco, que se beneficiariam de intervenções, porém, ainda faltam evidências que suportem essa aplicação. Exames de imagem cada vez mais sofisticados têm demonstrado benefício na estratificação de pacientes de alto risco e permitem selecionar os candidatos à intervenção¹⁷, compensando o custo-benefício pela relevância clínica do tratamento em pacientes com alta incidência de eventos.

Crítérios clínicos podem diferenciar pacientes de alto risco daqueles de muito alto risco cardiovascular¹⁸. O escore *SYNTAX*¹⁹ seleciona pacientes candidatos a revascularização cirúrgica pela gravidade da doença coronariana, enquanto o *EuroSCORE*²⁰ fornece uma estimativa do risco da intervenção para o paciente, no contexto dos serviços de saúde onde esses estudos foram conduzidos. O *EuroSCORE* é o método mais utilizado para avaliar o risco de morte em 30 dias em cirurgias cardíacas²¹. No Brasil, um estudo de validação mostrou que o EuroSCORE superestima o risco do paciente submetido à RVM e subestima o risco em cirurgia com procedimentos combinados²². Outro estudo brasileiro retrospectivo sugere que o EuroSCORE subestima a mortalidade geral²³. Instituições brasileiras utilizam escores próprios²⁴, porém ainda faltam estudos para delinear indicadores de risco próprios da nossa instituição.

Assim, o objetivo do presente estudo é analisar parâmetros perioperatórios de pacientes submetidos à RVM para determinar preditores de morte em 30 dias e em longo prazo. Tais preditores podem compor uma pontuação ou “escore” de risco para pacientes candidatos à RVM neste serviço, o que pode contribuir para a melhor seleção dos pacientes no que se refere à intervenção.

REVISÃO DA LITERATURA

Doença arterial coronariana e mortalidade cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em países de alta e média renda, assim como no Brasil. Roth e colaboradores²⁵ demonstram que a relação entre crescimento e envelhecimento populacional, além da transição epidemiológica, resultam em queda na mortalidade por DCV na América Latina,

entre 1990 e 2013. Por outro lado, o número absoluto de mortes aumentou 50%, o que sinaliza que as medidas preventivas e terapêuticas empregadas na saúde pública não são suficientes para acompanhar o aumento da população de idosos, que está sob maior risco. Esse estudo nos alerta quanto à necessidade de intensificarmos o cuidado com a DCV, para reduzirmos o risco populacional num ritmo maior que o envelhecimento, a ponto de atingirmos redução real do número de mortes, assim como já acontece em países da Europa Ocidental²⁵.

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório são a principal causa de morte desde a década de 1970, e são responsáveis por cerca de 20% dos custos relacionados a internações no Sistema Único de Saúde. Das internações por causas cardíacas, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a DAC são as principais. A mortalidade por doenças do aparelho circulatório aumentou entre as décadas de 1970 e 1990, quando passou a se observar uma tendência de redução da taxa de mortalidade^{26,27}. Porém, com o aumento do número de idosos, estima-se que em 2020 a doença cardiovascular ainda permanecerá como a principal causa de mortalidade e incapacidade e, como resultado, acarretará um custo associado absolutamente alarmante^{28,29}.

A morte cardiovascular pode ser resultado de um evento agudo ou crônico. Pacientes com fatores de risco cardiovasculares possuem placas ateroscleróticas que, quando vulneráveis, sofrem ruptura, o que desencadeia a síndrome coronariana aguda, que pode ser fatal ou não-fatal. A morte por doença isquêmica crônica ocorre por insuficiência cardíaca pós-IAM ou disfunção ventricular progressiva por isquemia miocárdica, que é precedida por angina estável e insuficiência cardíaca progressiva de duração variável. No Brasil, cerca de 50% dos óbitos masculinos por DAC ocorrem na faixa etária economicamente produtiva (abaixo de 65 anos), proporção considerada elevada quando comparada a outros países, como Estados Unidos e Inglaterra, onde essa proporção encontra-se em torno de 25%²⁸. Isso pode ser reflexo das dificuldades em se obter sucesso no controle dos fatores de risco em grande parte da população, principalmente, naquela mais carente e com dificuldade de acesso aos serviços de saúde^{30,31}. Porém, mesmo em países desenvolvidos o controle dos fatores de risco na vida real, fora dos estudos clínicos, não consegue atingir as metas agressivas preconizadas para prevenção secundária¹⁵, com alta prevalência de pressão arterial acima de 130/80mmHg, tabagismo, sedentarismo e LDL-c acima de 70mg/dL³².

As estratégias de redução das causas de morte cardíaca, devem ser implementadas em conjunto, uma vez que o paciente com doença isquêmica crônica pode a qualquer momento apresentar um evento agudo. Uso de estatinas, anti-hipertensivos, AAS, combinado com cessar o tabagismo poderia reduzir o risco de IAM em 80 a 90%³³. Já os pacientes com doença isquêmica crônica beneficiam-se do tratamento clínico com medidas para redução do consumo miocárdico (BB e iECA), como também da pesquisa de isquemia miocárdica, que tem por objetivo propor estratégias de revascularização aos pacientes com isquemia significativa; ou estratificação invasiva aos pacientes sintomas refratários³⁴. A obstrução coronariana crítica reduz a perfusão para a área do miocárdio à montante, o que reduz a oferta de oxigênio, causando isquemia. A cirurgia de revascularização cria uma ponte através de uma estenose coronariana crítica proximal e protege a área de miocárdio isquêmico. Aumentar a reserva coronariana melhora a qualidade de vida, a tolerância ao exercício e a angina; reduz o remodelamento cardíaco, a progressão para insuficiência cardíaca e a mortalidade. Por outro lado, não reduz infarto, uma vez que os mesmos fatores de riscos que atuam progredindo a aterosclerose nos vasos nativos, continuam a progredir nos enxertos³⁴.

Assim, o tratamento da DAC estável tem cinco aspectos: (1) identificar e tratar doenças associadas que podem precipitar ou piorar a angina e a isquemia; (2) redução dos fatores de risco coronariano; (3) aplicação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas para a prevenção secundária, com atenção particular aos ajustes no estilo de vida; (4) tratamento farmacológico da angina; (5) revascularização através da intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirúrgica (RVM), quando indicado. Esses princípios que guiam o tratamento da DAC são direcionados para objetivos simultâneos, quando possível: (1) o uso de terapias modificadoras da doença ou abordagens para prolongar a sobrevida e reduzir eventos maiores como infarto agudo do miocárdio (IAM) e hospitalizações por síndrome coronariana aguda (SCA) ou ICC; e (2) modificar o estado de saúde, qualidade de vida e capacidade funcional do paciente, de forma que a angina ou a isquemia não afete as atividades diárias³⁴.

Estratificação de risco e indicação de revascularização

Desde 1964, quando foi realizada a primeira cirurgia de revascularização, inúmeros estudos foram realizados na tentativa de comprovar o benefício da cirurgia na sobrevida. O grupo de estudo europeu de cirurgia coronária apontou benefício nos pacientes triarteriais¹, e o estudo CASS foi o primeiro a demonstrar melhora da sobrevida dos pacientes com lesão de tronco³⁵. Em 1984, o estudo dos Veteranos corroborou o benefício da cirurgia para pacientes com lesão de tronco, triarteriais e com disfunção ventricular³⁶. No Brasil, o estudo MASS avaliou o tempo livre de eventos com a estratégia de tratamento clínico, cirúrgico e percutâneo demonstrando vantagem da cirurgia nos pacientes com lesão proximal da DA³⁷ e nos pacientes triarteriais³⁸, com menor número de reintervenções. Mais recentemente, o estudo FREEDOM comparou cirurgia à angioplastia com *stent* farmacológico, mostrando vantagem da cirurgia na redução de desfechos combinados de morte, IAM e AVC, tendo também reduzido mortalidade por todas as causas em pacientes diabéticos com DAC triarterial³⁹.

A indicação de revascularização, seja percutânea ou cirúrgica, pode mostrar benefício quando os sintomas são persistentes, moderados ou graves, e não são controlados com tratamento medicamentoso ótimo (TMO); ou ainda, quando os pacientes não toleram os efeitos colaterais da terapia antianginosa, utilizando as medicações descritas no **Quadro 1**¹¹. Os critérios para indicação de revascularização cirúrgica podem ser relacionados à anatomia coronariana, função ventricular esquerda ou sintomas.

A revascularização é uma estratégia de proteção miocárdica, porém não há benefício em indicar revascularização cirúrgica a todos os pacientes com DAC³⁵. Determinados subgrupos anatômicos mostraram claro benefício com a revascularização cirúrgica, por exemplo, quando a obstrução do tronco da coronária esquerda é superior a 50%, lesão equivalente de tronco⁴⁰, lesão triarterial que inclui lesão proximal da artéria coronária esquerda descendente anterior (DA)⁷ ou doença biarterial incluindo lesão proximal da DA⁴¹. O benefício da revascularização é ainda maior nos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção <50%)³⁶, mesmo nos pacientes com fração de ejeção muito reduzida (<35%)⁴². A presença de isquemia extensa documentada também deve ser considerada para RVM¹¹, apesar de não ter demonstrado ser um fator que

discrimina pacientes que terão benefício com a RVM. Por outro lado, a ausência de miocárdio viável é marcador de pior prognóstico^{43,44}.

Nas situações de emergência, como no IAM com supra desnivelamento do segmento ST, a intervenção coronária percutânea tem vantagens pelo menor tempo até a reperfusão do vaso culpado. Nas síndromes coronarianas sem supra de ST, em pacientes multiarteriais, a intervenção percutânea da lesão culpada, seguida de revascularização cirúrgica, deve ser discutida em conjunto com o “*Heart Team*”, uma vez que nenhum estudo clínico apontou a melhor estratégia. A indicação de cirurgia de revascularização de urgência é reservada para casos de exceção, como por exemplo, quando a anatomia coronariana não permite a reperfusão percutânea e/ou o paciente persiste com instabilidade clínica (choque cardiogênico, angina refratária, isquemia recorrente ou arritmia ventricular recorrente)⁴⁵. Pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda, ou lesão triarterial que inclui lesão proximal da DA devem ser submetidos à cirurgia na mesma internação. Quando possível, na ausência de angina refratária ou deterioração hemodinâmica, a espera de três a sete dias parece melhorar os resultados cirúrgicos. O momento em que a RVM será realizada deve ser decidido mediante a análise do quadro individual, considerando-se sintomas, estabilidade hemodinâmica, anatomia coronariana e sinais de isquemia⁴⁶.

O sucesso da intervenção cirúrgica está relacionado à organização de um programa capaz de selecionar adequadamente os pacientes, de forma que estejam recebendo o tratamento clínico ótimo, e sejam de alto risco para ocorrência de eventos. Assim, o benefício da intervenção supera os riscos do procedimento cirúrgico³⁴. Sabe-se que as complicações pós-operatórias são mais frequentes em pacientes acima de 75 anos com baixo IMC⁴⁷. Por outro lado, a sobrevida em longo prazo de octogenários submetidos à cirurgia cardíaca pode demonstrar-se satisfatória, com sobrevida precoce e em cinco anos melhor do que o resultado estimado⁴⁸. Os indicadores fisiológicos, fatores sociais e as preferências do paciente devem ser integrados no processo de seleção dos pacientes⁴⁹.

A condição social de alguns pacientes pode fazer com que a indicação cirúrgica seja adiada, pela dificuldade na compreensão do tratamento clínico, no acesso aos medicamentos, no acesso ao serviço de saúde e demora em atingir-se o que se considera o tratamento clínico ótimo. Um status socioeconômico mais baixo está associado a um desfecho precoce pior após a revascularização cirúrgica, sendo

independente de outros fatores de risco conhecidos. Escores mais baixos de QI estão associados a uma morbidade cardiovascular geral e à mortalidade maior do que outros fatores de risco conhecidos⁵⁰. Também a população de pacientes afrodescendentes apresenta menor sobrevida após RVM, comparada a dos caucasianos, mesmo com tratamento e acesso médico semelhantes⁵¹.

Estudos observacionais apontam marcadores de pior prognóstico de mortalidade tardia nos pacientes que se submetem à RVM, dentre os quais anemia⁵², leucocitose pré-operatória⁵³, creatinina elevada⁵⁴, elevada reatividade plaquetária a despeito do uso de aspirina⁵⁵, descontrole glicêmico⁵⁶, proteína C-reativa acima de 1mg/dL pré-operatória⁵⁷, dosagem de peptídeo natriurético tipo B plasmático⁵⁸, ou nível sérico de troponina^{59,60}. A fibrilação atrial pré-operatória é um marcador clínico de pior prognóstico, associada a outras comorbidades, confere um risco aumentado de mortalidade e morbidade perioperatórias, mortalidade tardia e eventos cardiovasculares recorrentes⁶¹. Dentre outras comorbidades, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) está associada a maior mortalidade e maior incidência de complicações respiratórias pós-operatórias⁶². Disfunção diastólica grave também é um preditor importante de desfechos adversos e mortalidade após a revascularização, porém esse parâmetro não é considerado pelos escores de risco⁶³.

Comprometimento neurológico significativo pode contraindicar a RVM. Apesar de não haver um ponto de corte no Mini Exame do Estado Mental (*Mini-Mental*) para declarar um paciente inoperável, as indicações cirúrgicas aos pacientes com doença de Alzheimer, que apresentam desorientação grave, confusão e são incapazes de viver independentemente, devem ser analisadas criteriosamente e individualmente, levando-se em conta a orientação, *a priori*, contra a cirurgia. Alguns comprometimentos cognitivos são relativamente frequentes nos pacientes candidatos à RVM (20 a 46% dos pacientes em alguns estudos) e estão relacionados à própria doença aterosclerótica. A avaliação da função cognitiva pré-operatória deve ser avaliada, uma vez que a RVM pode estar associada ao maior declínio cognitivo no pós-operatório⁶⁴.

Outras situações clínicas particulares incluem os pacientes cirróticos, que têm maior risco de complicações. Em estágios iniciais podem ser submetidos à cirurgia cardíaca, mas observa-se alta morbidade hospitalar nos estágios mais avançados da doença, principalmente, quando a contagem de plaquetas é menor que 96.000/mL

ou escore de MELD maior que 13⁶⁵. Os pacientes portadores do vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV-1) têm sido cada vez mais submetidos à cirurgia cardíaca. Com os avanços da terapia antirretroviral, os pacientes atingem faixas etárias mais elevadas e sofrem aterosclerose acelerada pela própria doença e seu tratamento. Esses pacientes têm mortalidade geral elevada, com menor sobrevida em 15 anos, com causas de morte não relacionadas ao HIV⁶⁶.

Parolari e colaboradores⁶⁷ revisaram o papel de biomarcadores no prognóstico dos pacientes submetidos à RVM e apontaram a necessidade de estudos mais abrangentes para este fim. Esses biomarcadores podem ser genéticos (estáveis ao longo do tempo) ou dinâmicos (modificam-se ao longo do tempo). Marcadores genéticos podem ocorrer como polimorfismos nucleotídicos isolados (*SNP, single nucleotide polymorphisms*) em genes que regulam a resposta inflamatória, vias da coagulação (hemostasia), estresse oxidativo, sistema renina-angiotensina, função endotelial e dano celular, e estarem associados a resultados pós-operatórios. A troponina-1 cardíaca é um marcador de lesão celular que foi relacionado à maior incidência de infarto perioperatório e à mortalidade em cinco anos após RVM, sendo também afetado por variações genéticas (região do cromossomo 9, locus p21). Os marcadores dinâmicos podem ser representados por variáveis contínuas, o que favorece seu papel como preditor de eventos perioperatórios, em detrimento da presença de polimorfismos. Esses biomarcadores podem sinalizar inflamação (proteína C-reativa, contagem de leucócitos, IL-6), ou estarem relacionados a hemostasia (fibrinogênio, função plaquetária, antitrombina III, fragmentos 1+2 da protrombina, tPA e fator VIII anti-hemofílico, PAI-1). O papel prognóstico desses marcadores dinâmicos ainda não está definido, sendo a proteína C-reativa seu principal representante. Marcadores da hemostasia estão relacionados ao sangramento perioperatório, porém têm um papel menos definido no prognóstico após RVM, ou mesmo na correlação com a patência dos enxertos.

Predizer o risco operatório é uma arte imperfeita, uma vez que a variável de interesse é binária (vivo vs morto) e influenciada por múltiplos fatores⁶⁸. É preciso interpretar, cuidadosamente, os resultados apresentados pelos diversos estudos clínicos e avaliar individualmente a aplicabilidade dessas informações e a plausibilidade biológica, no contexto de cada serviço e de cada paciente.

Cirurgia de revascularização do miocárdio

O objetivo técnico da RVM é a revascularização completa, quando possível, utilizando-se enxertos, em todas as artérias coronárias de calibre suficiente, com estenoses proximais fisiologicamente significativas. Com isso, pretende-se aliviar sintomas, proteger o miocárdio isquêmico, melhorar a função ventricular, prevenir o infarto do miocárdio, recuperar o paciente físico, psíquica e socialmente, prolongar a vida e sua qualidade^{69,70}. O paciente deve ser esclarecido sobre as opções terapêuticas disponíveis e os riscos inerentes ao procedimento. Na maioria das instituições é obrigatória a assinatura do termo de consentimento para a realização do procedimento cirúrgico, pelo paciente ou seu responsável.

A avaliação pré-operatória tem como objetivo minimizar os riscos cirúrgicos e prevenir complicações pós-operatórias. A avaliação clínica compreende história clínica, exame físico e exames laboratoriais. A história clínica pode apontar marcadores de pior prognóstico pós-operatório que não são modificáveis (idade avançada, sexo feminino, DPOC, fibrilação atrial, doença arterial periférica, disfunção neurológica, presença de cirurgia cardíaca prévia, creatinina sérica, estado pré-operatório crítico, angina instável, disfunção ventricular esquerda, infarto agudo do miocárdio recente, hipertensão pulmonar e cirurgia de emergência), mas podem contribuir para o cálculo do risco cirúrgico utilizando diversas ferramentas. Outros fatores de risco, como o tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade e dislipidemia, podem ser modificados e otimizados antes da intervenção cirúrgica programada.⁶⁹

O exame físico pode identificar assimetria na pressão dos membros superiores e indicar maior chance de síndrome do roubo se for utilizado a artéria torácica interna (ATI), assim como a presença de sopro cardíaco pode revelar necessidade de reparo valvar concomitante. Exames laboratoriais de rotina incluem hemograma, coagulograma, bioquímica, eletrólitos, urina tipo 1 e parasitológicos de fezes. Outros exames realizados de rotina são a radiografia de tórax PA e perfil esquerdo e eletrocardiograma. A cinecoronariografia é realizada previamente para planejamento cirúrgico e o ecocardiograma pode ser um exame complementar de rotina para avaliação de valvopatia, função ventricular ou trombo intracavitário, ou mesmo pode indicar o exame transesofágico em pacientes com a aorta calcificada. A avaliação das carótidas com *Duplex-scan* é recomendada sempre que possível,

principalmente em pacientes mais idosos, com evento isquêmico prévio (AVC ou AIT), na presença de sopro carotídeo ou sintomas neurológicos, para avaliar necessidade de tratamento concomitante da carótida⁶⁹.

A experiência do cirurgião influencia os resultados: quanto maior a experiência da equipe (cirurgião, auxiliares, perfusionistas, hemodinamicistas e intensivistas), melhores serão os desfechos clínicos. Estudos observacionais indicaram menor mortalidade precoce nos hospitais com maior volume de cirurgias, e mais cirurgias por cirurgião⁴⁶. Protocolos multidisciplinares, com metas de qualidade, boa comunicação da equipe, visitas multidisciplinares, seguimento pós-operatório e discussões clínicas contribuem para os melhores resultados.⁷⁰ A anestesia também influencia os resultados, tendo contribuído para melhora dos desfechos clínicos a partir do momento em que passou a ser balanceada, com uso criterioso de narcóticos de ação mais curta (remifentanil), agentes voláteis mais seguros (sevoflurano), agentes venosos de ação mais curta (propofol), pressão arterial adequada para manter perfusão cerebral, oxigenação adequada mantendo hematócrito >25%, controle glicêmico entre 100 e 150mg/dL. Essas medidas contribuem para menor tempo de suporte ventilatório, menor tempo de UTI e de hospitalização. Outros recursos disponíveis são os bloqueios regional, epidural e paraespinal; monitorização do índice bispectral cerebral e ecocardiograma transesofágico intraoperatório. Faz parte da preparação para a cirurgia a monitorização hemodinâmica invasiva e profilaxia com antibióticos trinta minutos antes da incisão cutânea.⁷¹

Após esternotomia mediana, a metade esquerda do esterno é afastada e elevada para expor a artéria torácica interna (ATI). As ATIs, esquerda e/ou direita, são os condutos preferidos, uma vez que a taxa de patência pode exceder 90% em 10 anos, enquanto nos enxertos venosos é de 75% em cinco anos. Uma vez localizada e sua pulsatilidade verificada, a fáscia endotorácica é aberta medialmente à artéria, sendo recomendada uma tração mínima e uma técnica *no-touch* para proteção do vaso. A ATI esquerda é usada como enxerto para DA, enquanto a ATI direita pode ser usada como enxerto para CD e, dependendo do comprimento, para DP ou ramos da CX. Apesar da vantagem relacionada a patência, o uso das ATIs bilateralmente pode aumentar as infecções na ferida esternal. Após dissecação cuidadosa e clipagem dos ramos laterais, o pedículo é mobilizado e, após heparinização, a ATI é seccionada distalmente e seu fluxo avaliado. Se o fluxo livre

for maior que 60mL/min poderá ser utilizado *in situ*. Caso o fluxo seja insatisfatório, poderá ser utilizada como enxerto livre.⁷¹

Outros condutos arteriais possíveis de serem utilizados são a artéria radial e a gastroepiplóica, esta última reservada aos casos com opções limitadas para condutos, apresentam maior patência comparadas aos enxertos venosos. Por fim, a veia safena interna é o conduto mais utilizado, sendo possível diversas técnicas para retirada: incisão longa e única, múltiplas incisões e disseções endoscópicas, sendo que a última reduz complicações locais. A solução com papaverina é utilizada para manter os enxertos durante a cirurgia⁷¹.

Após retirada dos enxertos o paciente é heparinizado e inicia-se a preparação para a CEC. A circulação extracorpórea (CEC) permite que o coração fique parado para que sejam realizadas as anastomoses proximais, mas é também o responsável por grande parte da morbidade cirúrgica⁴⁵. O equipamento é composto por uma ou mais cânulas venosas, um reservatório venoso que coleta o sangue por gravidade, um oxigenador e um trocador de calor, uma bomba de perfusão, um filtro de sangue no cateter arterial e uma cânula arterial. Após inúmeras melhorias implementadas, desde que começou a ser utilizado, o sistema faz uso de materiais biocompatíveis (policarbonato, cloreto de polivinil, teflon, polietileno, aço inoxidável, titânio, borracha de silicone e poliuretano) e seus condutos são projetados para minimizar a turbulência e o impacto sobre as células do sangue. A CEC requer a supressão da cascata de coagulação pela heparina, o que pode resultar em maior perda de sangue e necessidade de transfusões de sangue e outros hemoderivados⁷¹.

Outros componentes da CEC incluem um sistema de sucção para cardiectomia, que coleta o sangue não diluído (ou “limpo”), a partir das câmaras cardíacas abertas e do campo cirúrgico, e é depois filtrado, desaerado e retorna à bomba de derivação. O sangue diluído do campo cirúrgico e o sangue que foi exposto a elementos potencialmente prejudiciais são coletados num dispositivo de um sistema separado que concentra as hemácias lavadas antes de retorná-las diretamente para o paciente⁷¹.

O exame direto da aorta identifica locais de calcificação a serem evitados para canulação e pinçamento transversal. A ecocardiografia epiaórtica pode identificar placas calcificadas e ajuda a planejar o local de canulação a fim de minimizar a ruptura das placas ateroscleróticas e reduzir o risco de embolização e de acidente vascular cerebral (AVC). A aorta ascendente é canulada, proximalmente à

artéria inominada, utilizando-se suturas duplas em bolsas colocadas em sentido anterolateral. Quando a cânula é introduzida na aorta é importante que a ponta seja direcionada em sentido distal, amarrando-se as suturas em bolsa com torniquetes de Rumel. A seguir, esses torniquetes são fixos ao lado da cânula. A extremidade aberta da cânula é irrigada retrogradamente para remover o ar e qualquer resto aterosclerótico e, posteriormente, ancorada à linha de perfusão arterial da máquina de CEC. A extremidade proximal da cânula aórtica é ancorada às bordas da ferida cirúrgica.⁷¹

A canulação venosa é realizada introduzindo-se uma cânula dentro do átrio direito através de uma única sutura em bolsa na aurícula direita. Com a drenagem venosa em estágio duplo, a ponta é direcionada para dentro da veia cava inferior, com suturas venosas amarradas com torniquete de Rumel e ancoradas à cânula venosa. A extremidade aberta é colocada como uma interface com a tubulação venosa da bomba de derivação. Quando é utilizada cardioplegia retrógrada, é confeccionada uma bolsa próximo ao sulco AV para introduzir uma cânula de cardioplegia retrógrada no seio coronário.⁷¹

O paciente é mantido em hipotermia, com temperatura central de 30 a 32°C, para reduzir o consumo de oxigênio durante a CEC. Durante o resfriamento, pode ser inserida uma cânula cardioplégica na aorta através de uma sutura em bolsa separada, com distância suficiente da cânula aórtica para permitir pinçamento transversal. Essa cânula pode servir para infundir a solução cardioplégica ou para descomprimir o ventrículo esquerdo. A cardioplegia protege o coração durante a parada isquêmica, que se inicia com o pinçamento transversal da aorta. A solução é composta por sangue frio enriquecido de potássio ou soluções de cristaloídes, e é infundida na circulação coronariana a partir de um reservatório e um trocador de calor com auxílio de uma bomba. A solução é infundida anterogradamente a partir da aorta ascendente proximal e, então, retrogradamente, por um cateter no seio coronário inserido através de uma sutura em bolsa colocada no átrio direito. Doses adicionais quase sempre são administradas a cada 15 a 20 minutos.⁷¹

Inicia-se a entrada progressiva na CEC e, quando o fluxo da bomba atinge cerca de 2,2L/min/m² e a pressão média do sangue é estabilizada em 50 a 70mmHg, a aorta é pinçada transversalmente e infunde-se a solução cardioplégica. O coração é resfriado topicamente com solução salina fria, com atenção ao nervo frênico, que pode ser protegido com uma compressa isolante. Quando a cardioplegia é

anterógrada e retrógrada, dois terços da solução são administrados anterogradamente.⁷¹

Os vasos-alvo são mais facilmente examinados antes do pinçamento transversal da aorta, para determinar os locais de anastomose distal. O local ideal para anastomose deve ser facilmente acessível, livre de doença aterosclerótica e ter um diâmetro de pelo menos 1,5mm. Utiliza-se uma lâmina de Beaver para expor a face anterior da artéria coronária, um bisturi para puncionar o vaso e tesouras finas para estender a abertura na coronária de 3 a 7mm, de forma pareada com o diâmetro luminal do enxerto. Deve-se tomar cuidado para não lesar a parede posterior e evitar a endarterectomia da artéria coronária, que pode propiciar trombose do enxerto e/ou da artéria nativa. A técnica empregada na anastomose proximal tem impacto na patência do enxerto, devendo-se observar que a anastomose não deve formar bolsões na linha de sutura, nem estreitar a anastomose. Pode-se utilizar várias anastomoses com o mesmo enxerto, se necessário. Na anastomose término-lateral da ATI pode-se suturar ambos os lados do pedículo ao epicárdio para minimizar a tensão sobre a anastomose ou evitar torção do enxerto.⁷¹

As anastomoses proximais podem ser realizadas com pinçamento parcial da aorta, utilizando-se clampe de oclusão parcial, permitindo perfusão e reaquecimento do coração. Utiliza-se um buril aórtico para excisão dos botões de tecido aórtico e para criar os locais de anastomose proximal dos enxertos. A mesma técnica pode ser utilizada se as anastomoses proximais forem realizadas antes do paciente entrar em CEC. Com a remoção do pinçamento transversal da aorta, o fluxo da bomba é reduzido progressivamente. Os enxertos são preenchidos por sangue, e pequenas punções são realizadas, nas veias, para retirada de ar. O coração é perfundido através dos enxertos e dos vasos nativos, os locais de anastomose são reexaminados e os locais de sangramento suturados.⁷¹

A saída da CEC inicia-se com o reaquecimento sistêmico, assim que é completada a última anastomose distal. Retira-se o sangue acumulado nos espaços pleurais, utiliza-se o *cell-saver* para que seja reprocessado para reinfusão subsequente. O retorno do batimento espontâneo geralmente ocorre pouco tempo após a remoção do pinçamento transversal, mas pode entrar em fibrilação ventricular e necessitar de cardioversão, utilizando-se pás de desfibrilador interno. Se a FC for menor de 70bpm, podem ser colocados fios de marcapasso temporário

epicárdico, atriais e ventriculares, e inicia-se o estímulo com marcapasso a aproximadamente 90bpm. A ventilação mecânica é restabelecida, as velocidades de fluxo da bomba são reduzidas progressivamente para zero enquanto se mantém um volume intravascular adequado via transfusão. Utilizam-se inotrópicos (dobutamina), vasodilatadores (nitroglicerina) e vasoconstritores (noradrenalina) para manejo hemodinâmico.⁷¹

Uma vez que o paciente tenha se estabilizado fora da CEC, a protamina é administrada para reverter a anticoagulação induzida pela heparina. As cânulas são removidas, amarram-se as suturas em bolsa, drenos torácicos pleurais e mediastinais são inseridos, verifica-se a hemostasia e procede-se ao fechamento do esterno com fios de aço, aproximação da fáscia pré-esternal com Vicryl e o restante do tecido fechado em camadas. A pele pode ser aproximada com uma sutura contínua com fio subcuticular monofilamentar e *Steri-Strips* ou grampos. Compressas estéreis secas são colocadas sobre todas as linhas de incisão, cabos e drenos, e o paciente é transferido para a UTI cirúrgica.⁷¹

Pós-operatório e medidas terapêuticas

O pós-operatório “normal” é resultado das intervenções anestésicas, do trauma cirúrgico e da circulação extracorpórea. A CEC e a lesão de isquemia-reperfusão estão associadas à síndrome da resposta inflamatória sistêmica, com ativação das cascatas do complemento, plaquetas, neutrófilos, monócitos, macrófagos, coagulação, fibrinólise e caliceína, resultando em elevação do fator de necrose tumoral, PCR, IL-6 e IL-8 nos primeiros dias após a cirurgia. A síndrome pós-reperfusão manifesta-se por febre, leucocitose, coagulação anormal, hipoxemia, aumento da permeabilidade capilar pulmonar, disfunção renal e disfunção cognitiva.⁷⁰

Alterações dos sinais vitais decorrentes da própria resposta inflamatória sistêmica incluem taquicardia sinusal de 100 a 120bpm, porém esta pode também ser manifestação clínica de hipovolemia, síndrome de baixo débito, derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco. Hipotensão ortostática pode ser significativa em alguns pacientes, podendo persistir por até duas semanas após a cirurgia. Alterações laboratoriais no pós-operatório de cirurgia cardíaca incluem queda do

hematócrito, plaquetopenia, acidose metabólica, hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperglicemia, elevação da troponina T cardíaca, redução dos níveis de homocisteína e folato séricos.⁷⁰ Pode ocorrer diabetes insípido após RVM relacionado à alteração na função do receptor não-osmótico do átrio esquerdo, que provoca alteração na atividade do hormônio antidiurético durante o período de asistolia da CEC⁷². A síndrome do eutireoideu doente é considerada uma resposta inespecífica ao estresse, sendo observado redução do T3 total e T3 livre, elevação do T3 reverso, e manutenção do TSH, T4 e T4 livre normais⁷³.

A coagulopatia é comum após a CEC e está relacionada à redução nos fatores de coagulação, fibrinólise, reversão inadequada da heparinização, administração excessiva da protamina, outros fármacos perioperatórios e formação defeituosa de plaquetas⁷⁰. A aspirina e a heparina pré-operatórias são fatores de risco para o grupo da RVM com CEC. Agentes antitrombóticos podem ser empregados para reduzir a perda de sangue e o número de transfusões, como o ácido épsilon aminocaproico, ácido tranexâmico (análogos da lisina), ou a aprotinina (inibidor das serinoproteases)⁷⁴, porém nenhum agente demonstrou redução da mortalidade, sendo que um estudo randomizado demonstrou aumento da mortalidade em 30 dias com aprotinina⁷⁵. O acetato de desmopressina (DDAVP) pode ser utilizado em alguns casos de hemofilia e doença de von Willebrand, bem como em pacientes urêmicos com disfunção plaquetária, e em determinadas formas de disfunção plaquetária com base em exames específicos. O fator VII recombinante ativado (rFVIIa) pode ser empregado como terapia de resgate na hemorragia grave incontrolável após cirurgia cardíaca.⁷⁴

A necessidade de transfusão está associada a uma menor sobrevida ajustada em um ano após RVM, porém alguns estudos mostraram que a administração pré-operatória de eritropoietina pode reduzir a necessidade de transfusão pós-operatória⁷⁶. O emprego do salvamento intraoperatório de células e autotransfusão de eritrócitos salvos e lavados (*cell-saver*) também reduzem a necessidade de transfusões. O volume remanescente no oxigenador e na tubulação pode ser retornado sem processamento celular ou hemofiltração, por autotransfusão, porém isso pode contribuir para a resposta inflamatória perioperatória ou complicações microembólicas⁷⁷. Esses métodos permitem evitar a transfusão em até 98% dos pacientes. A utilização da CEC de circuito fechado pode reduzir o dano dos eritrócitos e a ativação das cascatas de coagulação, por outro lado, os marcadores

de fibrinólise e IL-6 apresentam um aumento acentuado no pós-operatório. Ainda que a cirurgia sem CEC possa necessitar de menos transfusões, menos hemorragia, menor resposta inflamatória, não foi constatada redução significativa da mortalidade precoce, e observa-se menor índice de patência dos enxertos, além de mais eventos em longo prazo.⁷⁸ Apesar das possíveis complicações, a cirurgia com CEC permite revascularização mais completa⁷⁹.

A lesão renal aguda, após a cirurgia, coincide com mortalidade de até 42% em trinta dias⁸⁰, com risco de morte proporcional ao comprometimento da função renal⁸¹, com maior incidência relacionada à CEC. Os fatores de risco significativos para o óbito incluem procedimentos complexos, complicações gastrintestinais, tempo de pinçamento da aorta prolongado (>88 minutos), reexploração, idade avançada (>75 anos), creatinina pré-operatória elevada, edema pulmonar pós-operatório, sepse, insuficiência de múltiplos órgãos e hipotensão arterial. Nos pacientes com níveis pré-operatórios elevados de creatinina, o manitol (25g) ou a infusão de dopamina a 3,0 a 4,5 mcg/kg/min são frequentemente administrados no intraoperatório podendo ser considerada também furosemida (20 a 100mg) ou hemofiltração durante a CEC. A administração de N-acetilcisteína não é benéfica na prevenção da disfunção renal após a cirurgia cardíaca, devendo seu uso rotineiro ser evitado, assim como altas doses de furosemida no pós-operatório. O mesilato de fenoldopam pode reduzir o risco de insuficiência renal aguda nos pacientes de alto risco⁸². Recomenda-se manter pressão de perfusão média alta (em torno de 80mmHg), minimizar o tempo de CEC e otimização hemodinâmica com apoio farmacológico ou mecânico. A indicação precoce e agressiva de hemofiltração venovenosa pós-operatória nos pacientes com sobrecarga de volume e níveis elevados de creatinina sérica está associada a melhor sobrevida.⁷⁰

Complicações pulmonares como atelectasia são comuns e ocorrem pela anestesia geral, compressão manual dos pulmões durante a cirurgia, apneia durante a CEC, tosse deficiente, distensão gástrica, edema intersticial pulmonar e derrame pleural. Entretanto, tais complicações geralmente não aumentam a mortalidade. Complicações pulmonares mais importantes podem incidir em 7,5% dos pacientes, incluindo a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) ou pneumonia, com mortalidade associada de até 21% nos pacientes que se submeteram a cirurgia com CEC⁸³, podendo chegar a 80% nos pacientes com SARA. Cerca de 6% dos

pacientes operados com CEC necessitam de ventilação mecânica por mais de 48 horas.

O derrame pleural que se desenvolve duas a três semanas após a cirurgia representa uma síndrome pós-pericardiotomia, que ocorre em 10 a 40% dos pacientes, entre uma a três semanas após RVM, sendo resolvido espontaneamente depois de alguns meses. As consequências mais graves da síndrome pós-pericardiotomia são constrição pericárdica, obstrução do enxerto e tamponamento cardíaco. Pericardite constrictiva pode se desenvolver em duas semanas até vários anos após a cirurgia, sendo a maioria em 12 meses. O pneumotórax após remoção dos drenos é pouco frequente.⁷⁰

Podem ocorrer alterações eletrocardiográficas perioperatórias transitórias, como bloqueios de ramo, sendo que apenas o bloqueio do ramo esquerdo e atraso inespecífico da condução intraventricular são associados a um pior prognóstico. O aparecimento de novas ondas Q sugere infarto do miocárdio pós-operatório, que também está relacionado a um pior prognóstico. Taquiarritmias são comuns no pós-operatório, com incidência de 33% de taquicardias atriais, e até 40% de fibrilação atrial.⁷⁰ O risco de mortalidade de longo prazo em pacientes que apresentam fibrilação atrial aguda, após RVM, é 29% maior do que em pacientes sem FA⁸⁴. O tratamento da FA pode ainda ser complicado por comprometimento hemodinâmico, embolia sistêmica e necessidade de anticoagulação, com aumento do risco de sangramento e tamponamento cardíaco. Arritmias ventriculares, incluindo taquicardia ventricular não sustentada, foram relatadas em até 50% dos pacientes, com necessidade de tratamento antiarrítmico. Bloqueio AV total ou de menor grau podem ocorrer pela lavagem incompleta da solução de cardioplegia e agentes antiarrítmicos ou sua toxicidade, sendo, em geral, transitório.⁷⁰

Pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo são mais propensos a apresentarem baixo débito pós-operatório, mas também quando a proteção miocárdica é comprometida, seja por CEC prolongada que resulta em edema miocárdico, perda de fosfatos de alta energia e acúmulo de radicais livres do oxigênio; seja por contratempos técnicos cirúrgicos e IAM perioperatório. Como o fluxo sanguíneo coronariano está ausente durante o pinçamento da aorta para a revascularização, seu sucesso depende diretamente da habilidade de reduzir as necessidades de oxigênio do miocárdio a um nível insignificante.⁷⁰

Pode haver baixo débito também por tamponamento cardíaco, quando ocorre formação de coágulos no pericárdio resultando em uma compressão desigual da cavidade. Pode ocorrer formação de coágulos em torno do átrio direito, no mesmo local da canulação venosa, resultando em compressão do átrio direito, baixo retorno venoso, distensão das veias cervicais e baixas pressões de enchimento. O manejo hemodinâmico conta com o marcapasso epicárdico, administração endovenosa de fluídos, uso de fármacos vasoativos (inotrópicos, agente alfa ou vasodilatador) ou suporte mecânico circulatório (balão de contrapulsção aórtico ou outros dispositivos de assistência ventricular).⁷⁰

Complicações gastrintestinais ocorrem em até 5% dos pós-operatórios, mas são responsáveis por quase 15% de todas as mortes no PO de cirurgia cardíaca. A ocorrência de hemorragia gastrointestinal apresenta-se como a mais comum, seguida de isquemia mesentérica, pancreatite, colecistite, íleo paralítico, úlcera péptica perfurada, insuficiência hepática, doença diverticular, pseudo-obstrução do colon, obstrução do intestino delgado e insuficiência de múltiplos órgãos. As complicações são secundárias a múltiplos fatores, como hipoperfusão provocada pela vasoconstrição na CEC, resposta inflamatória sistêmica, ateroembolia ou instabilidade hemodinâmica perioperatória. Algumas medidas podem melhorar o fluxo sanguíneo esplâncnico, como hidratação venosa pré-operatória (cristaloides ou hetamido a 6%), inibidores da fosfodiesterase (milrinona), descontaminação intestinal seletiva (polimixina oral, tobramicina, anfotericina) e evitar vasopressina. Medidas relacionadas à CEC envolvem fluxos elevados, circuitos minimizados com volumes primários baixos, fluxo pulsátil, manutenção do hematócrito >25%, minimização da ateroembolia e administração pré-operatória de aspirina contribuem para reduzir a morbidade gastrointestinal. Na suspeita de complicações, uso precoce de colonoscopia, lavagem peritoneal e angiografia precoce com dilatação ou infusão de papaverina e, ocasionalmente, procedimento cirúrgico são intervenções agressivas que podem reduzir a mortalidade.⁷⁰

A ferida operatória pode cursar com deiscência não-infecciosa (classe 1 de El Oakley), infecções superficiais (classe 2A de El Oakley) e infecções externas profundas (classe 2B de El Oakley). São utilizados rotineiramente antibióticos profiláticos (cefazolina) e reforço externo com cerclagem com arame como medidas profiláticas. Fatores como hiperglicemia pós-operatória, obesidade e uso de ATI bilateral com coleta pediculada aumentam a ocorrência de complicações

relacionadas à ferida. A esquelitinização das duas ATIs reduz o risco de deiscência do esterno⁸⁵, e também o controle agressivo da glicemia para mantê-la abaixo de 110mg/dL⁷⁰.

Neuropatia periférica por lesão de nervos ulnar ou mediano, é uma complicação possível em decorrência da esternotomia, seja por fratura da primeira costela, lesão de estiramento ou de compressão do plexo braquial secundário à retração esternal, posicionamento inadequado do braço ou trauma relacionado a agulha de punção da veia jugular interna. A lesão do nervo frênico ocorre em função da lavagem pericárdica e da dissecação da ATI e causa elevação do hemidiafragma em 80% dos pacientes no primeiro mês e 22% ao final do primeiro ano. Apenas a paralisia diafragmática bilateral apresenta um curso prolongado de recuperação.⁷⁰

Alteração da sensibilidade pela safenectomia também é relatada, com resolução em até três meses, na maioria os casos. Complicações da ferida da perna são comuns, com incidência de 32%. Utilizar técnica de preparo endoscópico da veia safena reduz a morbidade da ferida cirúrgica, também a aplicação profilática de ondas de choque de baixa energia. Complicações relacionadas à monitorização invasiva da pressão arterial são raras (0,2%), porém, recomenda-se tratamento agressivo das arterites bacterianas e administração apropriada de antibióticos venosos.⁷⁰

Sintomas visuais são comuns, como diminuição da acuidade visual, visão desfocada ou escotoma, com recuperação espontânea em até seis meses, porém até 17% podem ter infarto de retina documentado. Comprometimento visual grave, com neuropatia óptica e perda visual profunda permanente, ocorre em cerca de 0,1%. Paralisia das cordas vocais ocorre em 1,1%, seja por lesão dos nervos laríngeos recorrentes, intubação traqueal, cateterização venosa central, coleta da ATI ou cardioproteção tópica fria.⁷⁰

A internação na UTI pode ser tão breve, chegando a menos de 24 horas quando técnicas de anestesia em sequência rápida são aplicadas, até três dias ou mais de internação, nos pacientes com idade avançada, escore APACHE alto ou quando são reoperados. Nesses casos, a mortalidade é mais elevada quando ocorrem complicações como insuficiência renal, respiratória ou cardíaca. A duração da internação hospitalar é variável, porém a alta hospitalar, no terceiro ao quinto dia, deve ser o objetivo para o pacientes submetido à RVM.⁷⁰

A disfunção cognitiva é muitas vezes subdiagnosticada, porém é uma ocorrência comum no curto (33 a 83%) e longo prazos (20 a 60%). Pode apresentar resolução após dias a semanas, ou permanecer como uma desordem permanente, especialmente em termos de problemas de memória. Após a cirurgia, pode ocorrer declínio com melhora precoce seguida de declínio tardio. Por outro lado, estudos comparando a evolução longitudinal da função cognitiva de pacientes cirúrgicos e clínicos com DAC avançada não apresentaram diferença em três meses ou um ano. A disfunção cognitiva é expressa clinicamente como redução da memória, concentração, compreensão da linguagem e integração social, sendo mais frequente nos idosos, indivíduos com baixo nível educacional, suporte social limitado, diabetes e doença aterosclerótica não coronariana grave. Intervenções terapêuticas neuroprotetoras são limitadas e não comprovaram benefício.⁷⁰

O AVC é uma complicação que acarreta grande morbidade, necessidade de reabilitação especializada e maior risco de morte quando os pacientes recebem alta. Pode ocorrer em até duas semanas após a cirurgia, com incidência de até 5%. Ocorre em pacientes com mais doença cerebrovascular preexistente (idosos, tabagistas e diabéticos), podendo ser causadas por microêmbolos de ar, agregados de células sanguíneas, cálcio ou ateroma aórtico associado à bomba do oxigenador, embolia gasosa durante a canulação da aorta, ateroembolia da aorta descendente ou coágulos do ventrículo esquerdo. A cirurgia sem CEC reduz a incidência de AVC precoce, porém o risco de AVC tardio não é diferente⁸⁶. As intervenções cerebrovasculares profiláticas, com uso seletivo da revascularização sem CEC e sem manuseio da aorta, podem reduzir a macroembolização, como também, a inundação do campo com dióxido de carbono reduz a embolia gasosa, diminuindo a incidência de AVC perioperatório. Resultados superiores podem ser alcançados com o uso de filtros intra-aórticos para capturar partículas, filtração arterial, filtração do reservatório, filtração da bomba do oxigenador, expelir o ar da aorta, canulação femoral, cardioplegia retrógrada através do seio coronariano, uso dos enxertos da ATI bilateralmente e inserção de anastomoses proximais na artéria carótida ou inominada são precauções que também podem reduzir a microembolia.⁷⁰

A encefalopatia, ou lesão cerebral difusa, ocorre em 8 a 32% dos pacientes, com manifestações que podem variar entre o coma, confusão, agitação e agressividade. Está também relacionada à elevada mortalidade, hospitalização prolongada, convalescença adicional com necessidade de assistência na moradia. É

importante lembrar que a depressão é comum após a cirurgia, principalmente, nos pacientes que já apresentam sintomas depressivos na fase pré-operatória. A depressão pré-cirúrgica deve ser tratada, porém trata-se de um fator de risco independente de mortalidade pós-operatória.⁷⁰

Tratamento medicamentoso pós-RVM

Uso de aspirina iniciada até cinco dias antes da cirurgia está associada a menor risco de morte hospitalar, sem aumento no risco de reoperação por hemorragia ou necessidade de transfusão, porém o mesmo não vale para o Clopidogrel. O Clopidogrel utilizado em até cinco dias antes da cirurgia aumenta a mortalidade e a morbidade precoces, e o risco de morte aumenta quando o fármaco é administrado em até 48 horas antes da cirurgia⁸⁷. Por outro lado, o Clopidogrel mais aspirina ou clopidogrel sozinho podem manter uma alta patenteabilidade dos enxertos na fase pós-operatória precoce⁸⁸. As estatinas também reduzem eventos pós-operatórios em pacientes submetidos à RVM⁸⁹, reduzem parâmetros bioquímicos da resposta inflamatória sistêmica e dano miocárdico, com melhora da sobrevida em longo prazo⁹⁰, porém, ainda não está estabelecido o benefício da estatina no perioperatório⁹¹. Os bloqueadores dos canais de cálcio utilizados no pré-operatório associam-se com uma taxa de mortalidade reduzida após a cirurgia cardíaca, incluindo a RVM⁹², porém o uso no pós-operatório, com objetivo de prevenir vasoespasmos, não modificou a patência tardia dos enxertos arteriais⁹³.

O tratamento clínico otimizado deve ser mantido na alta hospitalar (**Quadro 11**). Recomenda-se, na alta hospitalar, incluir aspirina na prescrição, além de um segundo antiplaquetário, se intervenção percutânea concomitante ou evento agudo recente (por exemplo, Clopidogrel). Demais prescrições como estatina, analgésico oral, laxantes, betabloqueadores e antiarrítmicos, serão realizadas conforme avaliação individual de risco.

Avaliação do risco cirúrgico

Para o cálculo do risco pré-operatório, tradicionalmente, são utilizadas três medidas de mortalidade para estimar os resultados perioperatórios: a mortalidade hospitalar, a de trinta dias e a do procedimento (hospitalar ou trinta dias). Diversos

modelos de risco são utilizados, porém, o cálculo do risco pré-operatório permanece uma arte imperfeita.⁷⁰ O EuroSCORE é o estudo mais abrangente realizado com o objetivo de identificar os preditores de mortalidade precoce em pacientes candidatos a cirurgia cardíaca.²¹ A partir da observação de características pré-operatórias de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, foram identificados fatores preditores independentes de morte em 30 dias, o que serviu como base para construção de um escore de risco que é o mais utilizado em todo mundo, inclusive no Brasil.

O EuroSCORE tem mostrado bom poder de discriminação para predizer a mortalidade de trinta dias nos pacientes que se submetem à revascularização cirúrgica, mesmo quando aplicado na população norte americana²⁰. Esse escore considera que pacientes mais idosos, mulheres, com doença aterosclerótica avançada, múltiplas comorbidades, como DPOC e insuficiência renal; endocardite refratária ao antibiótico e estado pré-operatório crítico (necessidade de droga vasoativa, inotrópico ou ventilação mecânica antes da cirurgia), são de maior risco cirúrgico. Por outro lado, pacientes sem nenhum desses fatores possivelmente terão menos complicações e, assim, mais chances de se beneficiarem do procedimento. Também, fatores cardíacos que levem à intervenção na fase aguda ou em estado crítico, geralmente, são justificados por instabilidade clínica refratária, ou dependência de suporte inotrópico, com maior risco de morte precoce. A RVM isolada é considerada a cirurgia cardíaca de menor risco, quando comparada a outros procedimentos, como cirurgia da aorta ou quando é necessário correção de complicações pós-IAM. O escore considera baixo risco até 2 pontos, risco médio entre 3 e 5 pontos e alto risco com 6 ou mais pontos, com mortalidade em 30 dias estimada de 0,8%, 3,0% e 11,2%, respectivamente.²¹

Apesar do EuroSCORE ter correlação com a mortalidade operatória, estudos retrospectivos prévios demonstraram que ele é inadequado na avaliação pré-operatória de pacientes submetidos a à cirurgia cardíaca no Brasil²³, em geral subestimando o risco²³. Sabe-se que problemas socioeconômicos interferem na saúde da população, que sem acesso à educação, tem dificuldade em compreender o uso das medicações e em adotar hábitos de vida saudáveis, o que resulta em pacientes com doença arterial coronariana avançada, inúmeras comorbidades e complicações quando conseguem ter acesso ao serviço especializado.

Os pacientes que mais têm benefício com a intervenção são aqueles com disfunção ventricular, com grande área de miocárdio em risco, seja por isquemia documentada ou coronariopatia grave e pacientes com sintomas refratários ao tratamento clínico. Por outro lado, sabemos que pacientes com múltiplas comorbidades têm maior risco de evoluir para complicações e morte perioperatória. Porém, são esses mesmos pacientes que vão necessitar de intervenção. As condições clínicas dos pacientes atendidos em hospitais terciários do SUS não encontram representatividade nos grandes estudos clínicos e as condições dos nossos pacientes “eletivos” são diferentes das condições dos pacientes em países de alta renda. Faltam estudos que apontem em nossa população quais são os fatores preditores de morte no pós-operatório, a fim de selecionarmos, adequadamente, os pacientes que terão benefício com a RVM. Este é o nosso desafio.

OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo é analisar parâmetros perioperatórios de pacientes submetidos à RVM para determinar fatores preditores de morte em 30 dias e em longo prazo.

O objetivo secundário é estimar o valor da adição de novos preditores na estimativa do risco operatório obtida pelo EuroSCORE.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional longitudinal com avaliação prospectiva da sobrevida de 520 pacientes consecutivos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio entre 2007 e 2013 no Hospital de Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP). Trata-se de um hospital universitário que presta serviço terciário e quaternário de alta complexidade ao Sistema Único de Saúde do estado de São Paulo, recebendo pacientes encaminhados pelo Departamento Regional de Saúde VII (DRS-VII), abrangendo pelo menos 42 municípios.

Ressalta-se que Comitê de Ética em Pesquisa aprovou o presente estudo (CAAE No 0828.0.146.000-10). Não foram incluídos pacientes vulneráveis, a identidade e as informações foram mantidas em sigilo. A participação no presente estudo não determinou nenhum tipo de intervenção ao paciente.

Os pacientes foram selecionados pelo procedimento cirúrgico (revascularização do miocárdio), sendo excluídos pacientes submetidos a procedimentos concomitantes, como troca valvar ou reconstrução do ventrículo esquerdo, a fim de reduzir a heterogeneidade. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do estudo e a **Tabela 1** o número total de cirurgias com revascularização do miocárdio realizadas neste período. A indicação de revascularização cirúrgica seguiu critérios clínicos estabelecidos nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹¹⁻¹³, conforme **Quadro 2**. O tempo de recrutamento foi determinado para permitir acompanhamento mínimo de um ano, por isso em 2015 foi realizado contato telefônico para avaliar a sobrevida.

A coleta de dados foi realizada por dois cardiologistas treinados (APBLL e STKM), através de revisão de prontuários (n=392) ou durante a internação hospitalar (n=128). As informações pré-operatórias (idade, sexo, peso e altura) foram coletadas conforme informado no registro intraoperatório. A etnia consta no registro hospitalar e é autodeclarada. Antecedentes pessoais, comorbidades, sintomas e medicações em uso foram registrados durante consulta pré-operatória ou evolução médica da internação hospitalar. Neste último caso, foram consideradas as medicações em uso até 24 horas antes da cirurgia. Pacientes sem relato de sintomas, no prontuário, foram considerados assintomáticos. Quando a cirurgia de revascularização é realizada na mesma internação por síndrome coronariana aguda, os pacientes são classificados como angina classe IV CCS. Os critérios diagnósticos e intervalos de normalidade utilizados são aqueles consagrados na prática clínica e são descritos no **Quadro 3**.

O ecocardiograma pré-operatório foi realizado, principalmente, na rotina do nosso serviço, por cardiologistas em treinamento supervisionados por cardiologistas com título de especialista em ecocardiografia. Foram 344 ecocardiogramas realizados antes da cirurgia e 176 realizados após a cirurgia. A mediana do tempo entre a realização do ecocardiograma e a cirurgia foi de menos 7 dias (p25=-68 dias; p75=+19 dias). O diâmetro do átrio esquerdo é a única medida disponível dessa câmara cardíaca, no presente estudo, sendo considerada a classificação qualitativa

de dilatação quando acima de 40mm, medido pelo modo-M na janela paraesternal. Atualmente, a medida válida para o átrio esquerdo é o volume pelo método de *Simpson*⁹⁴. A massa do ventrículo esquerdo foi calculada pela fórmula do cubo, com diagnóstico de hipertrofia do ventrículo esquerdo quando a massa excede 95g/m² em mulheres ou 115g/m² em homens⁹⁴. A fração de ejeção foi calculada pelo método de *Teicholz*, porém foi considerada aquela obtida pelo método de *Simpson* na presença de disfunção segmentar do ventrículo esquerdo.

A angiografia coronariana foi analisada por cardiologistas hemodinamicistas experientes, sendo realizada no último ano antes da cirurgia. Foram consideradas lesões significativas obstruções de artérias epicárdicas acima de 70%. A lesão de tronco da coronária esquerda não foi considerada como uma categoria à parte, tendo sido classificada como lesão de ADA e ACX. Não estava disponível, na rotina, a medida do reserva de fluxo fracionada (RFF).

O eletrocardiograma (ECG) foi realizado durante a internação hospitalar, antes da realização da cirurgia. O traçado com 12 derivações foi analisado, manualmente, por cardiologistas treinados utilizando-se régua padronizada para análise do eletrocardiograma ou paquímetro. A análise do ECG incluiu ritmo e índices da onda P: duração, amplitude e dispersão. A dispersão da onda P foi calculada pela diferença entre o maior tempo de duração da onda P e o menor tempo (em milissegundos), em qualquer das 12 derivações. A duração e a amplitude da onda P foram medidas na derivação DII, que é a melhor para avaliar sobrecarga atrial, uma vez que a derivação DII tem orientação paralela ao vetor de despolarização dos átrios. O V1 também fornece parâmetros importantes da onda P para avaliação da sobrecarga atrial, porém não foi avaliado no presente estudo.

Os exames laboratoriais foram coletados antes da cirurgia e processados pelo Laboratório de Patologia Clínica no HC-UNICAMP, com reconhecidos processos de controle de qualidade e métodos de análise. A rotina pré-operatória incluiu hemograma (contagem automática de células), ureia (metodologia cinética-UV), creatinina (método *Jaffé* com compensação, teste cinético colorimétrico) e eletrólitos (eletrodo íon-seletivo). A taxa de filtração glomerular foi estimada com a fórmula MDRD⁹⁵. Outros parâmetros laboratoriais, tais como perfil lipídico (método analisador automático), glicemia (método enzimático colorimétrico), HBA1C (método HPLC), TSH (método fluorimetria por tempo resolvido) e contagem diferencial de

leucócitos (método direto) foram invalidados por apresentarem taxa de dados faltantes acima de 10%, sendo apresentados apenas os dados descritivos.

O preparo pré-operatório para cirurgia cardíaca incluiu Vitamina E, Alopurinol, Acetilcisteína oral e hidratação venosa com solução de cloreto de sódio 0,9%, exceto quando contraindicado. Os antiagregantes (AAS, inibidores seletivos da ADP, inibidores do receptor P2Y₁₂, etc.) são suspensos cinco dias antes da cirurgia programada, enquanto o inibidor da glicoproteína IIb/IIIa é suspenso seis horas antes da cirurgia programada. Inibidor da ECA ou BRA, espironolactona, diuréticos, betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio são suspensos 24 horas antes da cirurgia quando a condição clínica o permite.

O número e tipo de enxertos a serem realizados são definidos pela equipe da cirurgia cardíaca. Em nosso serviço, observou-se que todos os pacientes receberam uma dose de corticosteroide na indução anestésica. A cirurgia de revascularização do miocárdio foi realizada com incisão torácica longitudinal mediana, toracotomia e abertura do pericárdio em T invertido. Foi efetuado descolamento da artéria torácica interna concomitante à dissecação da veia safena magna (preferencialmente à direita). A seguir, iniciou-se a preparação para circulação extracorpórea (CEC) com heparinização sistêmica, confecção de bolsas em aorta ascendente, raiz da aorta e apêndice do átrio direito. A cânula arterial de cardioplegia foi posicionada na aorta ascendente e raiz da aorta; enquanto o átrio direito recebeu cânula venosa de duplo estágio. A partir da drenagem do sangue venoso iniciou-se o fluxo pela CEC, sendo que, em nosso serviço, foi utilizada, rotineiramente, a bomba de rolete e circuitos não-heparinizados. A O uso da bomba centrífuga não ocorreu nos pacientes, no presente estudo, enquanto o oxigenador de membranas foi utilizado, rotineiramente nesses pacientes.

Como o início da CEC a ventilação mecânica foi interrompida. Iniciou-se a proteção miocárdica a partir da cânula de cardioplegia e pinçamento da aorta, com infusão da solução cardioplégica anterógrada com hipotermia moderada (28°C). A solução do prime foi de sangue reconstituído (concentrado de hemácias e plasma fresco congelado), sem observação quanto ao tempo de estocagem, nem de diferentes doadores dos componentes. Apenas recentemente foi adotada a prática de utilizar sangue com menos de 4 dias em estoque, utilizar componentes do mesmo doador, e crio-precipitado, o que não atingiu os pacientes incluídos no presente estudo.

Foram realizadas anastomoses distais término-laterais da veia safena magna com a coronária e da artéria torácica interna esquerda com a artéria coronária descendente anterior, sempre que possível. Em seguida, foi interrompido o pinçamento completo da aorta, sendo mantido pinçamento seletivo para anastomose proximal dos enxertos venosos ou arteriais com a aorta ascendente.

Após realização dos enxertos preparou-se a saída da CEC, com reversão da cardioplegia, início da ventilação pulmonar, verificação da estabilidade hemodinâmica, restrição da drenagem venosa, redução do fluxo da bomba e saída progressiva da CEC. Realizou-se a decanulação, reversão da heparina com protamina e revisão da hemostasia. Foram posicionados drenos no pericárdio e mediastino e fios de marcapasso epicárdico no ventrículo direito. Procedeu-se à síntese por planos e, finalmente, curativo oclusivo. O “tempo de CEC” representa o tempo total, o “tempo de pinçamento” conta do início da CEC até liberação parcial do pinçamento da aorta e o “tempo de isquemia” é o tempo de cardioplegia.

Após a cirurgia o paciente foi encaminhado à UTI pós-operatória onde realizou-se o desmame ventilatório e de drogas vasoativas. O “tempo de cirurgia” iniciou-se no momento da entrada do paciente na sala cirúrgica prolongando-se até a saída do paciente; o “tempo de intubação” foi contado a partir do início da ficha da anestesia até a extubação do paciente na UTI; o “balanço hídrico” refere-se ao da cirurgia, o qual consta na ficha anestésica. Os drenos foram retirados a partir do segundo dia pós-operatório, sendo o “sangramento total” a soma do sangramento estimado durante a cirurgia com o débito total dos drenos até sua retirada. O “tempo de UTI” é o tempo que o paciente permaneceu na UTI, mesmo que clinicamente tivesse condições de alta para enfermaria.

O desfecho primário foi morte em longo prazo por todas as causas e o desfecho secundário foi morte intra-hospitalar ou em 30 dias após a alta. A análise prospectiva da sobrevida foi realizada posteriormente à coleta de dados do perioperatório, por meio de contato telefônico, registro eletrônico de óbitos do hospital ou registro de comparecimento em consulta ambulatorial. Todos os pacientes foram considerados como casos completos, porém os pacientes que perderam seguimento antes de um ano após a cirurgia foram censurados no último registro de comparecimento ao serviço. Analisamos também outros desfechos ou complicações perioperatórias, tais como fibrilação atrial aguda e recorrente, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, necessidade de reoperação, uso

de balão intra-aórtico, ventilação mecânica prolongada (>48 horas) e internação prolongada em UTI (>6 dias). Avaliamos também exames laboratoriais no 3º dia pós-operatório (PO3) e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (elevação acima de 1,5 vezes a creatinina basal).

Análise estatística

Foram utilizadas as recomendações para publicação de estudos observacionais.⁹⁶ Os dados descritivos são apresentados como mediana e intervalo interquartil (p25-p75) para as variáveis contínuas; ou frequência e porcentagem para as variáveis categóricas. As variáveis contínuas não apresentaram distribuição normal de acordo com o teste *Shapiro-Wilk*, portanto optamos por aplicar testes não-paramétricos. Foi utilizado o teste *Mann-Whitney* e o teste Chi-quadrado para comparação não ajustada entre os grupos de desfecho clínico. O teste exato de Fisher foi utilizado quando a tabela de contingência incluía valor menor que 5; enquanto a regressão logística multinomial foi aplicada quando a variável independente tinha múltiplas categorias. O método *Log rank* comparou as curvas de sobrevida não ajustada de *Kaplan-Meier* entre diferentes grupos clínicos.

Aplicamos o modelo de regressão de Cox para identificar variáveis preditoras de morte em longo prazo, com análise univariada para pré-seleção de variáveis. Foi utilizado o modo *Stepwise* para construção de um modelo multivariado incluindo o número de pontos pelo *EuroSCORE*. O desfecho secundário (morte em 30 dias e intra-hospitalar) foi analisado como variável dependente na regressão logística multivariada, cuja equação resulta na probabilidade de morte, a qual foi comparada com os óbitos ocorridos e o risco predito pelo *EuroSCORE*. A análise da multicolinearidade considerou a matriz de correlações com os coeficientes de *Pearson*. Utilizamos o modo *Stepwise* para selecionar o melhor modelo de regressão.

Foi considerado o nível de significância (alfa) ou valor de $p < 0,05$. Foram incluídas na análise as variáveis com taxa de dados faltantes menor que 10%, sendo imputadas aos dados faltantes a mediana para as variáveis contínuas e a última observação para as variáveis categóricas (*last observation carried forward, LOCF*). Utilizamos o SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 21.0 (IBM Corp,

Armonk, NY) e o STATA versão 14.0 (*StataCorp, College Station, TX*) na análise dos dados.

RESULTADOS

Descritivos

Entre 2007 e 2013, foram realizadas 828 cirurgias com revascularização, dentre as quais foram 676 cirurgias de revascularização do miocárdio com CEC e sem outros procedimentos concomitantes (Tabela 1). Foram perdidos 156 pacientes, sendo incluídos 77% (520) dos pacientes elegíveis (**Figura 1**). Foram 50,4%(262) das cirurgias consideradas urgentes, incluindo aquelas realizadas menos de 30 dias após IAM (n=193), pacientes com angina CCS classe IV (n=104) ou insuficiência cardíaca classe IV NYHA (n=2).

Dos pacientes incluídos, 32% eram procedentes de Campinas, 13% de Hortolândia e 10% de Sumaré. Foram atendidos pacientes de 54 cidades, incluindo o estado de São Paulo, Minas Gerais (4 pacientes) e Rio de Janeiro (1 paciente), conforme descrito na Tabela 2. Das cidades atendidas, 84% são da Região Metropolitana de Campinas, 2,5% da Regional de Saúde (DRS7) e 2,5% de municípios fora da DRS7. A mediana de idade foi de 61 anos, sendo 8% acima de 75 anos, 6% tinham AVC prévio, 4% já tinham realizado RVM, 72% sexo masculino, 42% diabéticos e 5% com fração de ejeção <30%.

Os sintomas, medicações em uso, ecocardiograma, coronariografia, laboratório pré-operatório e eletrocardiograma são apresentados na Tabela 3, assim como as características por grupo de desfecho clínico (vivo vs óbito) e o valor p da comparação entre grupos. O perfil lipídico, glicêmico e dosagem de TSH são apresentados separadamente na Tabela 4, uma vez que a taxa de dados faltantes não permitiu que fossem incluídos nas análises estatísticas. A mediana da duração da onda P pelo ECG foi de 96ms (intervalo interquartil 80 a 110ms), sendo em 138 pacientes a duração da onda P maior que 110ms.

Foram 60% das cirurgias com 3 enxertos arteriais e venosos e em 97% foi utilizada a artéria torácica interna (mamária). Não houve diferença significativa entre

o tipo de enxerto e nem no número de enxertos na ocorrência de óbito hospitalar ou em 30 dias. Da mesma forma, não houve diferença entre as diversas equipes cirúrgicas, nem entre os anos em que a cirurgia foi realizada (Tabela 6). A duração mediana da cirurgia, que considera o tempo do paciente dentro da sala cirúrgica, foi de 240 minutos, com tempo de circulação extracorpórea (CEC) de 72 minutos. No pós-operatório imediato, 73% foram recebidos na UTI com dopamina e 52% com nitroprussiato. Foram 6,2% recebidos com balão intra-aórtico e 13% com noradrenalina. A complicação mais frequente foi fibrilação atrial aguda (10%), seguida de insuficiência renal aguda (4,8%). (Tabela 7)

Comparamos as características clínicas entre grupos de desfecho secundário (Tabela 10), cirurgia e pós-operatório imediato (Tabela 12). A mortalidade precoce foi significativamente maior nos afro-brasileiros (15,5%), asiáticos (50%), diabéticos (12,8%), com IAM há menos de 90 dias (12%), com fibrilação atrial prévia (22%), ou outras arritmias (35%), com DPOC (23%), com hipertrofia do ventrículo esquerdo (12%), insuficiência mitral (12%) e estenose mitral (40%).

Desfechos: morte precoce e em longo prazo

O período de seguimento mediano foi de 1025 dias (2,8 anos) e máximo de 2816 dias (7,7 anos). Apenas 10 pacientes perderam seguimento antes de 1 ano após a cirurgia, tendo sua observação censurada no último registro de comparecimento ao serviço. Ao final do período, 183 pacientes morreram (35%), sendo 30 (5,8%) antes da alta hospitalar, 17 (3,3%) antes de 30 dias após a alta e 59 (11,35%) entre 31 dias e 1 ano. A mortalidade precoce foi de 9%(47) e considerou morte hospitalar ou em 30 dias (Tabela 8).

Preditores independentes de morte em longo prazo

Em nossa população, o antecedente de fibrilação atrial, hipertrofia do ventrículo esquerdo e a ureia acima de 50mg/dL, foram fortes preditores independentes de morte em longo prazo, uma vez que foram selecionados como o melhor modelo na regressão de Cox multivariada no modo *Forward Stepwise*, porém a hipertrofia do ventrículo esquerdo perde significância quando o modelo com três variáveis é ajustado (modo de entrada, incluindo idade, sexo e diabetes). Ureia

$\geq 50\text{mg/dL}$ confere risco de 1,44 (IC95% 1,437-1,973, valor $p=0,025$) de morte em longo prazo, ajustado para idade, sexo e diabetes.

A fibrilação atrial (FA) aparece como importante preditora de morte em longo prazo, tanto como evento prévio de FA (HR 2,068; IC 95% 1,105-3,870; valor $p=0,023$), quanto FA aguda no pós-operatório (PO) (HR 1,954; IC95% 1,286-2,970; valor $p=0,002$) e FA recorrente no PO (HR 2,645; IC 95% 1,554-4,504; valor $p<0,001$), ajustados para idade, sexo e diabetes. Pacientes que apresentam FA no pós-operatório têm sobrevida não ajustada significativamente menor, sendo essa diferença ainda mais importante nos pacientes do FA aguda recorrente no PO (**Figura 2**).

A hipertrofia do ventrículo esquerdo foi avaliada pelo ecocardiograma e foi importante preditora de morte em longo prazo (HR 1,405; IC95% 1,031-1,914; valor $p=0,031$), ajustado para idade, sexo e diabetes; com curva de sobrevida não ajustada significativamente menor (**Figura 2**). Hipertensão pulmonar medida pelo ecocardiograma (PSAP $>55\text{mmHg}$) também aumenta o risco relativo de morte em longo prazo (HR 2,653; IC95% 1,168-6,025; valor $p=0,02$), porém apenas 8 pacientes apresentavam essa característica em nossa amostra. Fração de ejeção $<30\%$ e demais parâmetros ecocardiográficos não atingiram significância.

Dos parâmetros eletrocardiográficos avaliados, a duração da onda P foi também preditora independente de morte em longo prazo, ajustado para idade, sexo e diabetes. A duração da onda P maior que 110ms confere um risco relativo de 1,40 (IC 95% 1,023-1,91, valor $p=0,036$) de morte em longo prazo; superior ao risco de ser diabético (HR 1,35, IC 95% 1,009-1,803, valor $p=0,043$), mantendo no mesmo modelo idade e sexo como variáveis de ajuste. Pacientes com duração da onda P $>110\text{ms}$ apresentaram curva de sobrevida significativamente menor (**Figura 2**). A duração da onda P foi explorada como variável independente preditora de morte em longo prazo no artigo submetido à publicação (Anexo 2).

A descendência asiática foi preditora independente de morte em longo prazo em nossa população (HR 4,644, IC95% 1,893-11,395, valor $p=0,001$), porém essa população está sub-representada em nossa amostra (6 pacientes). Por outro lado, a presença de angina do peito foi um fator protetor (HR 0,683, IC95% 0,504-0,925, valor $p=0,014$).

Nenhuma variável relacionada com a cirurgia foi preditora de morte em longo prazo. Conforme esperado, o uso de balão intra-aórtico no PO foi preditor de morte em longo prazo (HR1,803; IC95% 1,074-3,028; valor $p=0,026$), assim como as complicações pós-operatórias, como fibrilação aguda no PO (HR1,954, IC95% 1,286-2,970, valor $p=0,002$), necessidade de re-operação (HR8,493, IC95% 3,699-19,499, valor $p<0,001$) e infarto agudo do miocárdio no PO (HR2,983, IC95% 1,461-6,09, valor $p=0,003$). As variáveis preditoras de morte em longo prazo ajustadas para idade, sexo e diabetes são apresentadas na **Tabela 9**.

Analizamos a curva de Kaplan-Meier quando a variável de agrupamento correspondia a pelo menos 100 observações, demonstrando sobrevida não-ajustada significativamente menor dos pacientes diabéticos (Log Rank valor $P=0,034$), sem angina do peito (Log Rank valor $P=0,021$), com hipertrofia do ventrículo esquerdo (Log Rank valor $P=0,009$), uréia $\geq 50\text{mg/dL}$ (Log Rank valor $P=0,007$) e com duração da onda $P \geq 110\text{ms}$ (Log Rank valor $P=0,024$). (**Figura 2**)

Preditores independentes de morte hospitalar ou até 30 dias após a alta

Utilizamos a regressão logística com variável dependente “morte hospitalar ou até 30 dias após a alta” para avaliar preditores independentes, mantendo as variáveis idade, sexo feminino e diabetes melito no mesmo modelo multivariado (modo entrada). As variáveis que mantiveram significância dentro do modelo de regressão logística multivariado são apresentados na **Tabela 13**. Idade, sexo feminino, descendência asiática, diabetes melito, antecedente de arritmia e DPOC foram características clínicas relacionadas à maior probabilidade de ocorrência do desfecho secundário, enquanto nos caucasianos essa probabilidade foi menor. O uso de sinvastatina 40mg está relacionado com maior probabilidade de morte precoce, enquanto suspender medicações que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidor da ECA, BRA ou espironolactona) pelo menos 48h antes da cirurgia, esteve relacionado com menor probabilidade do desfecho secundário. Presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo e insuficiência mitral aumentaram a probabilidade de morte, enquanto o nível de potássio sérico apresentou relação negativa.

Em seguida, esses preditores foram selecionados para compor um modelo multivariado para predição da probabilidade de ocorrer o desfecho secundário,

sendo utilizado o modo condicional (*forward stepwise*), para selecionar o melhor modelo multivariado (entrada no modelo com valor $P < 0,05$, ponto de corte para ocorrer o desfecho secundário=0,10). O modelo selecionou 8 variáveis no modelo (idade, sexo feminino, caucasiano, arritmia prévia, DPOC, uso de Sinvastatina 40mg, suspensão de iECA, BRA ou espironolactona e hipertrofia do ventrículo esquerdo). Limitamos a construção do modelo a 4 variáveis, utilizando o pressuposto de 1 variável para cada 10 eventos observados, selecionando idade, DPOC, hipertrofia do ventrículo esquerdo e diabetes para o modelo, sendo apresentado na **Tabela 14**.

O modelo multivariado com 4 preditores pré-operatórios estima probabilidade de ocorrer o desfecho secundário com mediana de 5,99% ($p_{25}=2,72\%$ e $p_{75}=12,06\%$), média de 9,0%, o que corresponde exatamente aos desfechos secundários observados (47 óbitos dentre 520 pacientes). Considerando o ponto de corte para o desfecho secundário 0,10, o modelo classifica corretamente 71% dos casos (**Tabela 15**), com curva ROC da probabilidade predita (**Figura 3**) com bom poder discriminatório (AUC 0,771; EP 0,035; IC 95% 0,702-0,841; valor $P < 0,001$).

Utilizando as variáveis do pós-operatório, o modo condicional (*forward stepwise*) seleciona 4 variáveis independentes preditoras de morte hospitalar e em 30 dias (infarto agudo do miocárdio no PO, ureia sérica no PO3, fibrilação atrial aguda no PO e necessidade de reoperação). Foi construído um novo modelo multivariado limitado a 4 variáveis, incluindo idade, ureia sérica no PO3, fibrilação atrial aguda no PO e infarto agudo do miocárdio no PO (Tabela 16). Este segundo modelo classifica corretamente 73,7% dos casos (Tabela 17) e apresenta probabilidade mediana do desfecho secundário de 5,75% ($p_{25}=2,81\%$ e $p_{75}=10,99\%$), com a mesma média (9,0%) do modelo anterior. A curva ROC com a probabilidade predita de ocorrência do desfecho secundário é significativa e apresenta AUC=0,762, valor $p < 0,001$ (**Figura 4**).

A fibrilação atrial aguda no PO ocorreu em 52 pacientes (10%), sendo recorrente em 25 pacientes (4,8%), sendo ambas relacionadas a maior probabilidade de morte precoce (Exp β 3,215; IC95% 1,435-7,207; valor $p=0,005$; e Exp β 5,089; IC95% 1,89-13,66; valor $p=0,001$; respectivamente).

Medicações e Manejo Perioperatório

Com relação ao tratamento clínico, 81% estavam em uso de inibidor do SRAA (iECA, BRA ou espironolactona), 83% em uso de betabloqueador e 96% utilizavam estatina. Todos os pacientes estavam em uso de aspirina, que foi suspensa pelo menos cinco dias antes da cirurgia. Não foi realizada cirurgia em vigência de antiagregante plaquetário, porém não está discriminado no banco de dados o número de pacientes em uso de um segundo antiagregante antes da cirurgia.

Comparamos as medicações em uso e conduta no perioperatório, conforme desfecho primário (**Tabela 5**) e secundário (**Tabela 11**). Pacientes em uso de diuréticos no pré-operatório tiveram maior mortalidade precoce e tardia (13% e 47%, respectivamente). Por outro lado, pacientes que suspenderam iECA/BRA/Espironolactona pelo menos 48 horas antes da cirurgia tiveram menor mortalidade precoce e tardia (6% e 29%, respectivamente). Observamos também que o uso de sinvastatina 40mg esteve associado à maior mortalidade precoce (11%), porém o mesmo não ocorre com outras estatinas (6,8%). Pacientes em uso de antiarrítmicos e que suspenderam essas medicações pelo menos 48h antes da cirurgia tiveram menor mortalidade tardia (26,7%).

No presente estudo, 219 pacientes suspenderam iECA/BRA/espironolactona, 204 não suspenderam e 97 não utilizavam. Pacientes que suspenderam bloqueadores do SRAA tiveram menor probabilidade de morte precoce (Exp β 0,483; IC95% 0,242-0,962; valor $p=0,039$), menor risco de morte em longo prazo (HR0,721; IC95%0,531-0,980; valor $p=0,036$) e também maior sobrevida em longo prazo (Figura 2).

Em nosso estudo, 333 pacientes (64%) estavam em uso de Sinvastatina 40mg. O uso dessa estatina aumentou a probabilidade de morte precoce (Exp β 2,435; IC95% 1,146-5,177; valor $p=0,021$), porém o uso de outras estatinas não. Suspender a sinvastatina também não influenciou a mortalidade precoce.

“Antiarrítmicos” agrupou em uma única categoria todos aqueles classificados por Vaughan-Williams, incluindo beta-bloqueadores (propranolol, atenolol, carvedilol, metoprolol, bisoprolol), bloqueadores dos canais de potássio (amiodarona), bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino, verapamil, diltiazem) e digitálicos (digoxina). Nenhum paciente utilizava bloqueadores dos canais de sódio.

Utilizar antiarrítmicos (betabloqueador, bloqueador do cálcio, digitálico ou amiodarona esteve relacionado com maior risco de morte em longo prazo (HR 1,733, IC 95% 1,020-2,945, valor $p=0,042$). Complementarmente, não utilizar nenhum dos medicamentos anteriores configura-se como um fator protetor (HR 0,577, IC95% 0,340-0,981, valor $p=0,042$).

EuroSCORE

O EuroSCORE classificou 40% dos pacientes como baixo risco, 27% risco intermediário e 33% alto risco. A mortalidade em 30 dias predita pelo EuroSCORE subestimou a mortalidade em nossa população. Apesar da variável categórica “EuroSCORE ≥ 6 pontos” ter sido preditora de morte em longo prazo e ter se observado relação de aumento da mortalidade quanto maior o EuroSCORE, as curvas de Kaplan-Meier não atingem significância estatística, nem quando avaliamos cada categoria de pontos (Log-Rank, valor $p=0,069$), nem quando consideramos as três categorias, baixo, médio ou alto risco (Log-Rank, valor $p=0,629$). A média da mortalidade predita pelo EuroSCORE foi de $5,06\% \pm 4,51$, enquanto a mortalidade observada foi de $8,84\% \pm 7,50$, sendo a diferença entre a mortalidade observada e a predita significativamente diferentes (correlação=0,459, valor $p<0,0001$). A comparação da mortalidade por grupo de pontuação pelo EuroSCORE é mostrada pela **Figura 5**.

O EuroSCORE ≥ 6 pontos identificou pacientes com maior probabilidade de morte em 30 dias ($\beta=2,001$, IC95% 1,050-3,509, valor $p=0,034$), mas também foi preditor de morte em longo prazo (RR1,919, IC95% 1,050-3,509, valor $p=0,034$). Dentre os preditores de morte em longo prazo, o diabetes melito, a hipertensão pulmonar e a insuficiência renal são parâmetros já incluídos no EuroSCORE, porém constatamos que valores mais baixos de creatinina (acima de 1,7mg/dL) já foram preditores independentes de morte em longo prazo (HR1,850, IC95% 1,039-3,292, valor $p=0,037$), em comparação àquele considerado pelo EuroSCORE (creatinina acima de 2,26mg/dL). Por outro lado, fibrilação atrial prévia, hipertrofia do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma, ureia ≥ 50 mg/dL e duração da onda P ≥ 110 ms são também preditores de morte em longo prazo que não são incluídos no EuroSCORE.

Quando a duração da onda P é adicionada como variável contínua ao EuroSCORE, observamos melhor desempenho na predição de morte em longo prazo, tanto pelo *Net Reclassification Improvement* (NRI valor estimado=0,08, EP=0,039, valor p=0,037), quanto pelo *Integrated Diagnostic Improvement* (IDI valor estimado=0,01, EP=0,004, valor p=0,016), o que sugere que a duração da onda P poderia ser um parâmetro a ser considerado na avaliação pré-operatória desses paciente (**Tabela 18**).

DISCUSSÃO

Nossos pacientes foram selecionados de acordo com o procedimento cirúrgico, a fim de minimizar o viés de seleção e permitir a formação de uma amostra representativa do nosso serviço. O HC-UNICAMP atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde, com predomínio de pacientes de baixo nível socioeconômico, o que compromete a generalização dos nossos dados. Por outro lado, isso reforça a importância do nosso estudo na validação de dados da literatura no contexto do nosso serviço.

Ancona e colaboradores⁹⁷ chamam a atenção para as desigualdades socioeconômicas, tanto no acesso à cirurgia de revascularização do miocárdio, quanto para a evolução pós-operatória. O estudo acompanhou 1875 pacientes submetidos à RVM entre 1996 e 1997 e evidenciou maior gravidade clínica nos pacientes com mais baixo nível socioeconômico, maior proporção de diabéticos, e maior risco de morte em 30 dias, com risco relativo de 2,45 (IC95% 1,21-4,96), ajustado para a gravidade clínica. Nesse mesmo estudo a mortalidade em 30 dias foi de 6,1% na população total e de 8,1% no grupo de mais baixo nível socioeconômico. Da mesma forma, a mortalidade por doença arterial coronariana foi maior no grupo de pior nível socioeconômico, o que pode refletir certa “demora” em indicar intervenção cirúrgica nessa população.

Já outro estudo, realizado com 5619 pacientes, na Austrália, não encontrou diferença na sobrevida não ajustada após RVM de pacientes desfavorecidos socioeconomicamente, comparado aos mais favorecidos, e nem entre os moradores da área rural, quando comparados aos da área urbana. Segundo esses autores, os pacientes com pior nível socioeconômico têm maior

carga de doença aterosclerótica, incluindo diabetes, dislipidemia, obesidade e tabagismo ativo⁹⁸. Além disso, a aderência medicamentosa em países como o Brasil (renda média alta) é mais baixa quando comparada a países de alta renda, mesmo entre pacientes em prevenção secundária.⁹⁹ Comparando nossa população àquela que construiu o EuroSCORE, nossos pacientes têm mais comorbidades e fatores de risco, apesar de termos incluído apenas cirurgia de revascularização. Temos maior proporção de pacientes com IMC $\geq$ 33 (13% vs 5%), mais hipertensos (87% vs 44%), mais diabéticos (42% vs 17%) e mais pacientes com DPOC (6% vs 4%).¹⁰⁰

Realizamos uma busca *post-hoc* da procedência dos pacientes para avaliar uma possível relação entre a morte precoce e o nível socioeconômico. A mediana do IDH da cidade de procedência dos pacientes foi 0,791, porém não houve relação significativa entre o IDH e morte. Nosso serviço não registra no sistema as condições socioeconômicas, nem nível de escolaridade dos pacientes de forma padronizada. A maior parte da população é procedente de Campinas (32%) e neste município há regiões com grandes desigualdades socioeconômicas¹⁰¹. Assim, o IDH representa apenas uma média da cidade e não é capaz de nos informar, adequadamente, a situação socioeconômica individual.

Quando avaliamos dados do Sistema Único de Saúde referente às cirurgias de RVM realizadas entre 2005 e 2007, a mortalidade hospitalar global no Brasil foi de 6,22%, e na região Sudeste foi 6,04%¹⁰², superior a do presente estudo (30 pacientes, 5,8%). Piegas e colaboradores¹⁰² classificaram os hospitais como de “grande volume” aqueles que realizam 100 ou mais cirurgias de RVM isolada por ano. No HC-UNICAMP, em 7 anos, foram realizadas 828 cirurgias de RVM isolada e combinada, sendo 676 de RVM isolada. Portanto, a média anual de 95 cirurgias de RVM isolada coloca nosso serviço como de “pequeno volume”, porém a mortalidade hospitalar do nosso serviço se aproxima da média dos hospitais de grande volume (mortalidade em hospitais de grande volume 5,77% e 7,29% nos de pequeno volume). Os mesmos autores já constataram que as cirurgias realizadas nos Estados Unidos e Europa têm mortalidade mais baixa do que as realizadas no Brasil.

A mortalidade precoce dos estudos clínicos, que incluem cirurgias eletivas, urgentes e de emergência, além de pacientes com cirurgia cardíaca prévia, varia na literatura entre 0,8% até 6,9%.¹⁰³⁻¹⁰⁶ A mortalidade em 30 dias de diferentes estudos clínicos foi revisada na **Tabela 19**. Nota-se que a proporção de cirurgias de urgência é muito variável (17 até 70%), assim como os critérios para que

uma cirurgia seja considerada de urgência, os quais nem sempre são muito claros. Comparada a dados da literatura, a mortalidade precoce da nossa população é elevada (47 pacientes, 9,0%). Enquanto nosso estudo incluiu 50% de cirurgias urgentes, Zeriouh e colaboradores¹⁰³ incluíram 35% de cirurgias urgentes e obtiveram mortalidade precoce de 6,9%. Ao contrário do nosso, porém, esse estudo não incluiu pacientes com cirurgia cardíaca prévia.

Há também outros fatores que podem justificar a maior mortalidade observada em nosso estudo. Nossa população de diabéticos (42%) é superior à relatada em outros estudos. Na maioria dos estudos a proporção de diabéticos é próxima de 20%¹⁰⁴⁻¹¹¹, e apenas em poucos estudos essa proporção é maior que 40%^{56,112,113}. Conforme estudos prévios já demonstraram, o diabetes melito aumenta o risco de morte em precoce^{109,114} e também em longo prazo^{108,114-116}, sendo, por isso, selecionado como variável de ajuste em nossas análises de regressão multivariada. O estudo do grupo de diabéticos da Northern New England Cardiovascular Disease (NNECDSG), publicado por Leavitt e colaboradores¹¹⁶, demonstra curva de sobrevida significativamente menor entre os diabéticos, principalmente aqueles com doença vascular periférica e insuficiência renal. Em nossa população foram incluídos 14 pacientes com *clearance* de creatinina <30mL/min, entre estes, 10 pacientes eram diabéticos. Um forte marcador de morte em longo prazo é ureia >50mg/dL, que foi significativamente mais frequente nos pacientes diabéticos (valor $P=0,027$), porém a análise da curva de sobrevida desse subgrupo não mostrou diferença significativa.

Ainda, sobre a mortalidade observada em nosso estudo, lembramos que não houve distinção entre morte por causa cardiovascular e morte por outras causas, sendo uma limitação para nossa análise para efeitos de comparação dos nossos resultados com outros serviços. Gao e colaboradores¹¹⁷ realizaram um acompanhamento de 35 anos após RVM e observaram 33,43% de morte neste período. No entanto, apenas 57% dessas mortes observadas eram por causa cardiovascular, o que deixa a mortalidade tardia em 19%, que é próxima da mortalidade relatada na maioria dos estudos clínicos^{107,118}. Nossa avaliação da mortalidade não dispõe de uma ferramenta institucional ou registro de todos os pacientes que morreram neste período e as causas de morte. Contamos apenas com a informação fornecida por telefone ou os registros de óbito que ocorreram dentro do hospital e, muitas vezes, não é possível distinguir a morte hospitalar de

morte por causa não-cardíaca. Dessa forma, é possível que exista algum viés de medida na avaliação da mortalidade precoce e tardia.

Assim, não encontramos, em nossa revisão, um estudo perfeitamente comparável ao nosso quanto às características clínicas e perfil de pacientes atendidos, em um hospital universitário que atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde. Nosso estudo é o primeiro a registrar esses dados neste serviço, oferecendo a oportunidade de uma avaliação mais abrangente.

Medicações

Sabe-se que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iECA, BRA ou espironolactona) são medicações que modificam a sobrevida dos pacientes de alto risco cardiovascular e fazem parte do tratamento clínico ótimo desses pacientes¹¹. Paradoxalmente, Girerd e colaboradores relataram maior risco de morte em longo prazo para os pacientes em uso de iECA, porém esses autores não discutem este resultado em particular¹⁴. Esse assunto já foi revisado previamente e concluiu-se que ainda faltam evidências que determinem a conduta definitiva com relação aos iECA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca¹⁹.

Apesar de ser rotina em nosso serviço suspender iECA no pré-operatório, não existem evidências suficientes para essa recomendação. Drenger e colaboradores¹²⁰ sugerem que os pacientes que suspendem iECA têm pior sobrevida precoce, mas não esclarecem em que momento o iECA é retirado, nem em que momento do PO ele é reintroduzido. Não esclarecem também se algum paciente utilizava BRA ou espironolactona. Assim sendo, esse estudo não demonstra o real impacto na mortalidade precoce, uma vez que o mesmo avaliou desfecho composto e excluiu pacientes que morreram <48h após a cirurgia, porém é justamente a instabilidade no PO imediato a justificativa para suspender o iECA. Pigott e colaboradores¹²¹ demonstram que a manutenção do iECA inibe a resposta reflexa do SRAA no perioperatório, mantendo pressão arterial média significativamente menor nos pacientes que continuaram bloqueador do SRAA. Por outro lado, descontinuar iECA não reduziu significativamente a necessidade de vasopressores e aumentou a resistência vascular sistêmica no PO com maior necessidade de vasodilatadores.

Não há evidências para recomendar a manutenção e nem a suspensão dos bloqueadores do SRAA no pré-operatório de cirurgia cardíaca com CEC. Nosso estudo aponta para um benefício em suspender essas medicações 48 horas antes da cirurgia programada, sendo observada maior sobrevida em longo prazo quando adotamos essa conduta. Nossos achados encontram respaldo na literatura com possíveis mecanismos relacionados a desfechos adversos no perioperatório, não só resultando em vasoconstrição, hipotensão e hipovolemia causando isquemia miocárdica, mas também cerebral e renal, contribuindo para aumento das complicações perioperatórias¹¹⁹. Assim como Sun e colaboradores, alertamos para a necessidade de estudos prospectivos para comprovar esse efeito e auxiliar na decisão.

O uso de estatinas no perioperatório é também controverso. A Sinvastatina 40mg é a estatina mais utilizada em nosso meio, dada a disponibilidade dessa medicação no Sistema Único de Saúde. Nosso estudo associou o uso dessa medicação a maior mortalidade precoce, com aumento de 2,4 vezes a probabilidade de morte em 30 dias. Por outro lado, suspender essa medicação não modificou a mortalidade precoce, e não observamos o mesmo efeito com o uso das outras estatinas.

Uma metanálise⁹¹ avaliou o papel da estatina no perioperatório da cirurgia cardíaca e apontou a necessidade de mais estudos. No momento, não há evidência de que a estatina, nos dias que antecedem a cirurgia cardíaca, seja benéfica aos pacientes. Além disso, apesar de alguns estudos sugerirem melhor sobrevida com estatina^{114,122}, não está estabelecido o papel da estatina na prevenção de fibrilação atrial no pós-operatório, nem infarto do miocárdio, AVC ou infecções. Uma metanálise que avaliou o papel da estatina na prevenção de FA no PO de RVM evidenciou que foi a Atorvastatina que teve melhor efeito na prevenção de FA¹²³.

O sumário que compara os principais achados da metanálise de Kuhn e colaboradores mostra que existe uma tendência da estatina a aumentar a mortalidade precoce, porém não atinge significância¹²⁴. Essa metanálise concluiu que o uso de estatina reduz o risco de FA, o tempo de UTI e o tempo de internação, porém não influenciou a mortalidade precoce, mesmo porque apenas dois estudos avaliavam mortalidade. Existem estudos apontando maior ocorrência de insuficiência

renal aguda e possível efeito negativo das estatinas na evolução hospitalar⁹¹. Nosso estudo aponta para um efeito negativo significativo do uso de sinvastatina 40mg antes da realização da RVM, e parece que suspender a medicação 48h antes da cirurgia não melhora a evolução desses pacientes. Além disso, o uso de sinvastatina 40mg aumentou a probabilidade de fibrilação atrial aguda, fibrilação atrial recorrente e internação prolongada na UTI, mas não esteve relacionada a insuficiência renal aguda no pós-operatório (**Tabela 20**). Esses achados apontam para a necessidade de mais estudos futuros.

Ainda em relação às medicações, o uso de antiarrítmicos (betabloqueador, bloqueador do canal de cálcio, digitálico ou amiodarona), foi fator preditor de maior mortalidade em longo prazo. Estudos prévios apontaram os betabloqueadores como protetores de mortalidade em longo prazo¹¹⁴, e também de mortalidade precoce¹⁰³. Em nosso estudo, o betabloqueador não foi preditor de mortalidade. Não foram encontrados estudos correlacionando o uso prévio de antiarrítmicos com desfechos no pós-operatório de cirurgia cardíaca, porém podemos atribuir esse efeito a possível doença estrutural subjacente que tenha motivado a prescrição dos antiarrítmicos, ou mesmo ocorrência de arritmias prévias, as quais também demonstraram, em nosso estudo, correlação com maior mortalidade em longo prazo. A amiodarona já foi testada como profilaxia para fibrilação atrial no PO e aumentou o risco de bradicardia e hipotensão, principalmente quando a dose diária foi maior que 1g¹²⁵.

Preditores de mortalidade precoce e tardia

Dentre os parâmetros pré-operatórios, a duração da onda P (em ms), ureia sérica ≥ 50 mg/dL, diabetes melito, ausência de angina, hipertrofia do ventrículo esquerdo (pelo ecocardiograma) e não suspender inibidor da SRAA, antes da cirurgia, são os principais preditores de mortalidade em longo prazo em nossa população, com sobrevida não ajustada significativamente menor (**Figura 2**). Ainda, quando esses preditores são ajustados para idade, sexo e diabetes (no caso de diabetes apenas idade e sexo), eles mantêm significância estatística (**Tabela 9**). O melhor modelo multivariado para predição de mortalidade em longo prazo é composto pelas variáveis: i) fibrilação atrial pré-

operatória; ii) hipertrofia do ventrículo esquerdo (pelo ecocardiograma) e iii) ureia acima de 50mg/dL.

Lauer e colaboradores avaliaram parâmetros do ECG pré-operatório de RVM e descreveram como preditores de mortalidade tardia a frequência cardíaca, o intervalo PR, a duração do QRS, o critério Sokolow-Lyon, a inclinação do segmento ST e o infra-desnívelamento do segmento ST medido em V5¹¹¹. Em nosso estudo, avaliamos o ECG pré-operatório apenas quanto os índices da onda P, e houve correlação da duração da onda P (que é parte do intervalo PR), com mortalidade em longo prazo por todas as causas. Trata-se de um parâmetro acessível, contínuo, com potencial de ser empregado como variável na avaliação do risco pré-operatório, conforme artigo submetido para publicação (Anexo 2).

Estudos prévios estabelecem o valor prognóstico da duração da onda P em uma população altamente generalizável participante do NHANES survey¹²⁶. Neste mesmo estudo fatores de risco tradicionais, como hipertensão, obesidade e diabetes; além da presença de doença cardiovascular manifesta, também foram associados aos índices da onda P. Um estudo observacional seguiu 739 pacientes diabéticos tipo 2 sem doença macrovascular manifesta por 18 anos e associou onda P prolongada (≥ 114 ms) com morte por AVC em pacientes com angina ou claudicação de membros inferiores¹²⁷. Em outro estudo observacional com 43 pacientes com insuficiência cardíaca compensada a onda P prolongada (≥ 149 ms) foi associada com risco aumentado de morte, FA ou hospitalização por descompensação¹²⁸. Faltam estudos que avaliem a duração da onda P em coronariopatas graves.

A disfunção renal já foi relacionada à mortalidade precoce e tardia no PO de RVM, com aumento de até cinco vezes o risco de morte em 30 dias^{105,129}. Não foram encontrados trabalhos que avaliassem a ureia como variável contínua ou categórica na predição de mortalidade. Isso porque sabe-se que a ureia é um parâmetro inadequado para realizar a avaliação isolada da função renal, uma vez que está sujeita a grande variabilidade do nível sérico. Podem aumentar a produção de ureia a ingestão proteica, reabsorção de sangue após hemorragia gastrointestinal, estados catabólicos causados por infecção, corticosteroides ou quimioterapia. Por outro lado, pode ocorrer diminuição da produção de ureia em vigência de insuficiência hepática ou desnutrição. Além disso, a ureia é parcialmente reabsorvida nos túbulos proximais e distais, subestimando a taxa de filtração glomerular. Porém a elevação

da ureia pode sinalizar situações clínicas variadas como, por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva ou desidratação. A reabsorção tubular aumenta quando houver depleção do volume extracelular, podendo sinalizar uma situação clínica adversa, não somente disfunção renal¹³⁰.

Em nossa população, a hipertrofia do ventrículo esquerdo, identificada pelo ecocardiograma foi preditor independente de morte precoce e em longo prazo. A hipertrofia do ventrículo esquerdo, avaliada por critérios eletrocardiográficos, já foi correlacionada com maior mortalidade tardia, porém sem significância para mortalidade precoce¹¹¹. Sabe-se que o ECG tem baixa sensibilidade para identificar hipertrofia do ventrículo esquerdo na população geral¹³¹, enquanto o ecocardiograma pode chegar a 85 a 100% de sensibilidade¹³². A hipertensão pulmonar, independente de ser pré ou pós-capilar, também está relacionada a maior risco de morte em longo prazo, inclusive em estudos prévios¹⁰³. Outros parâmetros avaliados pelo ecocardiograma são preditores de mortalidade precoce e tardia, como insuficiência mitral, tricúspide ou aórtica moderada/grave, ou estenose aórtica¹¹⁸. Em nossa população, apenas a insuficiência mitral foi preditora de morte precoce. A fração de ejeção não atingiu significância como preditora de morte, nem a fração de ejeção menor que 30%. A fração de ejeção maior que 60% foi fator protetor em estudos prévios¹¹⁸, que corresponde ao valor mediano da fração de ejeção da nossa população.

A presença de angina foi considerada fator protetor para morte em longo prazo, independente da classe funcional. Em estudos prévios, a angina instável foi fator de risco para morte precoce, porém, o mesmo estudo não demonstrou significância para morte tardia¹¹⁸. Outros estudos correlacionaram angina instável com maior mortalidade tardia^{108,133}. A angina CCS III e IV também esteve relacionada a pior qualidade de vida após RVM¹⁰⁴. Em nosso estudo, mesmo a presença de angina CCS IV aparece como fator protetor para morte em longo prazo, porém sem significância estatística. É possível que a angina, independente da classificação clínica ou intensidade, sinalize pacientes que experimentam um equivalente de pré-condicionamento isquêmico. Em um estudo prévio, a ausência de angina, antes de um quadro de infarto agudo do miocárdio esteve relacionada à maior mortalidade hospitalar, maior progressão para insuficiência cardíaca e evolução para choque¹²². Porém, essa relação com pré-condicionamento isquêmico ainda necessita de estudos confirmatórios.

A mortalidade precoce esteve relacionada à maior idade, sexo feminino, descendência asiática, diabetes melito, outras arritmias (que não fibrilação atrial), DPOC, uso de sinvastatina de 40mg, hipertrofia do ventrículo esquerdo e insuficiência mitral. Foram fatores protetores para morte precoce ser caucasiano, suspender bloqueadores do SRAA 48 horas antes da cirurgia e o nível de potássio sérico. A relação da idade, sexo feminino, diabetes e DPOC com mortalidade precoce já é conhecida por estudos prévios^{103,108,114,134}. Tal associação já constituem marcadores de risco conhecidos.

A fibrilação atrial prévia foi preditora de morte e esteve relacionada a duas vezes mais risco de morte em longo prazo, conforme estudos prévios já apontaram^{103,108,118}. A FA prévia é preditora de maior mortalidade perioperatória e tem pior efeito em pacientes com FE>40%, segundo estudo publicado por Ad e colaboradores⁶¹, sugerindo que tal parâmetro deveria ser considerado na avaliação pré-operatória. Filardo e colaboradores⁸⁴ confirmam a FA aguda como preditor de morte, independente da avaliação pré-operatória, com risco de morte em longo prazo 29% maior. Girerd e colaboradores¹¹⁴ confirmam a ocorrência de FA aguda no pós-operatório como importante preditor independente de morte em longo prazo, mesmo quando consideramos apenas os óbitos ocorridos após um ano da cirurgia. Não encontramos dados na literatura que apontem a FA recorrente como um fator preditor diferente da FA aguda, porém, em nosso estudo, a FA recorrente foi preditor independente de morte em longo prazo, ainda mais importante que FA aguda.

Algumas características étnicas já foram relacionadas a desfechos adversos após a cirurgia cardíaca. Em um estudo prévio, a etnia asiática foi fator protetor de mortalidade tardia¹¹⁸. Nossa coorte tem seis pacientes de descendência asiática, com apenas um paciente vivo ao final do seguimento. Dos pacientes asiáticos, quatro tinham diagnóstico prévio de diabetes. É possível que o pior prognóstico dos descendentes de asiáticos esteja relacionado à maior evolução do diabetes, com mais complicações renais, cardiovasculares e maior risco de AVC¹³⁵.

O potássio sérico é coletado rotineiramente no pré-operatório, porém nenhum estudo prévio correlacionou o nível sérico de potássio com mortalidade precoce. Em nosso estudo, apenas sete pacientes tinham alteração do nível de potássio (abaixo de 3mmol/L ou acima de 5,5mmol/L), sendo que a variável

contínua apresentou correlação negativa com morte em 30 dias. Níveis baixos de potássio estão relacionados a maior ocorrência de arritmias, com risco aumentado de arritmias malignas¹³⁶.

Quando pretendemos buscar preditores de morte é preciso que tenhamos uma visão abrangente do nosso objetivo, ferramentas e limitações. Nós dispomos de uma pequena amostra que representa a realidade deste serviço e, por isso, é preciso cautela ao transpor esses resultados para outros pacientes (ou generalizá-los). Apesar do rigor ao obter os dados e da qualidade do registro, outros fatores devem ser considerados quando analisamos as características clínicas como preditores, como sua prevalência nesta população e representatividade na amostra. Os critérios diagnósticos utilizados devem ser aceitos universalmente e com métodos de aferição adequados. Acima de tudo, os achados devem conter plausibilidade biológica. É preciso entender cada tipo de variável (contínua, categórica e binária), utilizar o método estatístico adequado para cada uma e selecionar variáveis de ajuste. Certamente o estudo observacional contém vieses, mas alguns mecanismos podem nos auxiliar a lidar com esse problema.¹³⁷

Considerando as limitações do nosso método e os possíveis vieses inerentes à natureza deste estudo, procuramos métodos estatísticos capazes de atenuar nossos erros. Realizamos a mesma análise para o desfecho secundário, que é morte em 30 dias e encontramos 26 preditores com significância estatística. Com o objetivo de identificar aqueles que melhor predizem a probabilidade de ocorrência de morte precoce, utilizamos a regressão logística no modo condicional, o qual selecionou as 8 variáveis mais importantes na nossa população (idade, sexo feminino, caucasianos, outras arritmias, DPOC, uso de bloqueador do SRAA, uso de sinvastatina 40mg e hipertrofia do ventrículo esquerdo). Limitamos a construção do modelo a 4 variáveis, para atender o pressuposto estatístico de utilizar 1 variável para cada 10 eventos observados¹³⁸. Além disso, forçamos a entrada de diabetes melito no modelo como variável de ajuste, uma vez que chama atenção sua alta prevalência na amostra. O modelo com quatro variáveis (idade, diabetes, DPOC, hipertrofia do ventrículo esquerdo) apresentou desempenho satisfatório, classificando corretamente 71% dos óbitos precoces, e curva ROC da probabilidade predita estatisticamente significativa. Em nossa população, o diagnóstico de hipertrofia do ventrículo esquerdo apresentou um peso importante na mortalidade

precoce, porém tal parâmetro não é levado em conta rotineiramente. Trata-se porém de um modelo que necessita ainda ser validado.

EuroSCORE

O valor do EuroSCORE em pontos correlacionou-se com a mortalidade precoce, onde a ocorrência de 6 ou mais pontos aumenta em duas vezes a probabilidade de morte precoce. Estudos prévios apontam o ponto de corte de 6 pontos como significativo para morte precoce¹⁰³. Utilizando a regressão logística foi construído um modelo para predição de morte em 30 dias, limitado a quatro variáveis, conforme número de desfechos observados (morte em 30 dias, N=47). As variáveis idade, DPOC e hipertrofia do ventrículo esquerdo são as que melhor predizem a mortalidade, com AUC significativa, classificando corretamente 71% dos casos, e com melhor desempenho comparado ao EuroSCORE como variável contínua (em pontos). Não consideramos pontuação diferenciada em relação aos pacientes portadores de doença arterial periférica porque essa variável não consta no banco de dados. Além disso, a definição de cirurgia de urgência foi a mesma que esteve associada ao infarto agudo há menos de 30 dias, pois também não foi criada essa variável específica. Apesar de algumas limitações, o EuroSCORE apresentou correlação significativa com mortalidade em 30 dias.

Cirurgia de revascularização do miocárdio

Os parâmetros cirúrgicos e pós-operatórios, geralmente, estão relacionados à mortalidade precoce. Avaliamos os parâmetros relacionados ao procedimento (Tabela 6) e não houve diferença significativa quanto à morte precoce entre os tipos de enxertos, ano de realização da cirurgia e cirurgião. Como 97% dos pacientes receberam enxerto da mamária, não houve impacto dessa variável sobre a mortalidade. Sabe-se, porém, que o uso da mamária, dois ou mais enxertos arteriais ou uso de três ou mais enxertos são fatores protetores para morte em longo prazo.^{109,111,115}

A duração da cirurgia, que considera o tempo total que o paciente passa dentro do centro cirúrgico, foi mais prolongada dentre os pacientes que evoluíram

com óbito precoce, mas não foi preditor significativo de morte. Mesmo que a CEC acima de 120 minutos esteja relacionada a maior risco de morte precoce¹⁰³, não observamos relação da duração da circulação extracorpórea nem dos tempos de isquemia e de pinçamento aórtico com morte. Apenas 10 pacientes (1,9%) tiveram tempo de CEC acima de 120 minutos.

O número de concentrado de hemácias, o uso de balão intra-aórtico, uso de dobutamina e marcadores da função renal (ureia e creatinina) foram preditores de morte precoce, o que está de acordo com dados da literatura^{103,134}. Sabe-se, também, que as complicações perioperatórias (insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial, necessidade de re-operação, intubação prolongada e internação prolongada em UTI) são preditores de morte precoce^{103,114}. Utilizando parâmetros do pós-operatório para desenhar um modelo de regressão logística multivariada, as variáveis idade, ureia sérica no PO3, presença de fibrilação atrial no pós-operatório e infarto agudo do miocárdio no pós-operatório formam o melhor modelo preditor de morte precoce. Outras complicações, como complicações gastrintestinais, infecção profunda do esterno, sepse, endocardite ou pneumonia, são também importantes preditores de mortalidade precoce¹⁰⁵, porém não foram registrados como variáveis em nosso estudo.

Dos parâmetros operatórios apenas o uso de balão intra-aórtico foi preditor de morte em longo prazo. Algumas complicações pós-operatórias são também preditoras de mortalidade em longo prazo: fibrilação atrial aguda no pós-operatório, necessidade de re-operação e infarto agudo no pós-operatório¹¹⁴. A fibrilação atrial recorrente foi fator ainda mais importante de mortalidade em longo prazo, porém não foram encontrados relatos na literatura dessa discriminação quanto à fibrilação atrial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo incluiu pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio no HC-Unicamp e confirmou alguns preditores de morte em longo prazo já conhecidos a partir de outras populações. Diabetes melito, PSAP acima de

55mmHg, creatinina acima de 1,7mg/dL e uso de balão intra-aórtico são preditores conhecidos e considerados pelo EuroSCORE. Outros preditores coincidem com publicações prévias, porém não são consideradas no EuroSCORE, como fibrilação atrial prévia. Complicações pós-operatórias aumentam o risco de morte em longo prazo, como a fibrilação atrial aguda, necessidade de re-operação ou infarto agudo do miocárdio. Novos preditores de morte em longo prazo não encontram precedentes na literatura nessa população específica, como hipertrofia do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma, ureia ≥ 50 mg/dL, duração da onda P ≥ 110 ms (eletrocardiograma), além de fibrilação atrial recorrente no pós-operatório. Apesar do EuroSCORE subestimar o risco de morte precoce em nossa população, o EuroSCORE ≥ 6 pontos foi preditor de morte em longo prazo. Observamos outros novos preditores que devem ser interpretados com cautela, uma vez que os estudos já publicados apresentam dados divergentes, como o uso de bloqueador do SRAA antes da cirurgia, ausência de angina e uso de antiarrítmicos.

O presente estudo reforça hipóteses já apresentadas em estudos prévios, portanto têm potencial de complementar algumas lacunas existentes no conhecimento: i. Suspende bloqueador do SRAA (iECA, BRA ou espironolactona) 48 horas antes da cirurgia cardíaca conferiu maior sobrevida em longo prazo; ii. O uso de sinvastatina 40mg aumentou a probabilidade de morte precoce de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca; iii. O uso de antiarrítmicos (betabloqueador, bloqueador do cálcio, digitálico ou amiodarona) foi preditor de morte em longo prazo; iv. A fibrilação atrial recorrente representa um marcador de risco ainda mais importante que a fibrilação atrial aguda no pós-operatório; v. A hipertrofia do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma é preditor independente de morte em longo prazo; vi. O EuroSCORE acima de 6 pontos é fator de risco para mortalidade tardia; vii. A duração da onda P ≥ 110 ms foi preditor independente de morte em longo prazo nesta população.

A mortalidade precoce, relativamente alta da nossa população, é justificada pela natureza terciária da nossa instituição, promovendo um viés de seleção. Como não encontramos nenhum estudo prévio idêntico, não pudemos dimensionar essa magnitude para fins comparativos.

Este estudo foi desenvolvido a partir de um conjunto de observações representativo da realidade deste serviço e permitiu a predição da probabilidade de morte tomada a partir de um conjunto de variáveis contínuas, binárias e categóricas.

Predizer um evento binário dependente de múltiplos fatores é sempre uma ciência sujeita a imperfeições. Esse estudo contribuiu para apontar novos preditores que podem aumentar a precisão do cálculo do risco pré-operatório. Isso é fundamental para selecionar, adequadamente, os pacientes que terão benefício em serem submetidos à RVM. Antecedente de fibrilação atrial, hipertrofia do ventrículo esquerdo e duração da onda P pelo ECG não são considerados no EuroSCORE, mas poderiam ser incluídos no escore de risco pré-operatório, uma vez que são preditores independentes de morte em longo prazo após RVM.

CONCLUSÃO

Concluindo, preditores independentes de morte em longo prazo mais importantes, em nossa população, com curva de sobrevida significativamente menor, foram diabetes melito, ureia sérica $\geq 50\text{mg/dL}$, duração da onda P $\geq 110\text{ms}$, hipertrofia do ventrículo esquerdo, ausência de angina e não suspensão dos inibidores do SRAA antes da cirurgia. Dos parâmetros pós-operatórios, o uso de balão intra-aórtico foi preditor de maior mortalidade em longo prazo, assim como as complicações pós-operatórias: fibrilação atrial aguda, fibrilação atrial recorrente, necessidade de reoperação e infarto agudo do miocárdio no PO. O EuroSCORE ≥ 6 pontos foi preditor de morte em longo prazo.

Já a mortalidade precoce foi associada à idade, sexo feminino, diabetes melito, doença pulmonar obstrutiva crônica, uso de sinvastatina 40mg, hipertrofia do ventrículo esquerdo, insuficiência mitral e EuroSCORE ≥ 6 pontos. Dentre os parâmetros pós-operatórios estão o número de concentrados de hemácias recebidos, uso de balão intra-aórtico, uso de dobutamina, ureia no PO3 e creatinina no PO3. As complicações perioperatórias também foram preditoras de mortalidade precoce, como a insuficiência renal aguda, fibrilação atrial aguda, fibrilação atrial recorrente, necessidade de reoperação, infarto agudo do miocárdio, intubação >48 horas e internação na UTI >6 dias.

A mortalidade prevista pelo EuroSCORE realmente subestima e ocorrência de morte em nossa população, o que reforça a necessidade de desenvolvermos nosso próprio escore de risco pré-operatório. Novos preditores de risco, como a duração da onda P, melhoram a capacidade preditiva do EuroSCORE. Os modelos de regressão podem contribuir para o desenvolvimento de um escore de risco a ser validado.

REFERÊNCIAS

1. Coronary-artery bypass surgery in stable angina pectoris: Survival at two years. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1979;1:889-93.
2. Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *The New England journal of medicine* 1977;297:621-7.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
4. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *The American journal of medicine* 2009;122:152-61.
5. Norris RM, Agnew TM, Brandt PW, et al. Coronary surgery after recurrent myocardial infarction: progress of a trial comparing surgical with nonsurgical management for asymptomatic patients with advanced coronary disease. *Circulation* 1981;63:785-92.
6. Writing Group M, Lloyd-Jones D, Adams RJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
7. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2009;360:961-72.
8. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949-57.
9. Fukui T, Tabata M, Manabe S, Shimokawa T, Takanashi S. Graft selection and one-year patency rates in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 2010;89:1901-5.
10. Favarato D, Hueb W, Gersh BJ, et al. Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: the First Year Follow-Up of MASS II Study. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II21-3.
11. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2014;103:1-56.
12. Piegas L, Timerman A, Feitosa Filho GS, Nicolau JC, Mattos LA, Andrade MD. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2015;105:1-105.
13. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, et al. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2014;102:1-61.
14. Sidney C, Smith J, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124:2458-73.
15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
16. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006;114:201-8.
17. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet* 2014;383:705-13.
18. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining When to Add Nonstatin Therapy: A Quantitative Approach. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:2412-21.

19. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2009;5:50-6.
20. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2002;22:101-5.
21. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999;16:9-13.
22. Atik FA, Cunha CR. Impact of type of procedure and surgeon on EuroSCORE operative risk validation. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2014;29:131-9.
23. Garofallo SB, Machado DP, Rodrigues CG, Bordim O, Jr., Kalil RA, Portal VL. Applicability of two international risk scores in cardiac surgery in a reference center in Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2014;102:539-48.
24. Lisboa LA, Mejia OA, Moreira LF, et al. EuroSCORE II and the importance of a local model, InsCor and the future SP-SCORE. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2014;29:1-8.
25. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *The New England journal of medicine* 2015;372:1333-41.
26. Souza MFM, Alencar AP. Mortalidade por doença cardiovascular no Brasil. In: Serrano Junior CV, Timerman A, Stefanini E, eds. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. São Paulo: Editora Manole; 2009:17-26.
27. Mansur Ade P, Favarato D. Trends in Mortality Rate from Cardiovascular Disease in Brazil, 1980-2012. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2016;107:20-5.
28. Avezum Junior A, Guimaraes HP, Piegas L. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo e no Brasil. 2 ed. São Paulo: Editora Manole; 2009.
29. Guimarães RM, Andrade SSCA, Jacques FVL. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2015;37:82-9.
30. Szwarcwald CL, Viacava F, Vasconcellos MTLd, et al. Pesquisa mundial de saúde 2003: o Brasil em números. *RADIS* 2004;23:14-33.
31. Bassanesi SL, Azambuja MI, Achutti A. Premature mortality due to cardiovascular disease and social inequalities in Porto Alegre: from evidence to action. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2008;90:370-9.
32. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636-48.
33. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Bmj* 2003;326:1419.
34. Morrow DA, Boden WE. Doença cardíaca isquêmica estável. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald Tratado de Doenças Cardiovasculares*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013:1236-96.
35. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68:939-50.
36. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study G. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *The New England journal of medicine* 1984;311:1333-9.
37. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;26:1600-5.
38. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary

- artery disease: one-year results. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:1743-51.
39. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *The New England journal of medicine* 2012;367:2375-84.
 40. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335-44.
 41. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA internal medicine* 2014;174:223-30.
 42. Petrie MC, Jhund PS, She L, et al. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2016;134:1314-24.
 43. Bonow RO, Castelvechio S, Panza JA, et al. Severity of Remodeling, Myocardial Viability, and Survival in Ischemic LV Dysfunction After Surgical Revascularization. *JACC Cardiovascular imaging* 2015;8:1121-9.
 44. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine* 2011;364:1607-16.
 45. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, 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). *European heart journal* 2014;35:2541-619.
 46. Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *European heart journal* 2014;35:3235-6.
 47. Maurer MS, Luchsinger JA, Wellner R, Kukuy E, Edwards NM. The effect of body mass index on complications from cardiac surgery in the oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002;50:988-94.
 48. Nissinen J, Wistbacka JO, Lopenen P, et al. Coronary artery bypass surgery in octogenarians: long-term outcome can be better than expected. *The Annals of thoracic surgery* 2010;89:1119-24.
 49. Kozlov KL, Bogachev AA. Coronary revascularization in the elderly with stable angina. *Journal of geriatric cardiology : JGC* 2015;12:555-68.
 50. Batty GD, Shipley MJ, Mortensen LH, Gale CR, Deary IJ. IQ in late adolescence/early adulthood, risk factors in middle-age and later coronary heart disease mortality in men: the Vietnam Experience Study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2008;15:359-61.
 51. Melsop K, Brooks MM, Boothroyd DB, Hlatky MA. Effect of race on the clinical outcomes in the bypass angioplasty revascularization investigation trial. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2009;2:186-90.
 52. Bell ML, Grunwald GK, Baltz JH, et al. Does preoperative hemoglobin independently predict short-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *The Annals of thoracic surgery* 2008;86:1415-23.
 53. Newall N, Grayson AD, Oo AY, et al. Preoperative white blood cell count is independently associated with higher perioperative cardiac enzyme release and increased 1-year mortality after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 2006;81:583-9.
 54. Szczech LA, Reddan DN, Owen WF, et al. Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. *Kidney international* 2001;60:292-9.
 55. Bevilacqua S, Alkodami AA, Volpi E, et al. Risk stratification after coronary artery bypass surgery by a point-of-care test of platelet function. *The Annals of thoracic surgery* 2009;87:496-502.

56. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2008;86:1431-7.
57. Kangasniemi OP, Biancari F, Luukkonen J, et al. Preoperative C-reactive protein is predictive of long-term outcome after coronary artery bypass surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006;29:983-5.
58. Fox AA, Shernan SK, Collard CD, et al. Preoperative B-type natriuretic peptide is as independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2008;136:452-61.
59. Lurati Buse GA, Koller MT, Grapow M, Bolliger D, Seeberger M, Filipovic M. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery - a meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010;37:399-406.
60. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:1448-53.
61. Ad N, Barnett SD, Haan CK, O'Brien SM, Milford-Beland S, Speir AM. Does preoperative atrial fibrillation increase the risk for mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009;137:901-6.
62. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006;114:1430-4.
63. Merello L, Riesle E, Albuquerque J, et al. Risk scores do not predict high mortality after coronary artery bypass surgery in the presence of diastolic dysfunction. *The Annals of thoracic surgery* 2008;85:1247-55.
64. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine* 2012;366:250-7.
65. Morisaki A, Hosono M, Sasaki Y, et al. Risk factor analysis in patients with liver cirrhosis undergoing cardiovascular operations. *The Annals of thoracic surgery* 2010;89:811-7.
66. Mestres CA, Chuquiure JE, Claramonte X, et al. Long-term results after cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2003;23:1007-16; discussion 16.
67. Parolari A, Poggio P, Myasoedova V, et al. Biomarkers in Coronary Artery Bypass Surgery: Ready for Prime Time and Outcome Prediction? *Frontiers in cardiovascular medicine* 2015;2:39.
68. Grunkemeier GL, Zerr KJ, Jin R. Cardiac surgery report cards: making the grade. *The Annals of thoracic surgery* 2001;72:1845-8.
69. Lima Rde C, Kubrusly LF, Nery AC, et al. [Guidelines for myocardial revascularization surgery]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2004;82 Suppl 5:1-20.
70. Gray RJ, Sethna DH. Tratamento clínico do paciente submetido a cirurgia cardíaca. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald, tratado de doenças cardiovasculares*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013:1838-56.
71. Ferraris VA, Mentzer Jr RM. Tratamento cirúrgico da doença arterial coronariana. In: Townsend Jr CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston, tratado de cirurgia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010:1680-720.
72. Kuan P, Messenger JC, Ellestad MH. Transient central diabetes insipidus after aortocoronary bypass operations. *The American journal of cardiology* 1983;52:1181-3.
73. Klemperer JD. Thyroid hormone and cardiac surgery. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2002;12:517-21.
74. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 2012;94:1761-81.

75. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *The New England journal of medicine* 2008;358:2319-31.
76. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2010;139:621-6; discussion 6-7.
77. Eyjolfsson A, Scicluna S, Johnsson P, Petersson F, Jonsson H. Characterization of lipid particles in shed mediastinal blood. *The Annals of thoracic surgery* 2008;85:978-81.
78. Abu-Omar Y, Taggart DP. The present status of off-pump coronary artery bypass grafting. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2009;36:312-21.
79. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine* 2009;361:1827-37.
80. Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2009;35:854-63.
81. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;119:495-502.
82. Ranucci M, Soro G, Barzaghi N, et al. Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *The Annals of thoracic surgery* 2004;78:1332-7; discussion 7-8.
83. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004;8:185-211.
84. Filardo G, Hamilton C, Hebeler RF, Jr., Hamman B, Grayburn P. New-onset postoperative atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass graft surgery and long-term survival. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2009;2:164-9.
85. De Paulis R, de Notaris S, Scaffa R, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: The role of skeletonization. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005;129:536-43.
86. Nishiyama K, Horiguchi M, Shizuta S, et al. Temporal pattern of strokes after on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2009;87:1839-44.
87. Herman CR, Buth KJ, Kent BA, Hirsch GM. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2010;89:397-402.
88. Gao C, Ren C, Li D, Li L. Clopidogrel and aspirin versus clopidogrel alone on graft patency after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 2009;88:59-62.
89. Paraskevas KI. Applications of statins in cardiothoracic surgery: more than just lipid-lowering. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008;33:377-90.
90. Borger MA, Seeburger J, Walther T, et al. Effect of preoperative statin therapy on patients undergoing isolated and combined valvular heart surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2010;89:773-9; discussion 9-80.
91. Putzu A, Capelli B, Belletti A, et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care* 2016;20:395.
92. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, Ivanov J, Karkouti K. Calcium antagonists are associated with reduced mortality after cardiac surgery: a propensity analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2004;127:755-62.
93. Patel A, Asopa S, Dunning J. Should patients receiving a radial artery conduit have post-operative calcium channel blockers? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2006;5:251-7.
94. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39 e14.

95. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150:604-12.

96. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-7.

97. Ancona C, Agabiti N, Forastiere F, et al. Coronary artery bypass graft surgery: socioeconomic inequalities in access and in 30 day mortality. A population-based study in Rome, Italy. *Journal of epidemiology and community health* 2000;54:930-5.

98. Shi WY, Yap CH, Newcomb AE, et al. Impact of socioeconomic status and rurality on early outcomes and mid-term survival after CABG: insights from a multicentre registry. *Heart, lung & circulation* 2014;23:726-36.

99. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231-43.

100. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999;15:816-22; discussion 22-3.

101. Atlas do Desenvolvimento Humano nas Regiões Metropolitanas Brasileiras: Baixada Santista, Campinas, Maceió e Vale do Paraíba. In: PNUD, ed. 1 ed. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea); 2015:67.

102. Piegas LS, Bittar OJ, Haddad N. Myocardial revascularization surgery (MRS): results from national health system (SUS). *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2009;93:555-60.

103. Zeriuoh M, Heider A, Rahmanian PB, et al. Six-years survival and predictors of mortality after CABG using cold vs. warm blood cardioplegia in elective and emergent settings. *Journal of cardiothoracic surgery* 2015;10:180.

104. Dunning J, Waller JR, Smith B, Pitts S, Kendall SW, Khan K. Coronary artery bypass grafting is associated with excellent long-term survival and quality of life: a prospective cohort study. *The Annals of thoracic surgery* 2008;85:1988-93.

105. Toupoulis IK, Chamogeorgakis TP, Angouras DC, Swistel DG, Anagnostopoulos CE, Rokkas CK. The impact of left ventricular hypertrophy on early and long-term survival after coronary artery bypass grafting. *International journal of cardiology* 2009;135:36-42.

106. Schachner T, Zimmer A, Nagele G, Hangler H, Laufer G, Bonatti J. The influence of ascending aortic atherosclerosis on the long-term survival after CABG. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2005;28:558-62.

107. Kim JB, Yun SC, Lim JW, et al. Long-term survival following coronary artery bypass grafting: off-pump versus on-pump strategies. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:2280-8.

108. Rexus H, Brandrup-Wognsen G, Ekroth R, Oden A. Does coronary artery bypass surgery improve survival? *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2012;46:269-77.

109. Ahmed WA, Tully PJ, Knight JL, Baker RA. Female sex as an independent predictor of morbidity and survival after isolated coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 2011;92:59-67.

110. Engebretsen KV, Friis C, Sandvik L, Tonnessen T. Survival after CABG—better than predicted by EuroSCORE and equal to the general population. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2009;43:123-8.

111. Lauer MS, Martino D, Ishwaran H, Blackstone EH. Quantitative measures of electrocardiographic left ventricular mass, conduction, and repolarization, and long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007;116:888-93.

112. Cervera R, Bakaeen FG, Cornwell LD, et al. Impact of functional status on survival after coronary artery bypass grafting in a veteran population. *The Annals of thoracic surgery* 2012;93:1950-4; discussion 4-5.

113. Au WK, Lam KT, Cheng LC, Chiu SW. Impact of diabetes on early and mid-term survival after coronary artery bypass graft surgery in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 2009;15:173-8.
114. Girerd N, Pibarot P, Daleau P, et al. Statins reduce short- and long-term mortality associated with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: impact of postoperative atrial fibrillation and statin therapy on survival. *Clinical cardiology* 2012;35:430-6.
115. O'Boyle F, Mediratta N, Fabri B, et al. Long-term survival after coronary artery bypass surgery stratified by EuroSCORE. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012;42:101-6; discussion 6-7.
116. Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C, et al. Effect of diabetes and associated conditions on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004;110:II41-4.
117. Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, Furnary AP, Starr A. Long-term survival of patients after coronary artery bypass graft surgery: comparison of the pre-stent and post-stent eras. *The Annals of thoracic surgery* 2006;82:806-10.
118. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation* 2012;125:1491-500.
119. Sun JZ, Cao LH, Liu H. ACE inhibitors in cardiac surgery: current studies and controversies. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2011;34:15-22.
120. Drenger B, Fontes ML, Miao Y, et al. Patterns of use of perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: effects on in-hospital morbidity and mortality. *Circulation* 2012;126:261-9.
121. Pigott DW, Nagle C, Allman K, Westaby S, Evans RD. Effect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *British journal of anaesthesia* 1999;83:715-20.
122. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al. Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:947-54.
123. Elgendy IY, Mahmoud A, Huo T, Beaver TM, Bavry AA. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* 2015;115:1523-8.
124. Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:CD008493.
125. Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2006;63:829-37.
126. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm* 2011;8:93-100.
127. Vepsäläinen T, Laakso M, Lehto S, Juutilainen A, Airaksinen J, Ronnemaa T. Prolonged P wave duration predicts stroke mortality among type 2 diabetic patients with prevalent non-major macrovascular disease. *BMC cardiovascular disorders* 2014;14:168.
128. Dixen U, Wallevik L, Hansen MS, et al. Prolonged signal-averaged P wave duration as a prognostic marker for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2003;37:193-8.
129. Khan FW, Hashmi S, Naeem SS, et al. Peri-operative determinants of prolonged CICU stay after coronary artery bypass graft surgery in elderly at a private tertiary care hospital: A case control study. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* 2016;66(Suppl 3):S19-S23.
130. Inker LA, Fan L, Levey AS. Avaliação da função renal. In: Johnson RJ, ed. *Nefrologia clínica: abordagem abrangente*. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016:30-8.
131. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990;81:815-20.

132. Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. *European heart journal* 1993;14 Suppl D:8-15.
133. Molstad P. Survival after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in a single centre. *Scandinavian cardiovascular journal* : SCJ 2007;41:214-20.
134. van Straten AH, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, et al. Diabetes and survival after coronary artery bypass grafting: comparison with an age- and sex-matched population. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010;37:1068-74.
135. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013;1281:64-91.
136. Morgan DB, Mearns AJ, Burkinshaw L. The potassium status of patients prior to open-heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1978;76:673-7.
137. Field A. *Descobrimos a estatística usando SPSS*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
138. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology* 1996;49:1373-9.
139. Carr BM, Romeiser J, Ruan J, et al. Long-Term Post-CABG Survival: Performance of Clinical Risk Models Versus Actuarial Predictions. *Journal of cardiac surgery* 2016;31:23-30.
140. Khan JK, Shahabuddin S, Khan S, Bano G, Hashmi S, Sami SA. Coronary artery bypass grafting in South Asian patients: Impact of gender. *Annals of medicine and surgery* 2016;9:33-7.
141. O'Neal WT, Efird JT, Davies SW, et al. Race and survival among diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2014;62:308-16.
142. Velazquez EJ, Williams JB, Yow E, et al. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting versus medical therapy. *The Annals of thoracic surgery* 2012;93:523-30.
143. Likosky DS, Surgenor SD, Kramer RS, et al. Effect of prior cardiac operations on survival after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 2011;92:1260-7.
144. Hadjinikolaou L, Klimatsidas M, Maria Iacona G, Spyt T, Samani NJ. Short- and medium-term survival following coronary artery bypass surgery in British Indo-Asian and white Caucasian individuals: impact of diabetes mellitus. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010;10:389-93.
145. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation* 2005;112:I371-6.

APÊNDICES

Quadro 1. Tratamento clínico da doença arterial coronariana (DAC)¹¹.

Quadro 1. Tratamento clínico da doença arterial coronariana (DAC).

CL	NE	Indicações
Tratamento para reduzir o risco de infarto do miocárdio e mortalidade		
Antiagregantes plaquetários		
I	A	AAS para todos, exceto quando CI absoluta (alergia ou intolerância, sangramento ativo, hemofilia e úlcera péptica ativa), ou possibilidade de sangramento GI ou GU.
I	B	Clopidogrel indicado na CI absoluta ao AAS; e associado ao AAS após ICP com stents, pelo menos 30 dias.
IIa	B	Ticlopidina, na CI absoluta ao AAS; associado ao AAS após ICP com stents (30 dias)
III	B	Dipiridamol não é mais indicado no tratamento da DAC.
Anticoagulantes		
I	A	Warfarina para pacientes de alto risco trombótico; associada ao AAS, especialmente após IAM
IIa	A	Warfarina, como alternativa ao AAS
Hipolipemiantes		
I	A	Estatinas são 1a opção (meta LDL-c <70mg/dL e não HDL-c <100mg/dL; suspender se elevação >3X de transaminases, mialgia ou elevação >10X LSN CK)
I	A	Fibratos em monoterapia ou em associação à estatina para prevenção de doenças microvasculares em DM2 (quando persistir hipertrigliceridemia >500mg/dL)
IIa	C	Associação de ezetimiba ou resinas às estatinas quando a meta de LDL-c não é alcançada
III	A	Não está indicada associação de niacina às estatinas por não ter demonstrado benefício adicional.
III	A	Não está indicado uso de ácidos graxos ômega-3 para prevenção cardiovascular, pois não demonstrou benefício na redução de eventos clínicos
Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iECA e BRA)		
I	A	O iECA demonstrou benefício na rotina quando há disfunção ventricular e/ou insuficiência cardíaca e/ou DM.
IIa	B	iECA para todos os pacientes com DAC, pela melhora do perfil hemodinâmico, da perfusão subendocárdica e da estabilização de placas ateroscleróticas.
-	-	Os BRA são alternativa ao iECA, porém nenhum estudo foi realizado na DAC estável
Tratamento para reduzir os sintomas e a isquemia miocárdica		
Bloqueadores beta-adrenérgicos (BB)		
I	B	BB é agente de 1a linha na AE sem infarto do miocárdio prévio e/ou disfunção do VE.
I	A	BB é agente de 1a linha na AE com IAM prévio e/ou disfunção do VE até após 2 anos.
III	C	BB é contraindicado na angina vasoespástica.
Antagonistas dos Canais de Cálcio (ACC)		
I	B	ACC (diidropiridínicos) para pacientes com AE sintomática em uso de BB
I	B	ACC (verapamil ou diltiazem) são indicados em pacientes com AE e CI ao uso de BB
IIa	B	ACC são 1a linha para alívio sintomático em pacientes com angina vasoespástica
III	B	ACC (diidropiridínicos de ação rápida) não estão indicados na AE sintomática
III	-	ACC (diltiazem ou verapamil) estão CI na presença de disfunção ventricular
III	B	ACC (verapamil/diltiazem) não são indicados na AE sintomática em uso de BB pelo risco de bradicardia grave
Nitratos		
I	B	Nitratos de ação rápida para alívio sintomático das crises agudas de angina
IIa	B	NAP são 3a linha na AE sintomática após outros agentes antianginosos associados.
IIa	B	NAP pode aliviar sintomas de angina vasoespástica após o uso de ACC
III	C	NAP estão CI como agentes de primeira linha na AE, por induzir tolerância medicamentosa, potencial piora da disfunção endotelial, ativação do sistema nervoso simpático e do SRAA, além de aumento de endotelina, de superóxido e da atividade da fosfodiesterase, mesmo com o uso assimétrico
Trimetazidina		
IIa	B	TMZ na AE sintomática em uso de BB isoladamente ou associados a outros antianginosos. Tem efeitos metabólicos e anti-isquêmicos, não altera hemodinâmica cardiovascular.
IIa	B	TMZ para pacientes com AE e disfunção de VE associada à terapia clínica otimizada
IIa	B	TMZ na AE durante revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica), reduz marcadores de necrose miocárdica periprocedimento, reduz marcadores de estresse oxidativo e melhora da função do VE
Ivabradina		
IIa	B	IVB na AE sintomática em uso de BB, ou associados a outros antianginosos e FC >60bpm. Reduz a FC sem afetar os níveis pressóricos, a contratilidade cardíaca, a condução intracárdica e a repolarização ventricular.
IIb	B	IVB para pacientes com AE sintomática intolerantes ao BB, isoladamente ou associado
IIa	B	IVB na AE, disfunção de VE (FEVE <40%) e FC ≥70bpm em TMO, reduz de infarto e revascularização
Outros		
IIb	B	Alopurinol também é antianginoso. Pode ser indicado na AE sintomática em uso de TMO maximamente tolerada.
-	-	Nicorandil melhora a tolerância ao exercício e reduz de eventos combinados
-	-	Ranolazina melhora a angina em monoterapia ou associada. Há incremento na tolerância ao exercício, redução dos episódios isquêmicos e redução do consumo de nitratos. Metabolização hepática (interage com estatinas), aumenta o intervalo QT.

ACC antagonista dos canais de cálcio, AAS ácido acetilsalicílico, AE angina estável, BB bloqueador beta-adrenérgico, BRA bloqueador do receptor da angiotensina II, CI contra-indicação, CL classe, DAC doença arterial coronariana, CK creatinoquinase, DM2 diabetes melito tipo 2, FC frequência cardíaca, GI gastrointestinal, GU genitourinário, ICP intervenção coronariana percutânea, iECA inibidor da enzima conversora da angiotensina, IVB ivabradina, LSN limite superior da normalidade, NAP nitratos de ação prolongada, NE nível de evidência, SRAA sistema renina-angiotensina-aldosterona, TMZ trimetazidina, TMO terapia medicamentosa ótima, VE ventrículo esquerdo.

Quadro 2. Indicações para cirurgia de revascularização em pacientes com DAC estável, angina instável e infarto agudo do miocárdio, conforme Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), complementada pela diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)

Classe	Nível de Evidência	Indicações
I	C	Uma equipe com cardiologista, hemodinamicista e cirurgião é recomendada para individualizar a decisão do melhor tratamento nas lesões de TCE ou DAC complexa.
I	B	Conhecimento do risco cirúrgico do paciente (escore próprio da instituição e/ou STS Score e/ou EuroSCORE)
I	B	O cálculo do escore Syntax é adequado para pacientes com DAC complexa.
I	A	Estenose $\geq 50\%$ em TCE ou na situação de tronco equivalente (DA e CX no óstio ou antes da saída de ramos importantes)
I	B	Estenoses proximais ($>70\%$) nos três vasos principais, com ou sem envolvimento da DA proximal, principalmente se FE $<50\%$ ou isquemia moderada a importante
I	B	Estenose em dois vasos principais, com lesão proximal de DA, com FEVE $<50\%$, ou com prova funcional com isquemia de grau moderado a importante.
I	B	Estenoses em uma ou duas artérias principais, sem envolvimento da DA, mas com prova funcional com isquemia de grau importante
I	B	Angina incapacitante, com qualquer número de artérias envolvidas, esgotadas todas as opções terapêuticas não invasivas, mesmo sendo artéria secundária, e na impossibilidade técnica de tratamento por cateter
I	B	Estenoses em uma ou duas artérias, sem comprometimento da DA, após evento de morte súbita reanimada ou taquicardia ventricular sustentada
I	A	Em diabéticos com DAC estável multiarterial e baixo risco cirúrgico, a RVM é recomendada no lugar da ICP
Ila	C	Estenoses de artérias e enxertos em pacientes já operados, com isquemia ao menos moderada ou angina incapacitante, com comprometimento do enxerto para a DA e na impossibilidade técnica de tratamento com cateter
Ila	B	Utilização de enxerto arterial de mamária esquerda para pacientes com estenose significativa ($>70\%$) em DA proximal e evidência de isquemia em território extenso, visando a melhora de sobrevida
Ila	B	Realização de RVM em detrimento de ICP para pacientes com DAC multivascular e DM, particularmente com utilização de enxerto arterial de mamária E para DA proximal
Ila	B	Realização de RVM em detrimento de ICP para DAC multivascular complexa (por exemplo, escore Syntax >22), com ou sem comprometimento de DA proximal.
Ila	B	Em diabéticos com DAC estável multiarterial e risco cirúrgico baixo, uso de mamária bilateral pode ser considerado
Ilb	C	Estenose em um ou dois vasos sem estenose da DA proximal
III	C	Assintomáticos, com função ventricular normal e sem áreas extensas de isquemia, especialmente sem comprometimento proximal da DA.
III	C	Pacientes assintomáticos sem lesões coronárias significativas anatômicas ($<70\%$ ou $<50\%$ no TCE) ou funcionais (por exemplo: RFF $>0,8$ ou isquemia discreta)
III	B	Uma ou duas artérias comprometidas, exceto DA proximal, sem nenhuma área importante de isquemia em teste funcional ou com irrigação de pequena área de miocárdio viável.
III	-	Lesões moderadas (entre 50 e 60%), exceto TCE, sem isquemia pelo menos moderada, demonstrável em teste funcional.
III	-	Lesões insignificantes ($<50\%$).
III	-	Cirurgia se coronárias sem condições anatômicas para revascularização ou ausência de isquemia
Revascularização cirúrgica na SCA com supra de ST		
I	B	Anatomia de artérias coronárias desfavoráveis para ICP, presença de isquemia recorrente e comprometimento importante da função ventricular
I	B	Insucesso da ICP com instabilidade hemodinâmica e/ou grande área em risco
I	B	Associada à existência de complicações mecânicas do infarto, como ruptura do VE, comunicação interventricular e insuficiência valvar mitral por disfunção ou ruptura de músculo papilar
I	B	Na presença de choque cardiogênico, quando a anatomia é desfavorável à ICP
I	C	Pacientes estáveis candidatos à revascularização cirúrgica
Ila	C	Hemodinamicamente instável com suporte circulatório mecânico

Quadro 3. Definições das classificações clínicas**Classificação funcional da NYHA**

Classe	Descrição
I	Pacientes com doença cardíaca, mas sem limitações de atividade física. A atividade física de rotina não causa fadiga excessiva, palpitação, dispneia ou angina
II	Pacientes com doença cardíaca ocasionando ligeira limitação da atividade física. Sentem-se confortáveis em repouso. A atividade física rotineira acarreta fadiga, palpitação, dispneia ou angina.
III	Pacientes com doença cardíaca ocasionando limitação acentuada da atividade física. Eles se sentem confortáveis em repouso. A atividade física abaixo da rotina causa fadiga, palpitação, dispneia ou angina.
IV	Pacientes com doença cardíaca acarretando incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginal podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade física é realizada, o desconforto aumenta.

Classificação funcional da CCS

Classe	Descrição
I	Atividades físicas de rotina, como caminhar e subir escadas, não causam angina. A angina ocorre com a execução de trabalho ou recreação extenuante, rápida ou prolongada.
II	Ligeira limitação das atividades rotineiras. Caminhar ou subir escadas rapidamente, subir ladeiras, caminhar ou subir escadas após as refeições, no frio, no vento, ou sob tensão emocional, ou apenas durante algumas horas após o despertar. Caminhar mais de dois quarteirões planos e subir mais de um lance de escadas em passo normal e em condições normais.
III	Limitação acentuada das atividades físicas de rotina. Caminhar um ou dois quarteirões em solo plano e subir mais de um lance de escadas em condições normais
IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto - pode ocorrer angina em repouso.

Infarto Agudo do Miocárdio no pós-operatório de revascularização do miocárdio

Tipo 5	Infarto do miocárdio associado a revascularização cirúrgica do miocárdio
2007	Elevação acima de 5 vezes o percentil 99 da normalidade nas primeiras 72 horas após RVM, quando associado a onda Q patológica nova ou BRE novo ou documentação angiográfica de oclusão do enxerto novo ou nova oclusão de coronária nativa, ou evidência em exame de imagem de perda de viabilidade miocárdica, devem ser considerados como diagnóstico de infarto relacionado a revascularização.
2012	Infarto do miocárdio relacionado à RVM é arbitrariamente definido pela elevação dos valores de biomarcadores cardíacos (acima de 10 vezes o percentil 99 do limite superior da normalidade) em pacientes com valores normais de troponina (menor ou igual ao p99). Em adição, qualquer (i) onda Q patológica nova ou BRE novo, ou (ii) documentação angiográfica de oclusão de novo enxerto ou nova oclusão de coronária nativa, ou (iii) evidência de perda de viabilidade miocárdica ou anormalidade da contração segmentar.

Figura 1. Fluxograma do estudo.

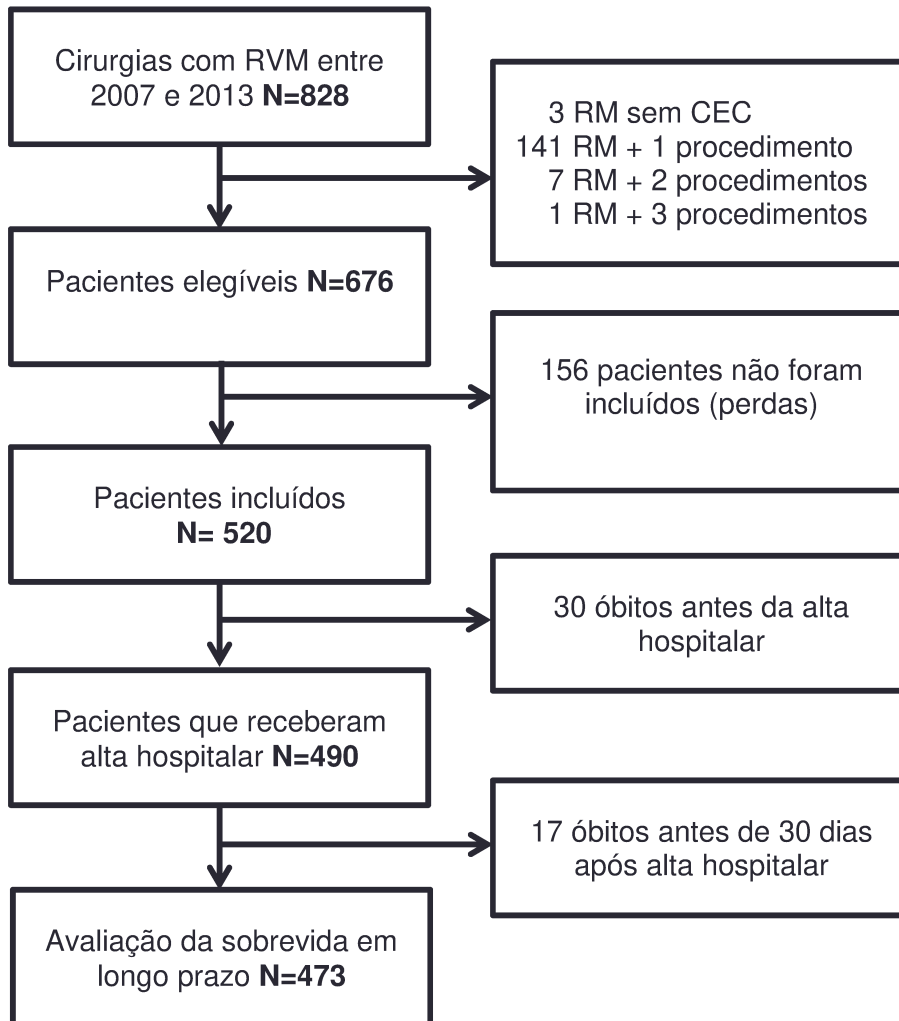


Figura 2. Sobrevida em longo prazo (curva de Kaplan-Meier)

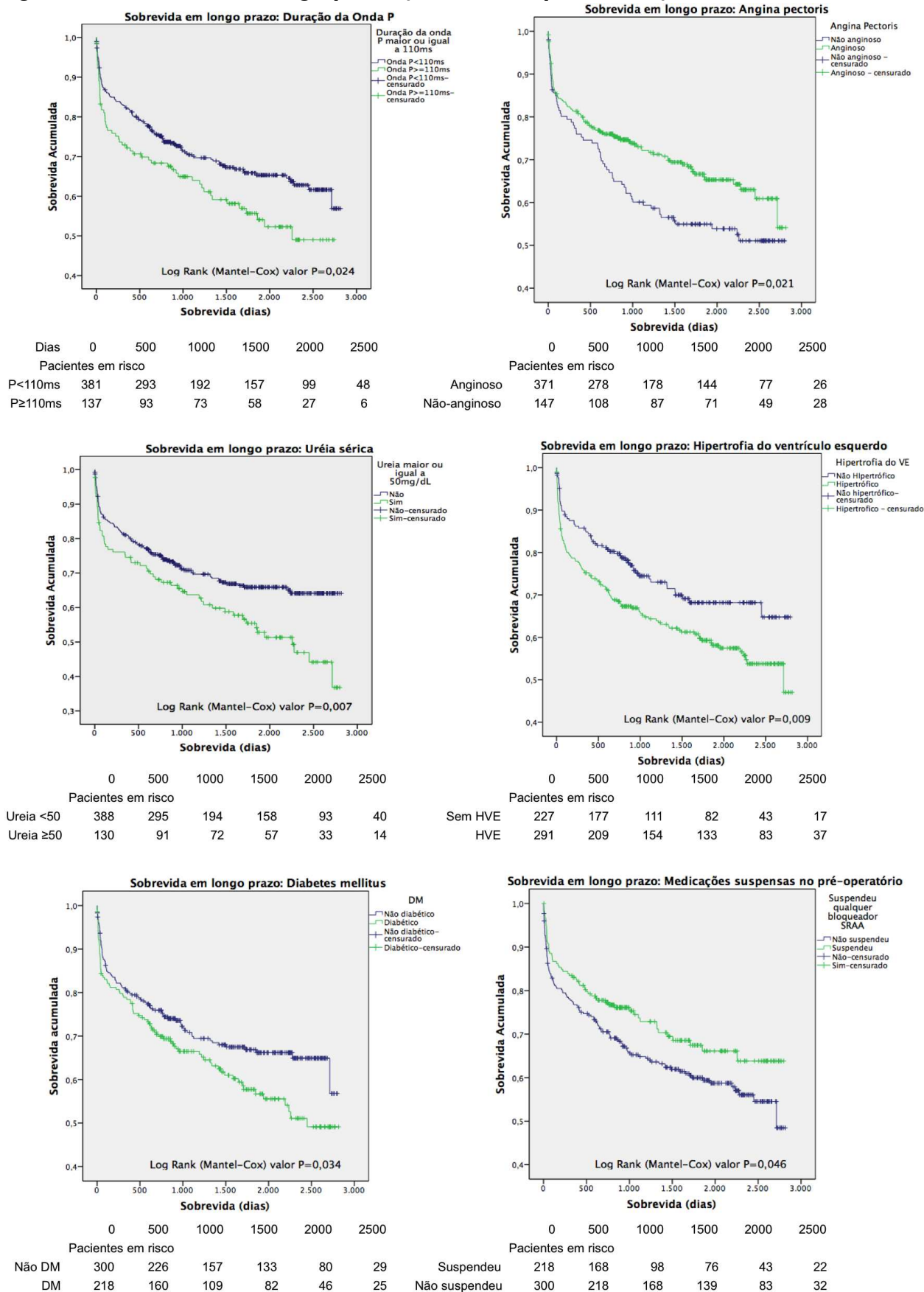


Figura 3. Curva ROC da probabilidade de morte hospitalar predita pelo modelo multivariado de regressão logística (variáveis pré-operatórias)

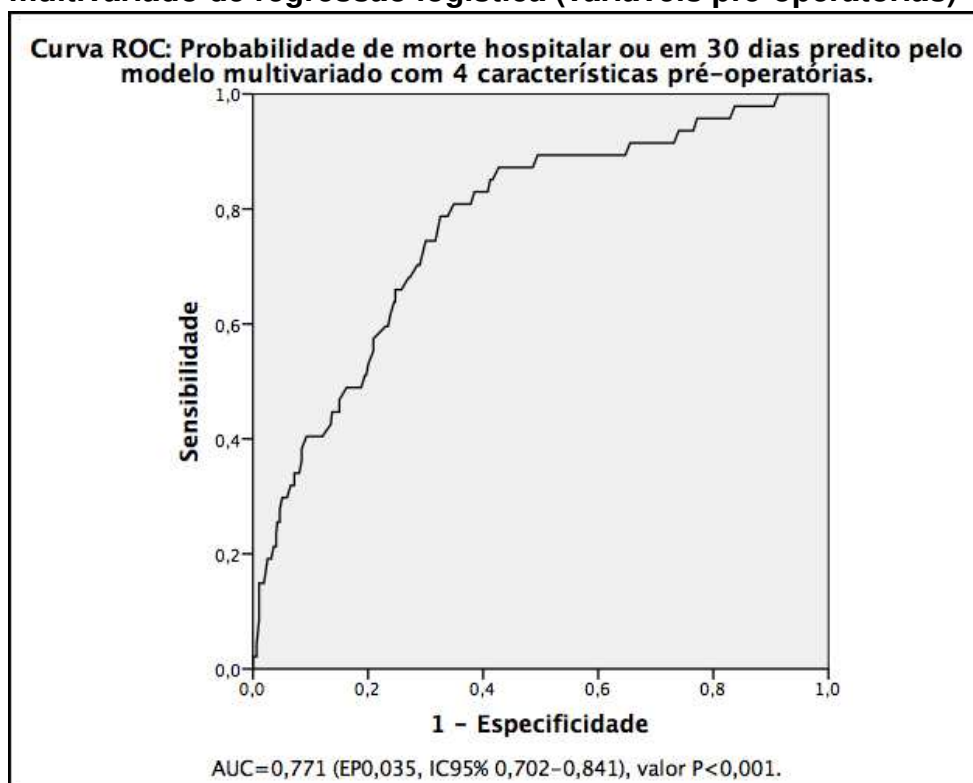


Figura 4. Curva ROC da probabilidade de morte hospitalar predita pelo modelo multivariado de regressão logística (variáveis pós-operatórias)

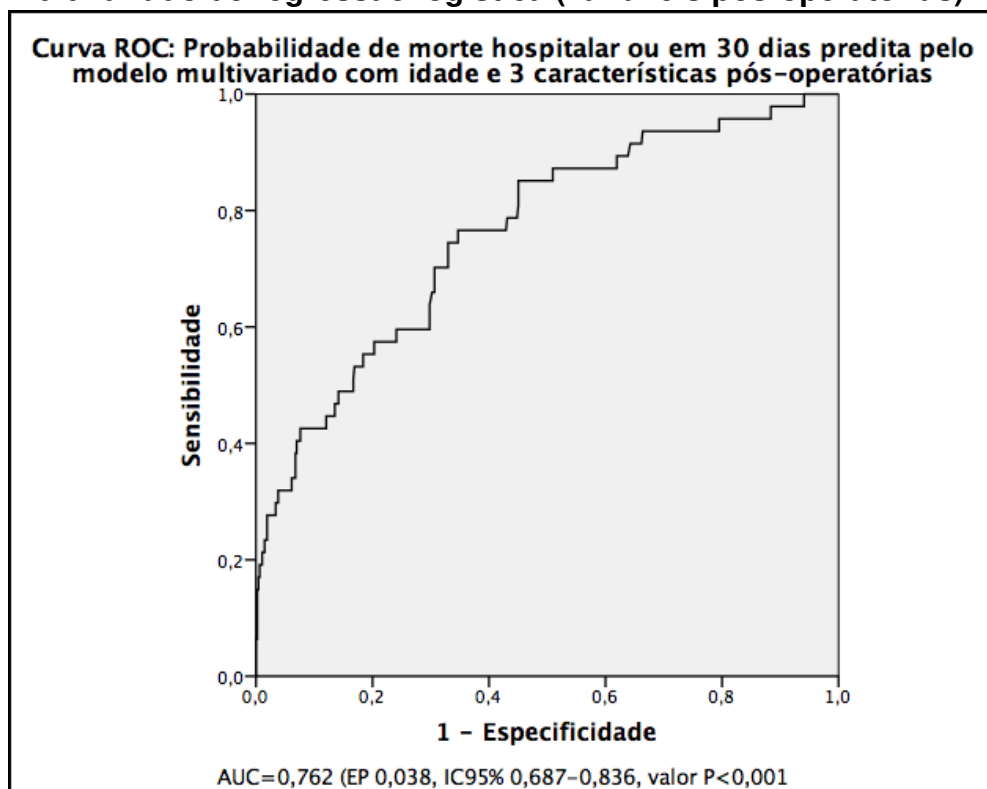


Figura 5. Comparação entre mortalidade predita pelo EuroSCORE e mortalidade observada, conforme número de pontos pelo EuroSCORE.

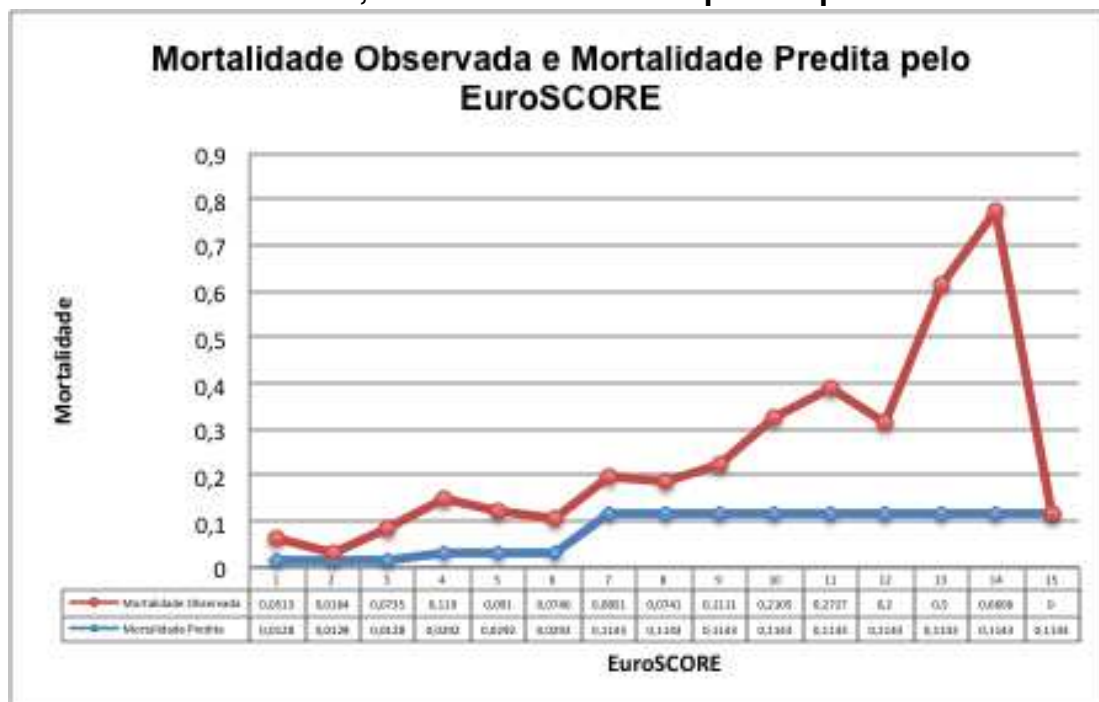


Tabela 1. Cirurgias cardíacas com revascularização do miocárdio (RVM) realizadas entre 2007 e 2013 (HC UNICAMP)

Cirurgia	N
RVM isolada com CEC	676
RVM isolada sem CEC	3
RVM + 1 procedimento	141
RVM + Reconstrução geométrica do VE	54
RVM + Troca da valva aórtica	34
RVM + Plicatura do VE	8
RVM + Troca da valva mitral ou anuloplastia	17
RVM + Pacopexia	6
RVM + Endarterectomia da carótida	5
RVM + Troca da AO ascendente ou cirurgia Bentall-De Bono	9
RVM + Ventriculotomia ou Atriotomia	5
RVM + <i>Stent</i> na AO descendente	1
RVM + Fechamento de defeito do septo interventricular ou interatrial	2
RVM + 2 procedimentos	7
RVM + Pacopexia + Troca da valva mitral	2
RVM + Troca da valva aórtica e AO ascendente + <i>Stent</i> na AO descendente	2
RVM + Troca da valva mitral + Troca da valva aórtica	1
RVM + Anuloplastia mitral + Reconstrução geométrica do VE	1
RVM + Troca da valva aórtica + Reconstrução geométrica do VE	1
RVM + 3 procedimentos	1
RVM + Troca da valva mitral + troca da valva aórtica + Reconstrução geométrica do VE	1
Total	828

AO = aorta; CEC = Circulação extracorpórea; RVM = cirurgia de revascularização do miocárdio, VE = ventrículo esquerdo

Tabela 2. Procedência dos pacientes submetidos à RVM.

Cidade	Estado	IDH (2013)	N	%
Campinas	SP	0,810	167	32,1%
Hortolândia	SP	0,760	68	13,1%
Sumaré	SP	0,760	52	10,0%
Paulínia	SP	0,800	46	8,8%
Jaguariúna	SP	0,780	20	3,8%
Monte Mor	SP	0,730	13	2,5%
Vinhedo	SP	0,820	12	2,3%
Cosmópolis	SP	0,770	11	2,1%
Indaiatuba	SP	0,790	8	1,5%
Santa Barbara D'oeste	SP	0,780	7	1,3%
Valinhos	SP	0,820	7	1,3%
Artur Nogueira	SP	0,750	6	1,2%
Pedreira	SP	0,770	6	1,2%
Santo Antônio de Posse	SP	0,700	6	1,2%
Limeira	SP	0,780	4	0,8%
Nova Odessa	SP	0,790	4	0,8%
Mogi Mirim	SP	0,780	3	0,6%
Americana	SP	0,810	2	0,4%
Araras	SP	0,780	2	0,4%
Bom Jesus dos Perdões	SP	0,710	2	0,4%
São Vicente	SP	0,770	2	0,4%
Socorro	SP	0,730	2	0,4%
Várzea Paulista	SP	0,760	2	0,4%
Amparo	SP	0,790	1	0,2%
Araruama	RJ	0,720	1	0,2%
Botucatu	SP	0,800	1	0,2%
Caldas	MG	0,690	1	0,2%
Campo Limpo Paulista	SP	0,770	1	0,2%
Casa Branca	SP	0,730	1	0,2%
Cerquilha	SP	0,780	1	0,2%
Conchal	SP	0,710	1	0,2%
Holambra	SP	0,790	1	0,2%
Itapeva	SP	0,730	1	0,2%
Itapira	SP	0,760	1	0,2%
Itatiba	SP	0,780	1	0,2%
Jaú	SP	0,780	1	0,2%
Joanópolis	SP	0,700	1	0,2%
Louveira	SP	0,780	1	0,2%
Muzambinho	MG	0,740	1	0,2%
Nazaré Paulista	SP	0,680	1	0,2%
Pederneiras	SP	0,740	1	0,2%
Piracaia	SP	0,740	1	0,2%
Piracicaba	SP	0,790	1	0,2%
Rafard	SP	0,750	1	0,2%
Ribeirão Preto	SP	0,800	1	0,2%
Rio Claro	SP	0,800	1	0,2%
Santa Cruz das Palmeiras	SP	0,730	1	0,2%
Santana de Parnaíba	SP	0,810	1	0,2%
Santo Antônio do Jacinto	MG	0,610	1	0,2%
São Paulo	SP	0,810	1	0,2%
São Pedro da União	MG	0,670	1	0,2%
Tambaú	SP	0,730	1	0,2%
Tuiuti	SP	0,730	1	0,2%
Vargem Grande do Sul	SP	0,740	1	0,2%
Sem informação	-	-	37	7,1%

Tabela 3. Características dos pacientes.

Tabela 3. Características dos pacientes

Características	N / Mediana	% / IIQ	Vivo	Óbito	Valor p ¹
Idade (anos)	61	(54-68)		62 (55-69)	0,328
Idade >75 anos	40	7,7%	25	15	0,750
Sexo masculino	375	72,1%	249	125	0,221
Caucasianos	430	82,7%	285	145	0,125
Afro-brasileiros	84	16,2%	51	33	0,391
Descendência asiática	6	1,2%	1	5	0,022
Índice de massa corpórea (g/m ²)	27,9	(25,3-30,7)		27,9 (25,5-30,8)	0,506
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	67	(61-76)		66 (60-75)	0,027
IDH da cidade de procedência	0,791	(0,762-0,805)		0,784(0,756-0,805)	0,101
Antecedentes pessoais					
Obesidade	159	30,6%	99	60	0,420
Diabetes melito	219	42,1%	130	89	0,027
Hipertensão arterial sistêmica	450	86,5%	288	162	0,328
Infarto do miocárdio prévio	378	72,7%	237	141	0,100
IAM nos últimos 30 dias	193	37,1%	123	70	0,693
IAM nos últimos 90 dias	232	44,6%	145	87	0,323
Acidente vascular encefálico	31	6,0%	18	13	0,418
Cirurgia de revascularização	19	3,7%	10	9	0,258
Intervenção coronariana percutânea	59	11,3%	44	15	0,095
Fibrilação atrial	18	3,5%	7	11	0,019
Outras arritmias	17	3,3%	9	8	0,298
Doença pulmonar obstrutiva crônica	34	6,5%	19	15	0,260
Tabagismo atual ou pregresso	326	62,7%	217	109	0,277
Hipotireoidismo	28	5,4%	18	10	0,953
Sintomas					
Insuficiência cardíaca classe III ou IV NYHA	19	3,7%	15	4	0,189
Angina do peito	372	71,5%	257	115	0,001
Angina classe IV CCS	104	20,0%	78	26	0,015
Ecocardiograma					
Dilatação do átrio esquerdo	204	39,2%	125	79	0,175
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm)	52	(50-55)		52 (50-56)	0,250
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	60	(48-67)		60 (47-66)	0,129
Fração de ejeção <30%	24	4,6%	15	9	0,808
PSAP maior que 55mmHg	8	1,5%	2	6	0,025
Hipertrofia do ventrículo esquerdo	292	56,2%	172	120	0,001
Insuficiência mitral	295	56,7%	180	115	0,038
Estenose mitral	5	1,0%	2	3	0,350
Insuficiência aórtica	99	19,0%	62	37	0,613
Estenose aórtica	14	2,7%	8	6	0,543
Disfunção diastólica	325	62,5%	218	107	0,162
Coronariografia					
Lesão da artéria coronária descendente anterior	519	99,8%	336	183	0,461
Lesão da artéria coronária circunflexa	445	85,6%	289	156	0,874
Lesão da artéria coronária direita	408	78,5%	260	148	0,324
Obstrução triarterial	359	69,0%	231	128	0,742
Laboratório					
Clearance de creatinina <30mL/min/1.73m	14	2,7%	4	10	0,004
Ureia	40	(33-50)		43 (34-54)	0,002
Ureia ≥50mg/dL	131	25,2%	70	61	0,002
Sódio - mmol/L	141	(139-142)		141 (139-143)	0,893
Potássio - mmol/L	4,3	(4,0-4,6)		4,2 (4,0-4,5)	0,148
Hemoglobina - g/dL	13,9	(12,8-14,8)		13,9 (12,5-14,8)	0,297
Hematócrito - %	41,5	(37,8-44,1)		41,3 (37,1-44,5)	0,269
Leucócitos - mm ³	7495	(6355-9012)		7495 (6520-8870)	0,579
Eletrocardiograma					
Amplitude da onda P (mV)	0,11	(0,10-0,14)		0,11 (0,10-0,15)	0,316
Duração da onda P (ms)	96	(80-110)		100 (84-112)	0,011
Dispersão da onda P (ms)	40	(20-47)		40 (20-48)	0,238
Duração da onda P acima de 110ms	138	26,5%	79	59	0,030
Fibrilação atrial	10	1,9%	6	4	0,747
Estratificação de risco pré-operatório					
Cirurgia urgente	262	50,4%	174	88	0,440
EuroSCORE (0-13 pontos)					
Baixo risco (0-2 pontos)	207	39,8%	140	67	0,273
Alto risco (6 ou mais pontos)	171	32,9%	109	62	0,722
Risco de morte em 30 dias pelo EuroSCORE	5,07	(0,57-9,57)		2,9 (1,3-11,4)	0,395

¹ Comparação entre grupos (vivo vs óbito) utilizando Mann-Whitney para variáveis contínuas e Chi-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis binárias.

Tabela 4. Perfil laboratorial

Dosagem sérica	Mediana	IIQ	No observações
TSH	2,03	(1,17-3,55)	71
HBA1C	7,3	(6,0-9,8)	66
Colesterol total	181	(151-208)	197
HDL colesterol	36	(32-43)	190
LDL colesterol	104	(80-135)	183
Glicemia de jejum	101	(89-136)	397

Tabela 5. Medicamentos em uso e conduta no perioperatório

Características	N / Mediana	% / IIQ	Vivo	Óbito	Valor p ¹
Medicações em uso pré-operatório					
Inibidor da ECA, BRA ou espironolactona	423	81,3%	271	152	0,460
Betabloqueador	434	83,5%	275	159	0,121
Antiarrítmico (BB, BCC, amiodarona, digoxina)	459	88,3%	291	168	0,065
Bloqueador do cálcio	146	28,1%	86	60	0,078
Diurético (tiazídico ou furosemida)	171	32,9%	115	80	0,031
Estatina	498	95,8%	320	178	0,211
Sinvastatina 40mg	333	64,0%	220	113	0,423
Corticoide	20	3,8%	10	10	0,159
Medicamentos suspensos >48horas antes da cirurgia					
Inibidor da ECA, BRA ou espironolactona	219	42,1%	156	63	0,009
Betabloqueador	71	13,7%	52	19	0,109
Antiarrítmico (BB, BCC, amiodarona, digoxina)	116	22,3%	85	31	0,030
Bloqueador do cálcio	49	9,4%	37	12	0,099
Diurético (tiazídico ou furosemida)	63	12,1%	47	16	0,082
Estatina	48	9,2%	37	11	0,062
Sinvastatina 40mg	35	6,7%	27	8	0,114
Corticóide	4	0,8%	1	3	0,127

Tabela 6. Enxertos, ano da cirurgia e equipe cirúrgica

Característica	N	%	Vivo	Óbito	Valor p¹
Tipo de enxerto arterial					0,647
Nenhum	14	2,7%	8	6	
1 Mamária	443	85,2%	279	164	
1 Gastroepiplóica	1	0,2%	1	0	
2 Mamárias	43	8,3%	34	9	
1 Mamária + 1 Radial	12	2,3%	9	3	
2 Mamárias + 1 Radial	6	1,2%	5	1	
2 Mamárias + 1 Gastroepiplóica	1	0,2%	1	0	
Número de enxertos arteriais					0,140
Nenhum	14	2,7%	8	6	
1 Enxerto	444	85,4%	280	164	
2 Enxertos	55	10,6%	43	12	
3 Enxertos	7	1,3%	6	1	
Total de enxertos arteriais e venosos					0,890
1 Enxerto	20	3,8%	11	9	
2 Enxertos	159	30,6%	96	63	
3 Enxertos	315	60,6%	209	106	
4 Enxertos	26	5,0%	21	5	
Ano da cirurgia					0,177
ano 2007	96	18,5%	53	43	
ano 2008	102	19,6%	55	47	
ano 2009	85	16,3%	55	30	
ano 2010	92	17,7%	56	36	
ano 2011	17	3,3%	14	3	
ano 2012	97	18,7%	81	16	
ano 2013	31	6,0%	23	8	
Cirurgião					0,325
A	80	15,4%	51	29	
B	190	36,5%	130	60	
C	87	16,7%	55	32	
D	22	4,2%	11	11	
E	15	2,9%	10	5	
F	126	24,2%	80	46	

¹ Conforme regressão logística multinomial (variável dependente: morte hospitalar ou 30 dias após alta)

Tabela 7. Cirurgia e pós-operatório imediato

Características	N / Mediana	% / IIQ	Vivo	Óbito	Valor p
Reoperação (cirurgia cardíaca prévia)	18	3,5%	10	8	0,403
1 ou mais enxertos arteriais	506	97,3%	329	177	0,543
Revascularização completa	466	89,6%	303	163	0,764
Tempos					
Tempo de CEC (min)	72	(60-83)		72 (61-83)	0,752
Tempo de pinçamento aórtico (min)	53	(40-65)		52 (39-65)	0,445
Tempo de isquemia miocárdica (min)	32	(24-40)		24 (32-40)	0,211
Tempo de cirurgia (min)	240	(210-287,5)		240 (190-280)	0,013
Tempo de intubação (min)	710	(580-885)		715 (580-960)	0,43
Tempo em UTI (dias)	4	(2,5-5)		4 (3-6)	0,137
Suporte perioperatório					
Balanço hídrico da cirurgia (mL)	237,5	(-150 - +650)		200 (-150- +600)	0,494
Sangramento total (mL)	950	(782,5-1157,5)		940 (770-1150)	0,295
Transfusão de 3 ou mais CH	78	15,0%	48	30	0,512
Recebeu balão intra-aórtico	32	6,2%	16	16	0,07
Recebeu dopamina	379	72,9%	250	129	0,366
Recebeu noradrenalina	67	12,9%	39	28	0,226
Recebeu dobutamina	31	6,0%	16	15	0,113
Recebeu nitriprussiato	273	52,5%	183	90	0,264
Laboratório					
Ureia (PO3)	48	(39-60)		50 (41-64)	0,01
Creatinina (PO3)	0,86	(0,71-1,01)		0,87 (0,73-1,02)	0,139
Clearance de Creatinina MDRD (PO3)	98,6	(75,8-123,2)		98,6 (75,7-123,6)	0,841
Sódio (PO3)	141	(139-144)		141 (139-144)	0,644
Potássio (PO3)	4,1	(3,8-4,4)		4,1 (3,8-4,4)	0,725
Hemoglobina (PO3)	9,7	(9,1-10,2)		9,6 (9,0-10,2)	0,414
Hematócrito (PO3)	28,9	(27,0-31,3)		28,9 (26,7-31,5)	0,994
Leucócitos (PO3)	15390	12650-18310		15600 (12860-18780)	0,085
Complicações					
Insuficiência renal aguda no PO ¹	25	4,8%	12	13	0,071
Fibrilação atrial aguda no PO	52	10,0%	26	26	0,018
Dias do PO em que ocorreu FA	2	(1-4)		2 (1-5)	0,458
Fibrilação atrial recorrente	25	4,8%	10	15	0,008
Reoperação	7	1,3%	1	6	0,005
IAM no PO	12	2,3%	4	8	0,021
AVC no PO	12	2,3%	6	6	0,277
Intubação por mais de 48 horas	20	3,8%	9	11	0,059
Internação prolongada em UTI (>6d)	110	21,2%	61	49	0,021

¹ Elevação acima de 1,5 vezes a creatinina basal.

Tabela 8. Desfechos primário e secundários

Desfecho	N	%
Desfecho primário		
Morte em longo prazo por todas as causas	183	35,2%
Desfechos secundários		
Morte antes da alta hospitalar	30	5,8%
Morte em 30 dias após alta	17	3,3%
Morte em 30 dias + morte hospitalar	47	9,0%
Morte em 31 e 365 dias	59	11,3%
Morte após 1 ano	77	14,8%

Tabela 9. Preditores independentes de morte em longo prazo ¹

Característica	RR	IC 95%	Valor p
Antecedentes e pré-operatório			
Descendência asiática	4,644	1,893-11,395	0,001
Diabetes melito ²	1,350	1,010-1,805	0,042
Angina do peito	0,683	0,504-0,925	0,014
Fibrilação atrial prévia	2,068	1,105-3,870	0,023
Usa antiarrítmicos (BB, BCC, digitálico ou amiodarona)	1,733	1,020-2,945	0,042
Não usa nenhum antiarrítmico	0,577	0,340-0,981	0,042
Medicação suspensa mais de 48h antes da cirurgia			
Inibidor da ECA, BRA ou espironolactona	0,721	0,531-0,980	0,036
Ecocardiograma			
PSAP acima de 55mmHg	2,653	1,168-6,025	0,020
Hipertrofia do ventrículo esquerdo	1,405	1,031-1,914	0,031
Laboratório pré-operatório			
Ureia acima de 50mg/dL	1,472	1,074-2,018	0,016
Creatinina acima de 1,7mg/dL	1,850	1,039-3,292	0,037
Eletrocardiograma pré-operatório			
Duração da onda P acima de 110ms	1,398	1,023-1,910	0,036
Estratificação de risco pré-operatório			
Alto risco pelo EuroSCORE (≥ 6 pontos)	1,919	1,050-3,509	0,034
Cirurgia e pós-operatório			
Uso de balão intra-aórtico	1,803	1,074-3,028	0,026
Complicações			
Fibrilação atrial aguda no pós-operatório	1,954	1,286-2,970	0,002
Fibrilação atrial recorrente no PO	2,645	1,554-4,504	<0,001
Reoperação	8,493	3,699-19,499	<0,001
Infarto agudo do miocárdio no PO	2,983	1,461-6,091	0,003

¹ O teste foi realizado para todas as variáveis válidas, com modelo multivariado incluindo idade, sexo e diabetes como variáveis de ajuste. A tabela mostra as variáveis significativas (valor $p < 0,05$).

² Modelo multivariado incluindo idade, sexo e diabetes.

Tabela 10. Características dos pacientes e comparação por desfecho secundário

Tabela 10. Características dos pacientes e comparação por desfecho secundário

Características	N/Median.	% / IQ	Vivo	Óbito	Valor p¹
Idade (anos)	61	(54-68)		67 (61-74)	<0,001
Sexo masculino	375	72,1%	350	25	0,002
Caucasianos	430	82,7%	399	31	0,001
Afro-brasileiros	84	16,2%	71	13	0,025
Descendência asiática	6	1,2%	3	3	0,011
Índice de massa corpórea (g/m ²)	27,9	(25,3-30,7)		28,3 (26,3-30,86)	0,457
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	67	(61-76)		65 (60-78)	0,485
IDH da cidade de procedência	0,791	(0,762-0,805)		0,785 (0,762-0,805)	0,702
Antecedentes pessoais					
Obesidade	159	30,6%	147	17	0,383
Diabetes melito	219	42,1%	191	28	0,011
Hipertensão arterial sistêmica	450	86,5%	405	45	0,053
Infarto do miocárdio prévio	378	72,7%	342	36	0,529
IAM nos últimos 30 dias	193	37,1%	171	22	0,149
IAM nos últimos 90 dias	232	44,6%	204	28	0,031
IAM há mais de 90 dias	183	35,2%	172	11	0,076
Acidente vascular encefálico	31	6,0%	27	4	0,439
Cirurgia de revascularização	19	3,7%	17	2	0,818
Intervenção coronariana percutânea	59	11,3%	53	6	0,748
Fibrilação atrial	18	3,5%	14	4	0,047
Outras arritmias	17	3,3%	11	6	<0,001
Doença pulmonar obstrutiva crônica	34	6,5%	26	8	0,002
Tabagismo atual ou pregresso	326	62,7%	302	24	0,084
Hipotireoidismo	28	5,4%	26	2	0,719
Sintomas					
Insuficiência cardíaca classe III ou IV NYHA	19	3,7%	18	1	0,559
Angina do peito	372	71,5%	341	31	0,374
Angina classe IV CCS	104	20,0%	92	12	0,320
Ecocardiograma					
Dilatação do átrio esquerdo	204	39,2%	181	23	0,153
Diâmetro diastólico do VE (mm)	52	(50-55)		52 (50-56)	0,831
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	60	(48-67)		58 (42-64)	0,088
Fração de ejeção <30%	24	4,6%	22	2	0,902
PSAP maior que 55mmHg	8	1,5%	6	2	0,113
Hipertrofia do ventrículo esquerdo	292	56,2%	256	36	0,003
Insuficiência mitral	295	56,7%	259	36	0,004
Estenose mitral	5	1,0%	3	2	0,015
Insuficiência aórtica	99	19,0%	87	12	0,234
Estenose aórtica	14	2,7%	11	3	0,101
Disfunção diastólica	325	62,5%	296	29	0,906
Coronariografia					
Lesão da artéria coronária descendente anterior	519	99,8%	472	47	0,752
Lesão da artéria coronária circunflexa	445	85,6%	405	40	0,923
Lesão da artéria coronária direita	408	78,5%	368	40	0,245
Obstrução triarterial	359	69,0%	324	35	0,399
Laboratório					
Cl. de creatinina (MDRD) - m/min/1.73m ²	84,9	(68,8-105)		83,1 (60,0-97,6)	0,376
Creatinina ≥1,7mg/dL	22	4,2%	18	4	0,126
Ureia	40	(33-50)		43 (34-54)	0,079
Ureia ≥50mg/dL	131	25,2%	115	15	0,143
Sódio - mmol/L	141	(139-142)		141 (138-143)	0,599
Potássio - mmol/L	4,3	(4,0-4,6)		4,2 (3,9-4,4)	0,014
Hemoglobina - g/dL	13,9	(12,8-14,8)		13,5 (11,5-14,4)	0,005
Hematócrito - %	41,5	(37,8-44,1)		40,2 (35,2-43,4)	0,031
Leucócitos - mm ³	7495	(6355-9012)		7690(6720-9180)	0,174
Eletrocardiograma					
Amplitude da onda P (mV)	0,11	(0,10-0,14)		0,11 (0,095-0,15)	0,722
Duração da onda P (ms)	96	(80-110)		100 (88-120)	0,154
Dispersão da onda P (ms)	40	(20-47)		40 (26-48)	0,124
Duração da onda P acima de 110ms	138	26,5%	122	16	0,222
Fibrilação atrial	10	1,9%	9	1	0,915
Estratificação de risco pré-operatório					
EuroSCORE (0-13 pontos)					
Baixo risco (0-2 pontos)	207	39,8%	197	10	0,007
Alto risco (6 ou mais pontos)	171	32,9%	144	27	<0,001
Risco de morte em 30 dias pelo EuroSCORE	5,07	(0,57-9,57)		11,43 (2,92-11,43)	<0,001

¹ Comparação entre grupos (vivo vs óbito) utilizando Mann-Whitney para variáveis contínuas e Chi-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis binárias.

Tabela 11. Medicções em uso e conduta no perioperatório, comparação por desfecho secundário.

Características	N	%	Vivo	Óbito	Valor p ¹
Medicções em uso pré-operatório					
Inibidor da ECA, BRA ou espironolactona	423	81,3%	383	40	0,488
Betabloqueador	434	83,5%	394	40	0,750
Antiarrítmico (BB, BCC, amiodarona, digoxina)	459	88,3%	417	42	0,807
Bloqueador do cálcio	146	28,1%	132	14	0,784
Diurético (tiazídico ou furosemida)	171	32,9%	149	22	0,033
Estatina	498	95,8%	451	47	0,131
Sinvastatina 40mg	333	64,0%	296	37	0,028
Corticoide	20	3,8%	18	2	0,881
Medicamentos suspensos >48horas antes da cirurgia					
Inibidor da ECA, BRA ou espironolactona	219	42,1%	206	13	0,035
Betabloqueador	71	13,7%	65	6	0,853
Antiarrítmico (BB, BCC, amiodarona, digoxina)	116	22,3%	107	9	0,585
Bloqueador do cálcio	49	9,4%	46	3	0,454
Diurético (tiazídico ou furosemida)	63	12,1%	56	7	0,541
Estatina	48	9,2%	45	3	0,479
Sinvastatina 40mg	35	6,7%	32	3	0,609
Corticoide	4	0,8%	3	1	0,264

Tabela 12. Cirurgia e pós-operatório imediato

Características	N / Mediana	% / IIQ	Vivo	Óbito	Valor p
Reoperação (cx. cardíaca prévia)	18	3,5%	16	2	0,755
1 ou mais enxertos arteriais	506	97,3%	461	45	0,488
Revascularização completa	466	89,6%	425	41	0,575
Tempos					
Tempo de CEC (min)	72	(60-83)		74 (56-93)	0,385
Tempo de pinçamento aórtico (min)	53	(40-65)		55 (40-67)	0,586
Tempo de isquemia miocárdica (min)	32	(24-40)		33 (24-41)	0,808
Tempo de cirurgia (min)	240	(210-287,5)		240 (210-300)	0,911
Tempo de intubação (min)	710	(580-885)		675 (530-1020)	0,542
Tempo em UTI (dias)	4	(2,5-5)		4 (3-7)	0,02
Suporte perioperatório					
Balanco hídrico da cirurgia (mL)	237,5	(-150 - +650)		250 (-200-+900)	0,55
Sangramento total (mL)	950	(782,5-1157,5)		1000 (830-1250)	0,095
Transfusão de 3 ou mais CH	78	15,0%	68	10	0,206
Recebeu balão intra-aórtico	32	6,2%	26	6	0,048
Recebeu dopamina	379	72,9%	341	38	0,198
Recebeu noradrenalina	67	12,9%	57	10	0,072
Recebeu dobutamina	31	6,0%	25	6	0,039
Recebeu nitriprussiato	273	52,5%	251	22	0,413
Laboratório					
Ureia (PO3)	48	(39-60)		54 (44-77)	0,008
Creatinina (PO3)	0,86	(0,71-1,01)		0,9 (0,75-1,31)	0,035
Clearance de Creatinina MDRD (PO3)	98,6	(75,8-123,2)		92,8 (68,2-115,2)	0,1
Sódio (PO3)	141	(139-144)		141 (140-145)	0,235
Potássio (PO3)	4,1	(3,8-4,4)		4,2 (3,9-4,4)	0,104
Hemoglobina (PO3)	9,7	(9,1-10,2)		9,5 (9,1-10,2)	0,762
Hematócrito (PO3)	28,9	(27,0-31,3)		28,9 (26,9-31,4)	0,975
Leucócitos (PO3)	15390	12650-18310		16490 (15120-19290)	0,002
Complicações					
Insuficiência renal aguda no PO ¹	25	4,8%	20	5	0,065
Fibrilação atrial aguda no PO	52	10,0%	41	11	0,001
Dias do PO em que ocorreu FA	2	(1-4)		3 (2-5)	0,229
Fibrilação atrial recorrente	25	4,8%	17	8	<0,001
Reoperação	7	1,3%	3	4	<0,001
IAM no PO	12	2,3%	7	5	<0,001
AVC no PO	12	2,3%	8	4	0,017
Intubação por mais de 48 horas	20	3,8%	15	5	0,011
Internação prolongada em UTI (>6 dias)	110	21,2%	96	14	0,129

¹ Elevação acima de 1,5 vezes a creatinina basal.

Tabela 13. Preditores independentes de morte hospitalar ou até 30 dias após alta¹

Característica	β (EP)	Exp (β)	IC95%	Valor p
Idade (anos) ²	0,085 (0,019)	1,088	1,048-1,130	<0,001
Sexo feminino ²	0,752 (0,323)	2,121	1,127-3,992	0,020
Caucasianos	-1,004 (0,357)	0,367	0,182-0,738	0,005
Descendência asiática	2,611 (0,958)	13,608	2,080-89,05	0,006
Antecedentes pessoais				
Diabetes melito ²	0,710 (0,323)	2,034	1,081-3,828	0,028
Outras arritmias	1,610 (0,580)	5,004	1,605-15,60	0,006
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1,361 (0,475)	3,900	1,536-9,897	0,004
Medicações em uso pré-operatório				
Sinvastatina 40mg	0,890 (0,385)	2,435	1,146-5,177	0,021
Medicações suspensas >48h antes da cirurgia				
Bloqueador do SRAA (IECA, BRA, espironolactona)	-0,729 (0,352)	0,483	0,242-0,962	0,039
Ecocardiograma				
Hipertrofia do ventrículo esquerdo	0,879 (0,368)	2,408	1,170-4,955	0,017
Insuficiência mitral	0,764 (0,370)	2,147	1,040-4,435	0,039
Laboratório				
Potássio - mmol/L	-0,936 (0,375)	0,392	0,188-0,817	0,012
Estratificação de risco pré-operatório				
EuroSCORE (0-15 pontos)	0,126 (0,054)	1,134	1,020-1,261	0,020
Alto risco (6 ou mais pontos)	0,694 (0,332)	2,001	1,044-3,834	0,037
Cirurgia				
Nº de Concentrados de Hemácias (UN)	0,203 (0,091)	1,225	1,025-1,464	0,026
Recebeu balão intra-aórtico	1,246 (0,524)	3,476	1,244-9,710	0,017
Recebeu dobutamina	1,144 (0,534)	3,140	1,102-8,947	0,032
Laboratório				
Ureia (PO3)	0,020 (0,006)	1,020	1,009-1,031	<0,001
Creatinina (PO3)	0,385 (0,164)	1,469	1,065-2,025	0,019
Complicações				
Insuficiência renal aguda no PO ³	1,186 (0,571)	3,273	1,069-10,02	0,038
Fibrilação atrial aguda no PO	1,168 (0,412)	3,215	1,435-7,207	0,005
Fibrilação atrial recorrente	1,627 (0,504)	5,089	1,895-13,66	0,001
Reoperação	3,558 (0,876)	35,145	6,311-195,7	<0,001
IAM no PO	2,155 (0,673)	8,624	2,306-32,25	0,001
Intubação por mais de 48 horas	1,668 (0,598)	5,301	1,641-17,12	0,005
Internação prolongada em UTI (>6 dias)				
Internação na UTI (dias)	0,045 (0,017)	1,046	1,012-1,082	0,007

¹ O teste foi realizado para todas as variáveis válidas, com modelo multivariado incluindo idade, sexo e diabetes como variáveis de ajuste. A tabela mostra as variáveis significativas (valor p<0,05).

² Modelo multivariado incluindo idade, sexo e diabetes.

³ Elevação acima de 1,5 vezes a creatinina basal.

Tabela 14. Modelo de regressão logística multivariada, variável dependente "morte hospitalar ou em 30 dias", modelo com 4 variáveis preditoras pré-operatórias.

Incluído	β (EP)	Exp β	Intervalo de confiança de 95% para a Exp β		Valor p
			Inferior	Superior	
Constante	-9,104 (1,37)	0			<0,001
Idade (anos)	0,091 (0,02)	1,095	1,053	1,138	<0,001
Diabetes	0,669 (0,326)	1,951	1,03	3,697	0,04
DPOC	1,212 (0,471)	3,36	1,336	8,45	0,01
Hipertrofia do ventrículo esquerdo	0,831 (0,371)	2,205	1,11	4,744	0,025

Nota: $R^2=0,081$ (Cox & Snell), 0,177 (Nagelkerke). X^2 do modelo=43,711, valor $P<0,001$.

Tabela 15. Classificação entre óbito hospitalar e em 30 dias observado vs predito (modelo com variáveis pré-operatórias)

Observado	Predito		Porcentagem de acertos
	Vivo	Óbito	
	Vivo	Óbito	
	336	137	71,0%
	14	33	70,2%
			71,0%

Nota: O valor de corte para a probabilidade predita de óbito foi 0,10.

Tabela 16. Modelo de regressão logística multivariada, variável dependente "morte hospitalar ou em 30 dias", modelo com 3 variáveis pós-operatórias mais idade.

Incluído	β (EP)	Exp (β)	Intervalo de confiança de 95% para a exp β		valor p
			Inferior	Superior	
Constante	-9,369 (1,397)	0			<0,001
Idade (anos)	0,092 (0,02)	1,096	1,055	1,139	<0,001
Uréia sérica no PO3	0,017 (0,006)	1,017	1,006	1,028	0,003
Fibrilação atrial aguda no PO	0,976 (0,413)	2,654	1,18	5,695	0,018
IAM no PO	2,011 (0,681)	7,469	1,964	28,397	0,003

Nota: $R^2=0,091$ (Cox & Snell), 0,201 (Nagelkerke). X^2 do modelo=49,751, valor $P<0,001$.

Tabela 17. Classificação entre óbito hospitalar e em 30 dias observado vs predito (modelo com variáveis pós-operatórias)

Observado	Predito		Porcentagem de acertos
	Vivo	Óbito	
	Vivo	Óbito	
	355	118	75,1%
	19	28	59,6%
			73,7%

Nota: O valor de corte para a probabilidade predita de óbito foi 0,10.

Tabela 18. Valor aditivo da duração da onda P sobre o EuroSCORE na predição de morte em longo prazo utilizando NRI (*Net Reclassification Improvement*) e IDI (*Integrated Diagnostic Improvement*).

	Morte em longo prazo pelo EuroSCORE	Morte em longo prazo pelo EuroSCORE + duração da onda P			Total
		<20%	20-30%	≥30%	
Óbito	<20%	2	2	1	5
	20-30%		28	15	43
	≥30%		13	122	135
	Total	2	43	138	183
Vivo	<20%	20	5		25
	20-30%	13	70	19	102
	≥30%	3	26	181	210
	Total	36	101	200	337

NRI: valor estimado=0,08, EP=0.039, valor p=0,037.
 IDI: valor estimado=0.01, EP=0.004, valor p=0,016.

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos

Características	Carr et al.¹³⁹	Khan et al.¹⁴⁰	Khan et al.¹⁴⁰	Zeriuoh et al.¹⁰³	Shi et al.⁹⁸
Número de pacientes	1220	1970	1970	695	5.619
País	EUA	Paquistão	Paquistão	Alemanha	Australia
Ano de publicação	2016	2016	2016	2015	2014
Número de centros	Unicêntrico, hosp. Univ.	Unicêntrico, hosp. Univ.	Unicêntrico, hosp. Univ.	Unicêntrico, hosp. Univ.	Multicêntrico, banco de dados, hosp. públicos
Período	2006-2011	2006-2012	2006-2012	2008-2010	2001-2009
RVM isolada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia eletiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia urgente/ emergência	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Re-operações	Sim	Não	Não	Não	Não
Desfechos					
Morte hospitalar	-	1,11%	1,11%		
Morte em 30 dias	-			6,90%	1,6%
Morbidade: IAM, AVC, IRA, VM>24h, re-op. Reint. <30 d	-				19,2%
Morte/morbidade em 30 dias	-				20,90%
Tempo de seguimento (anos)	5			6	
Mortalidade longo prazo	-			10,90%	
Mortalidade tardia	17%				
Mortalidade em 1 ano				8,20%	
Mortalidade na fila para RVM					
Características da Coorte					
Idade >70-80 anos	9,51%				39,90%
Sexo feminino	25,29%	15,53%	15,53%	20,86%	23,30%
Diabetes melito	34,41%	49,24%	49,24%	35,39%	35,30%
Tabagista				43,74%	15,90%
DPOC	24,90%			10,65%	12,40%
Obesidade				28,34%	
Cancer					
Cirurgia cardíaca prévia	4,37%			Nenhum	Nenhum
Fibrilação atrial				10,36%	
Duração da onda P (ms)					
Intervalo PR (ms)					
Insuficiência renal	1,52%	7,56%	7,56%	4,17%	2,60%
Creatinina >1,2mg/dL	-				-
Creatinina >2,5mg/dL					
Hemodialise					
Insuficiência cardíaca					
NYHA III/IV	14,45%				23,50%
Angina					
Angina CCS classe III/IV					
Angina instável	-				27,60%
Disfunção mod/grave do VE					21,00%
FE <30%		10,71%	10,71%		
FE<40%	20,61%			28,92%	-
FE 30-50%					
FE<50%					
EuroSCORE>7-8	-				30,40%
Lesão de tronco	36,69%	14,01%	14,01%	32,95%	
Calcificação da aorta					
Doença vascular periférica				16,26%	
Doença cerebrovascular				15,54%	
Cirurgia não-eletiva / urgente	-			35,54%	42,30%
Cirurgia de emergência	0,76%				4,70%
Ruptura do miocárdio					
Uso de BIA pré-operatorio					
Choque cardiogenico					
ICP < 3 dias					
IAM <24 horas					
IAM <=7 dias					
Doença carotídea					
RVM sem CEC				Nenhuma	
Fibrilação atrial no PO		11,47%	11,47%		

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos (cont.)

Características	Kim et al.¹⁰⁷	Kim et al.¹⁰⁷	O'Neal et al.¹⁴¹	Velazquez et al.¹⁴²	Shahian et al.¹¹⁸
Número de pacientes	5.203	5.203	13.354	763	348.341
País	Coréia do Sul	Coréia do Sul	EUA	EUA	EUA
Ano de publicação	2014	2014	2014	2012	2012
Número de centros	Unicêntrico, hosp. univ., banco dados	Unicêntrico, hosp. univ., banco dados	Unicêntrico, hosp. univ., banco dados	Unicêntrico, banco de dados	Multicêntrico, 12 centros, STSACS
Período	1989-2012	1989-2012	1992-2011	1995-2009	2002-2007
RVM isolada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia eletiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia urgente/ emergência	Não	Não	Não	Não	Sim
Re-operações	Não	Não	Não	Sim	Não
Desfechos					
Morte hospitalar				?	-
Morte em 30 dias	1,2%	1,2%		?	3,20%
Morbidade: IAM, AVC, IRA, VM>24h, re-op, reint.<30 d				?	-
Morte/morbidade em 30 dias				?	-
Tempo de seguimento (anos)	6,40	6,40	7,3	5	3
Mortalidade longo prazo	22,70%	22,70%	28%?	-	-
Mortalidade tardia				29%	23,30%
Mortalidade em 1 ano					
Mortalidade na fila para RVM					
Características da Coorte					
Idade >70-80 anos			?	Nenhum	
Sexo feminino	24,70%	24,70%	29,43%	21,40%	32%
Diabetes melito	23,40%	23,40%	34,98%	34%	36%
Tabagista			24,42%	66%	13%
DPOC			7,39%	?	21%
Obesidade					
Cancer					
Cirurgia cardíaca prévia			Nenhuma	4%	5,40%
Fibrilação atrial	0,80%	0,80%			
Duração da onda P (ms)					
Intervalo PR (ms)					
Insuficiência renal				3,10%	6%
Creatinina >1,2mg/dL				-	
Creatinina >2,5mg/dL				-	
Hemodialise			1,67%	-	1%
Insuficiência cardíaca					
NYHA III/IV			?	47%	61%
Angina					
Angina CCS classe III/IV					
Angina instável			?	-	39%
Disfunção mod/grave do VE			14,52%	100%	
FE <30%					
FE<40%				-	
FE 30-50%					
FE<50%					
EuroSCORE>7-8			?	-	
Lesão de tronco	24,00%	24,00%	20,59%	Nenhum	32%
Calcificação da aorta					
Doença vascular periférica					
Doença cerebrovascular					
Cirurgia não-eletiva / urgente			?	Nenhuma	46%
Cirurgia de emergência			Nenhuma	Nenhuma	4%
Ruptura do miocárdio					
Uso de BIA pré-operatório					
Choque cardiogênico					
ICP < 3 dias					
IAM <24 horas					
IAM <=7 dias					
Doença carotídea					
RVM sem CEC					
Fibrilação atrial no PO					

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos cont.)

Características	Shahian et al. ¹¹⁸	Rexius et al. ¹⁰⁸	O'Boyle et al. ¹¹⁵	Girerd et al. ¹¹⁴	Girerd et al. ¹¹⁴
Número de pacientes	348.341	10.657	13.337	6.728	6.728
País	EUA	Escandinávia	Reino Unido	Canadá	Canadá
Ano de publicação	2012	2012	2012	2012	2012
Número de centros	Multic., (12) STSACS	Dois centros, 1hosp. Univ.	1 centro, hosp.univ., banco	Unicêntrico	Unicêntrico
Período	2002-2007	1995-2005	1997-2010	2000-2007	2000-2007
RVM isolada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia eletiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia urgente/ emergência	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Re-operações	Não	Não	Não	Não	Não
Desfechos					
Morte hospitalar	-				
Morte em 30 dias	3,20%	1,60%	2,10%	1,30%	1,30%
Morbidade: IAM, AVC, IRA, VM>24h, re-op, reint.<30 d	-				
Morte/morbidade em 30 dias	-				
Tempo de seguimento (anos)	3	5,4	6,7	2,8	2,8
Mortalidade longo prazo	-	14,70%		12,75%	12,75%
Mortalidade tardia	23,30%	12,97%	3,20%		
Mortalidade em 1 ano					
Mortalidade na fila para RVM		0,80%			
Características da Coorte					
Idade >70-80 anos					
Sexo feminino	32%	22%	19,60%	22,20%	22,20%
Diabetes melito	36%	20%	36,70%	31,20%	31,20%
Tabagista	13%				
DPOC	21%	5%		10,50%	10,50%
Obesidade					
Cancer					
Cirurgia cardíaca prévia	5,40%				
Fibrilação atrial		2%		Nenhum	Nenhum
Duração da onda P (ms)					
Intervalo PR (ms)					
Insuficiência renal	6%			5,20%	5,20%
Creatinina >1,2mg/dL					
Creatinina >2,5mg/dL					
Hemodialise	1%		0,40%		
Insuficiência cardíaca			0,14%		
NYHA III/IV	61%	15%			
Angina					
Angina CCS classe III/IV					
Angina instável	39%	30%			
Disfunção mod/grave do VE			40,30%		
FE <30%					
FE<40%					
FE 30-50%					
FE<50%				22,60%	22,60%
EuroSCORE>7-8					
Lesão de tronco	32%	21%			
Calcificação da aorta					
Doença vascular periférica					
Doença cerebrovascular					
Cirurgia não-eletiva / urgente	46%	37%	18,20%		
Cirurgia de emergência	4%	Nenhum	1,30%	29,10%	29,10%
Ruptura do miocárdio					
Uso de BIA pré-operatorio					
Choque cardiogenico					
ICP < 3 dias					
IAM <24 horas					
IAM <=7 dias					
Doença carotídea					
RVM sem CEC					
Fibrilação atrial no PO					

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos (cont.)

Características	Filardo et al. ⁸⁴	Filardo et al. ⁸⁴	Cervera et al. ¹¹²	Cervera et al. ¹¹²	Likosky et al. ¹⁴³
Número de pacientes	6.899	8.529	1503	1503	20703
País	EUA	EUA	EUA	EUA	Estados Unidos
Ano de publicação	2009	2012	2012	2012	2011
Número de centros	Unicêntrico, hospital universitário	Unicêntrico, hospital universitário	MEDVAMC , CICSP, D. Veterans Af.	MEDVAMC , CICSP, Veterans Af.	8 centros, Northern New England
Período	1997-2006	1997-2010	1997-2009	1997-2009	2000-2008
RVM isolada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia eletiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia urgente/ emergência	Sim	Sim	Não	Não	Não
Re-operações	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Desfechos					
Morte hospitalar		Excluídos			2,02%
Morte em 30 dias		Excluídos	1,06%	1,06%	
Morbidade: IAM, AVC, IRA, VM>24h, re-op, reint.<30 d			1,86%	1,86%	
Morte/morbidade em 30 dias					
Tempo de seguimento (anos)		14	5,4	5,4	4
Mortalidade longo prazo					
Mortalidade tardia		27,90%	63,07%?	63,07%?	
Mortalidade em 1 ano					
Mortalidade na fila para RVM					
Características da Coorte					
Idade >70-80 anos					7,41%
Sexo feminino	28,21%	27,00%	0,50%	0,50%	25,57%
Diabetes melito	34,08%	34,90%	42,04%	42,04%	35,60%
Tabagista	25,16%	22,00%	35,10%	35,10%	22,32%
DPOC	14,41%	11,40%	33,73%	33,73%	11,20%
Obesidade					
Cancer					
Cirurgia cardíaca prévia	6,77%	7,10%			3,80%
Fibrilação atrial	Nenhum	4,00%			7,04%
Duração da onda P (ms)					
Intervalo PR (ms)					
Insuficiência renal	5,28%	4,80%			
Creatinina >1,2mg/dL					
Creatinina >2,5mg/dL					
Hemodialise					3,53%
Insuficiência cardíaca	17,63%				12,02%
NYHA III/IV			36,19%	36,19%	
Angina	66,15%	59,60%			
Angina CCS classe III/IV			60,60%	60,60%	
Angina instável					
FE <30%					
FE<40%					12,14%
FE 30-50%					
FE<50%					
EuroSCORE>7-8					
Lesão de tronco	21,76%	23,90%			31,17%
Calcificação da aorta					
Doença vascular periférica	16,83%	16,90%	39,60%	39,60%	23,73%
Doença cerebrovascular	5,36%	6,10%	29,20%	29,20%	
Cirurgia não-eletiva / urgente	17,53%	22%	Nenhuma	Nenhuma	70,88%
Cirurgia de emergência			Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Ruptura do miocárdio					
Uso de BIA pré-operatório	11,83%	10,90%	Nenhum	Nenhum	
Choque cardiogenico					
ICP < 3 dias			0,46%	0,46%	
IAM <24 horas	37,53%	38,40%	Nenhum	Nenhum	
IAM <=7 dias					25,10%
Doença carotídea					
RVM sem CEC	8,98%	9,20%			
Fibrilação atrial no PO	26%				

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos(cont.)

Características	Ahmed et al. ¹⁰⁹	Ahmed et al. ¹⁰⁹	van Straten et al. ¹³⁴	van Straten et al. ¹³⁴	Hadjinikolaou et al. ¹⁴⁴
Número de pacientes	4742	4742	10.425	10.425	2897
País	Australia	Australia	Países Baixos	Países Baixos	Reino Unido
Ano de publicação	2011	2011	2010	2010	2010
Número de centros	Dois centros	Dois centros	Unicêntrico, banco de dados	Unicêntrico, banco de dados	Unicêntrico, PATS, HES
Período	1996-2004	1996-2004	1998-2007	1998-2007	2002-2007
RVM isolada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia eletiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia urgente/emergência	Não	Não	Sim	Sim	Não
Re-operações	Não	Não	Sim	Sim	Não
Desfechos					
Morte hospitalar					
Morte em 30 dias	1,90%	1,90%			1,21%
Morbidade: IAM, AVC, IRA, VM>24h, re-op, reint.<30 d	16,40%	16,40%			
Morte/morbidade em 30 dias	18,24%	18,24%			
Seguimento (anos)	7,9	7,9	4,4	4,4	
Mortalidade longo prazo	18,30%	18,30%	59,17%?	59,17%?	
Mortalidade tardia					
Mortalidade em 1 ano			18,48%?	18,48%?	18,57%
Mortalidade na fila para RVM					
Características da Coorte					
Idade >70-80 anos					
Sexo feminino			23,02%	23,02%	19,98%
Diabetes melito	23,60%	23,60%			
Tabagista	63,83%	63,83%			
DPOC	14,91%	14,91%	12,55%	12,55%	9,89%
Obesidade					
Cancer					
Cirurgia cardíaca prévia			5,93%	5,93%	
Fibrilação atrial					
Duração da onda P (ms)					
Insuficiência renal	4,91%	4,91%			1,63%
Creatinina >1,2mg/dL					
Creatinina >2,5mg/dL					
Hemodialise					
Insuficiência cardíaca					
NYHA III/IV					
Angina					
Angina CCS classe III/IV	73,85%	73,85%			
Angina instável					
Disfunção mod/grave do VE	6,12%	6,12%	3,34%	3,34%	
FE <30%					6,93%
FE<40%					
FE 30-50%					28,01%
FE<50%	20,77%	20,77%			
EuroSCORE>7-8					
Lesão de tronco					
Calcificação da aorta					
Doença vascular periférica	18,94%	18,94%	11,60%	11,60%	6,54%
Doença cerebrovascular	10,99%	10,99%			
Cirurgia não-eletiva / urgente	17,63%	17,63%			25,35%
Cirurgia de emergência	3,16%	3,16%	4%	4%	1,68%
Ruptura do miocárdio					
Uso de BIA pré-operatório					
Choque cardiogenico	0,44%	0,44%			
ICP < 3 dias					
IAM <24 horas					
IAM <=7 dias	10,94%	10,94%			
Doença carotídea					
RVM sem CEC			8,90%	8,90%	
Fibrlação atrial no PO					

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos (cont.)

Características	Toumpoulis et al. ¹⁰⁵	Toumpouli et al. ¹⁰⁵	Au et al. ¹¹³	Engelbrechtsen et al. ¹¹⁰	Halkos et al. ⁵⁶
Número de pacientes	4140	4140	904	1351	3201
País	Estados Unidos	Estados Unidos	China	Países Baixos	EUA
Ano de publicação	2009	2009	2009	2009	2008
Número de centros	Unicêntrico, hosp.. univ.	Unicêntrico, hosp.. univ.	Unicêntrico, hosp.. univ.	Multicêntrico, registro nacional	Unicêntrico, hosp.. univ.
Período	1992-2003	1992-2003	1999-2003	2003-2006	2002-2006
RVM isolada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia eletiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia urgente/ emergência	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Re-operações	Sim	Sim	Não	?	Não
Desfechos					
Morte hospitalar	2,94%	2,94%		-	
Morte em 30 dias			3,10%	0,80%	
Morbidade: IAM, AVC, IRA, VM>24h, re-op, reint.<30 d				-	
Morte/morbidade em 30 dias				-	
Tempo de seguimento (anos)	7	7	4	3	2,81
Mortalidade longo prazo	31,40%	31,40%		7,10%	13,79%
Mortalidade tardia			8,96%	-	
Mortalidade em 1 ano					
Características da Coorte					
Idade >70-80 anos				36,50%	
Sexo feminino	31,30%	31,30%	5,97%	18,80%	28,40%
Diabetes melito	34,59%	34,59%	41,70%	15,90%	40,14%
Tabagista	14,80%	14,80%		27,30%	27,65%
DPOC	13,48%	13,48%	13,16%	6,40%	12,96%
Obesidade					
Cancer					
Cirurgia cardíaca prévia	6,76%	6,76%		?	Nenhum
Fibrilação atrial					
Duração da onda P (ms)					
Intervalo PR (ms)					
Insuficiência renal	2,51%	2,51%	5,42%	1,30%	5,90%
Creatinina >1,2mg/dL				-	
Creatinina >2,5mg/dL					
Hemodialise	1,45%	1,45%	1,88%		2,31%
Insuficiência cardíaca	15,04%	15,04%			14,87%
NYHA III/IV				?	20,96%
Angina					
Angina CCS classe III/IV					18,09%
Angina instável	65,24%	65,24%		1,80%	
Disfunção mod/grave do VE				Sim	
FE <30%	15,12%	15,12%	6,08%		
FE<40%				Sim	
FE 30-50%	55,75%	55,75%	19,36%		
FE<50%					
EuroSCORE>7-8				13,10%	
Lesão de tronco			9,29%	?	21,27%
Calcificação da aorta	8,16%	8,16%			
Doença vascular periférica	15,29%	15,29%	7,41%		13,84%
Doença cerebrovascular	6,57%	6,57%	5,64%		9,06%
Cirurgia não-eletiva / urgente	61,69%	61,69%		Sim	Nenhuma
Cirurgia de emergência	8,01%	8,01%		3,60%	Nenhuma
Ruptura do miocárdio	0,12%	0,12%			
Uso de BIA pré-operatório	5,80%	5,80%	4,65%		
Choque cardiogenico	0,36%	0,36%			Nenhum
ICP < 3 dias	2,15%	2,15%			
IAM <24 horas					
IAM <=7 dias	47,07%	47,07%			
Doença carotídea			12,17%		16,53%
RVM sem CEC					71,63%
Fibrilação atrial no PO					

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos (cont.)

Características	Dunning et al.¹⁰⁴	Dunning et al.¹⁰⁴	Molstad, P.¹³³	Lauer et al.¹¹¹
Número de pacientes	1180	621	4.449	8.166
País	Reino Unido	Reino Unido	Noruega	Estados Unidos
Ano de publicação	2008	2008	2007	2007
Número de centros	Unicêntrico, hosp. Univ., banco dados	Unicêntrico, hosp. Univ., banco dados	Unicêntrico, hospital cardiológico	Unicêntrico, Cleveland Clinic
Período	1994-1996	1994-1996	1999-2005	1990-2003
RVM isolada	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia eletiva	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia urgente/ emergência	Sim	Sim	Sim	Sim
Re-operações	Sim	Sim	Sim	Não
Desfechos				
Morte hospitalar				
Morte em 30 dias	3,30%	3,30%	0,80%	1,40%
Morbidade: IAM, AVC, IRA, VM>24h, re-op, reint.<30 d				
Morte/morbidade em 30 dias				
Tempo de seguimento (anos)	9,9	9,9	3,8	6
Mortalidade longo prazo	34%	34%	7,86%	18,56%
Mortalidade tardia				
Mortalidade em 1 ano				
Mortalidade na fila para RVM				
Características da Coorte				
Idade >70-80 anos				
Sexo feminino	22,60%	22,60%	22,50%	26,00%
Diabetes melito	8,70%	8,70%	14,70%	27,00%
Tabagista	16%	16%	22%	63%
DPOC	9,40%	9,40%		
Obesidade				
Cancer				
Cirurgia cardíaca prévia	2,80%	2,80%	4,20%	
Fibrilação atrial				Nenhum
Duração da onda P (ms)				112 (100-120)
Intervalo PR (ms)				164 (148-184)
Insuficiência renal				
Creatinina >1,2mg/dL				
Creatinina >2,5mg/dL				
Hemodialise				
Insuficiência cardíaca				
NYHA III/IV	11,70%	11,70%		26,00%
Angina				
Angina CCS classe III/IV	71,20%	71,20%	60,90%	16,00%
Angina instável				
Disfunção mod/grave do VE				
FE <30%				
FE<40%				
FE 30-50%				
FE<50%				
EuroSCORE>7-8				
Lesão de tronco	16,10%	16,10%		Nenhum
Calcificação da aorta				
Doença vascular periférica	13,60%	13,60%		25,00%
Doença cerebrovascular				
Cirurgia não-eletiva / urgente	39,20%	39,20%		
Cirurgia de emergência	0,25%	0,25%		3,00%
Ruptura do miocárdio				
Uso de BIA pré-operatório	2,50%	2,50%		2,00%
Choque cardiogenico				
ICP < 3 dias				
IAM <24 horas				
IAM <=7 dias				
Doença carotídea				25%
RVM sem CEC				
Fibrilação atrial no PO				

Tabela 19. Revisão da literatura, mortalidade precoce e tardia, comparação entre diferentes estudos clínicos (cont.)

Características	Leavitt et al. ⁶²	Gao et al. ¹¹⁷	Schachner et al. ¹⁰⁶	Malenka et al. ¹⁴⁵	Leavitt et al. ¹¹⁶
Número de pacientes	33.137	22.378	500	10198	36641
País	EUA	EUA	Austria	EUA	EUA
Ano de publicação	2006	2006	2005	2005	2004
Número de centros	Multicêntrico, NNECDSG	Unicêntrico, sistema de saúde	Unicêntrico, hospital universitário	Multicêntrico, banco (Northern New England)	Multicêntrico, NNECDSG
Período	1992-2001	1968-2003	1998-2004	1994-2001	1992-2001
RVM isolada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia eletiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cirurgia urgente/ emergência	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Re-operações	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Desfechos					
Morte hospitalar				1,66%	
Morte em 30 dias		2,50%	2,20%	-	
Morte/morbidade em 30 dias			?	-	
Tempo de seguimento (anos)		35	4,6	3,6	
Mortalidade longo prazo	16,13%	93% (+1,2%)	11%	20%?	15,77
Mortalidade tardia	4,1 mortes/100P.A.	19,05%		-	3,7 mortes/100 pes-anos
Características da Coorte					
Idade >70-80 anos	6,20%		32%	34,00%	
Sexo feminino	27,99%	24,00%	23%	26,70%	
Diabetes melito	18,58%	21,00%	23%	34,4	30,80%
Tabagista			?	?	
DPOC	10,63%	6,30%	11%	9,00%	10,40%
Obesidade					20,30%
Cancer					2,50%
Cirurgia cardíaca prévia	6,30%	9,80%	4%	Nenhum	
Fibrilação atrial					
Duração da onda P (ms)					
Intervalo PR (ms)					
Insuficiência renal		2,10%		2,90%	1,40%
Creatinina >1,2mg/dL			26%	-	
Creatinina >2,5mg/dL					
Hemodialise	3,06%				
Insuficiência cardíaca	14,65%				
NYHA III/IV				16,40%	
Angina					
Angina CCS classe III/IV		76,00%			
Angina instável			20%	Nenhum	
Disfunção mod/grave do VE			-		
FE <30%					
FE<40%	14,93%		10%	14,30%	
FE 30-50%					
FE<50%					
EuroSCORE>7-8			?	?	
Lesão de tronco	24,75%			Nenhum	
Calcificação da aorta					
Doença vascular periférica	18,64%				19,30%
Doença cerebrovascular					
Cirurgia não-eletiva / urgente	61,88%	41,00%	6%	63,10%	
Cirurgia de emergência	6,87%	12,00%	?	Nenhum	
Ruptura do miocárdio					
Uso de BIA pré-operatorio					
Choque cardiogenico					
ICP < 3 dias					
IAM <24 horas					
IAM <=7 dias	12,53%				
Doença carotídea					
RVM sem CEC		0,70%			
Fibrilação atrial no PO					

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos

Características	Carr et al. 139	Khan et al. 129	Khan et al. 67	Zerrouh et al. 103	Shi et al. 98
Número de pacientes	1220	1970	1970	695	5.619
País	EUA	Paquistão	Paquistão	Alemanha	Australia
Ano de publicação	2016	2016	2016	2015	2014
Preditores pré-operatórios		Morbidade PO	Mort. precoce	Mort. 30 dias	
EuroSCORE ≥ 6				16,98 (4,07-70,85)	
Idade ≥ 60 anos		1,78 (1,36-2,34)	2,24 (0,88-5,69)		
Idade ≥ 70 anos	7 pontos			1,04 (0,56-1,95)	-
Sexo feminino		0,95 (0,65-1,38)	8,26 (3,33-20,52)	1,55 (0,79-3,03)	
IMC $< 18,5$	2 pontos				
IMC > 30				1,01 (0,52-1,96)	
Diabetes melito	2 pontos	1,06 (0,81-1,40)	2,26 (0,89-5,67)	1,18 (0,64-2,19)	
Hipercolesterolemia		1,51 (1,14-2,00)	1,65 (0,64-4,26)	0,27 (0,15-0,51)	
Hipertensão		1,31 (0,94-1,83)	1,80 (0,48-6,74)	0,55 (0,26-1,22)	
Tabagista				1,27 (0,59-2,33)	
DPOC	1 ponto			2,13 (0,99-4,62)	-
Fibrilação atrial pré-op.				4,60 (2,34-9,03)	
Insuficiência renal		5,92 (2,26-15,48)		2,25 (1,23-4,14)	
Creatinina $> 2\text{mg/dL}$	3 pontos	6,13 (4,26-8,84)		4,32 (1,66-11,24)	
Hemodialise	6 pontos				
Fração de ejeção 30-50%		0,88 (0,53-1,34)	1,12 (0,23-5,40)		
Fração de ejeção $< 40\%$	-			5,36 (2,82-10,21)	-
Fração de ejeção $< 30\%$	2 pontos	1,05 (0,78-1,41)	1,92 (0,76-4,86)		
Hipertensão pulmonar				4,44 (1,81-10,89)	
IC classe III ou IV NYHA				2,96 (1,48-5,94)	
Doença cerebrovascular	1 ponto			0,79 (0,33-1,91)	
Doença vascular periférica	1 ponto			2,62 (1,36-5,03)	-
Cirurgia de emergência				6,43 (3,15-12,76)	
Instab. Hemod. Ou choque	2 pontos				
Lesão de tronco	1 ponto	1,27 (0,88-1,83)	2,44 (0,83-7,16)	1,63 (0,89-3,00)	
Coronariopatia triarterial				0,54 (0,27-1,05)	
Arritmia ventricular maligna	1 ponto				
Cirurgia cardíaca prévia	1 ponto				
BIA ou inotrópicos pré-cx				15,91 (8,25-30,67)	
IAM prévio				3,26 (1,76-6,06)	
Estatinas				0,27 (0,14-0,51)	
Antiplaquetário				2,90 (1,50-5,59)	
Beta-bloqueadores				0,38 (0,20-0,73)	
Preditores pós-operatórios		Morbidade PO	Mort. Precoce		
Cirurgia $> 180\text{min.}$				2,47 (1,25-4,88)	
CEC > 120 minutos				9,36 (4,85-18,04)	
CEC $\geq 72\text{min}$		1,16 (0,85-1,58)	2,88 (1,17-7,05)		
Pinçamento aórtico $> 45\text{min}$				0,91 (0,46-1,78)	
Tempo de reperfusão $> 60\text{min.}$				13,4 (6,57-27,34)	
Hemofiltração				8,54 (4,35-16,10)	
RVM $< 3\text{d}$ após CATE				4,41 (2,26-8,60)	
RVM $< 24\text{h}$ após CATE				5,79 (2,99-11,24)	
RVM realizada após 20h				1,57 (0,64-3,86)	
Cardioplegia hipotérmica intermit.				0,89 (0,43-1,86)	
Cardiop. normotérmica intermit.				0,99 (0,48-2,00)	
Inib. da fosfodiesterase (Corotrop)				3,71 (2,00-6,90)	
IAM pós-operatório				14,71 (6,92-31,26)	
Insuficiência renal no PO					3,27 (1,12-9,55)
Hemodiálise				8,08 (3,77-12,30)	
Concentrado de hemáceas				0,92 (0,90-0,94)	
$> 5\text{ CH}$				8,48 (4,39-16,39)	
Re-exploração cirúrgica				6,91 (3,34-14,31)	
Sangramento total $> 1\text{L}$				2,62 (1,20-5,73)	
Uso de BIA				3,68 (1,43-9,45)	
Uso de inotrópico $> 48\text{h}$				12,19 (3,65-40,7)	
UTI $> 3\text{ dias}$				3,28 (1,67-6,43)	

Intubação >48 horas				11,23 (5,54-22,73)	
Internação >15 dias				1,07 (0,51-2,21)	
ECMO				107,8 (29,6-392,7)	
Tempo de sangram.>150seg				4,33 (1,85-10,10)	
Pneumonia				12,39 (5,19-29,6)	
Infecção da ferida operatória				0,77 (0,23-2,57)	

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos (cont.)

Características	Girerd et al. ¹¹⁴	Filardo et al. ⁸⁴	Filardo et al. ⁸⁴	Cervera et al. ¹¹²
Número de pacientes	6.728	6.899	8.529	1503
País	Canada	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos
Ano de publicação	2012	2009	2012	2012
Preditores pré-operatórios, desfechos	Mortalidade em longo prazo		Mortalidade tardia	Mortalidade em 30 dias
Limitação funcional pré-operatório				1,4 (0,3-5,8)
Idade	1,07 (1,05-1,08)			
Sexo feminino	1,48 (1,17-1,89)			
IMC<20	1,60 (0,90-2,89)			
Diabetes melito	1,74 (1,39-2,17)			
Hipertensão	1,59 (1,23-2,03)		1,11 (1,01-1,22)	
Tabagista			1,44 (1,28-1,61)	
Ex-tabagista			1,16 (1,05-1,28)	
DPOC	2,71 (2,10-3,52)		1,58 (1,41-1,76)	
Fibrilação atrial pré-op.			1,24 (1,06-1,45)	
Insuficiência renal	2,98 (2,19-4,05)		2,04 (1,68-2,47)	
Fração de ejeção <50%	2,26 (1,79-2,85)			
Insuficiência cardíaca			1,43 (1,29-1,58)	
Doença cerebrovascular	2,77 (1,94-3,92)		1,44 (1,25-1,66)	
Doença vascular periférica			1,31 (1,19-1,44)	
Cirurgia de emergência	1,31 (1,02-1,66)			
Lesão de tronco			1,13 (1,03-1,25)	
Coronariopatia triarterial	1,40 (1,12-1,75)			
Cirurgia cardíaca prévia			1,24 (1,07-1,44)	
IAM prévio	1,56 (1,25-1,95)			
IAM 6 a 24h			0,99 (0,88-1,12)	
ICP prévia			0,97 (0,87-1,09)	
Estatinas	0,61 (0,48-0,77)			
iECA	1,36 (1,10-1,72)			
AAS	0,78 (0,60-1,00)			
Beta-bloqueadores	0,68 (0,53-0,87)			
Preditores pós-operatórios, desfechos	Mortalidade em longo prazo		Mortalidade tardia	Mortalidade em 30 dias
Fibrilação atrial no PO	1,85 (1,48-2,32)	1,29 (1,16-1,45)		
IAM pós-operatório	1,41 (1,02-1,97)			
Insuficiência renal no PO	4,16 (3,07-5,67)			
AVC perioperatório	7,61 (5,24-11,11)			
Cirurgia sem CEC			1,20 (1,04-1,39)	

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos (cont.)

Características	Cervera et al.¹¹²	Likosky et al.¹⁴³	Ahmed et al.¹⁰⁹	Ahmed et al.¹⁰⁹
Número de pacientes	1503	20703	4742	4742
País	Estados Unidos	Estados Unidos	Australia	Australia
Ano de publicação	2012	2011	2011	2011
Preditores pré-operatórios, desfechos	Mortalidade tardia (10 anos)		Mortalidade e morbidade em 30 dias	Mortalidade em longo prazo
Limitação funcional pré-operatório	1,0 (0,7-1,4)			
Idade			1,01 (1,00-1,02)	1,08 (1,06-1,08)
Sexo feminino			1,29 (1,04-1,59)	0,92 (0,77-1,11)
Superfície corporea			0,87 (0,58-1,30)	0,82 (0,57-1,19)
Diabetes melito			1,16 (0,97-1,39)	1,27 (1,08-1,48)
Hipercolesterolemia			1,01 (0,85-1,19)	0,75 (0,65-0,87)
Hipertensão			0,98 (0,83-1,15)	1,09 (0,94-1,25)
Tabagista			1,04 (0,88-1,24)	1,24 (1,07-1,44)
DPOC			1,10 (0,89-1,35)	1,38 (1,18-1,63)
Insuficiência renal			1,48 (1,08-2,04)	2,42 (1,92-3,05)
Fração de ejeção <50%			1,18 (0,97-1,44)	1,23 (1,05-1,45)
Fração de ejeção <30%			1,88 (1,41-2,50)	2,52 (2,05-3,09)
Insuficiência cardíaca			1,10 (0,86-1,40)	1,39 (1,17-1,65)
Doença vascular periférica			0,96 (0,79-1,18)	1,23 (1,05-1,42)
Cirurgia de urgência (aguda)			1,50 (1,23-1,82)	1,01 (0,85-1,20)
Cirurgia de emergência			3,08 (2,15-4,42)	0,96 (0,65-1,42)
Angina CCA III/IV			0,90 (0,75-1,08)	1,14 (0,96-1,35)
Cirurgia cardíaca prévia		1,79 (1,51-2,11)		
IAM na mesma internação			1,25 (0,97-1,63)	1,40 (1,04-1,88)
Preditores pós-operatórios, desfechos	Mortalidade tardia (10 anos)		Mortalidade e morbidade em 30 dias	Mortalidade em longo prazo
Duração da cirurgia (minutos)			1,01 (1,00-1,01)	1,00 (1,00-1,01)
Enxerto mamária			1,02 (0,85-1,23)	0,73 (0,63-0,84)
3 ou mais enxertos			0,87 (0,74-1,03)	0,79 (0,68-0,91)

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos (cont.)

Características	van Straten et al.¹³⁴	van Straten et al.¹³⁴	Hadjinikolaou et al.¹⁴⁴	Toumpoulis et al.¹⁰⁵
Número de pacientes	10.425	10.425	2897	4140
País	Países Baixos	Países Baixos	Reino Unido	Estados Unidos
Ano de publicação	2010	2010	2010	2009
Preditores pré-operatórios, desfechos	Mortalidade em 30 dias	Mortalidade tardia		Mortalidade intra-hospitalar
EuroSCORE			b=7,76(SE1,21)	
Idade	1,08 (1,06-1,10)	1,09 (1,08-1,10)		
Sexo masculino	0,77 (0,58-1,02)	0,83 (0,72-0,96)		
Etnia (Sul asiático)			b=0,72 (SE0,52)	
IMC			b=0,008 (SE0,04)	
Diabetes melito	1,48 (1,12-1,96)	1,74 (1,52-2,00)	b=0,09 (SE 0,39)	
Hipertensão	0,94 (0,73-1,21)	1,22 (1,07-1,38)		
DPOC	1,91 (1,41-2,60)	1,80 (1,54-2,10)		
Insuficiência renal				5,07 (2,37-10,84)
Clearance de creatinina	0,97 (0,97-0,98)	0,97 (0,97-0,98)		
Hemoglobina pré-op	0,70 (0,64-0,76)	0,61 (0,57-0,65)		
Fração de ejeção <35%	6,02 (4,17-8,68)	2,59 (2,03-3,31)		
Hipertrofia do VE				1,04 (0,60-1,81)
Insuficiência cardíaca				2,10 (1,19-7,89)
Doença vascular periférica	1,60 (1,16-2,23)	2,30 (1,97-2,69)		
Cirurgia de emergência	6,78 (4,94-9,31)	1,25 (0,93-1,67)		3,44 (1,93-6,10)
Arritmia ventricular maligna				3,28 (1,36-7,89)
Cirurgia cardíaca prévia	4,26 (3,12-5,84)	1,54 (1,25-1,90)		
ICP prévia			b=0,005 (SE0,61)	
Preditores pós-operatórios, desfechos	Mortalidade em 30 dias	Mortalidade tardia		Mortalidade intra-hospitalar
Tempo de CEC	1,01 (1,01-1,01)			1,01 (1,00-1,01)
IAM pós-operatório	5,78 (3,91-8,43)	1,81 (1,33-2,47)		10,92 (3,01-39,60)
AVC perioperatório				3,66 (1,65-8,12)
2 ou mais enxertos arteriais				0,57 (0,35-0,92)
Número de enxertos	0,91 (0,82-1,02)	1,08 (1,03-1,14)		
Cirurgia sem CEC	0,68 (0,41-1,17)	0,76 (0,58-1,00)		
Concentrado de hemáceas	1,31 (1,27-1,35)	1,16 (1,13-1,20)		
Plasma fresco congelado	1,40 (1,33-1,47)	1,15 (1,08-1,23)		
Plaquetas	2,81 (2,37-3,33)	1,33 (1,12-1,73)		
Re-exploração cirúrgica	5,78 (4,27-7,83)	1,62 (1,29-2,04)		
Uso de BIA	14,68 (10,51-20,50)	1,95 (1,38-2,76)		
Sepse e/ou endocardite				7,79 (2,85-21,30)
Complicações gastrointestinais				8,14 (3,57-18,56)
Falência respiratória				9,32 (5,52-15,75)

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos (cont.)

Características	Toumpoulis et al.¹⁰⁵	Au et al.¹¹³	Engelbrechtsen et al.¹¹⁰	Halkos et al.⁵⁶
Número de pacientes	4140	904	1351	3201
País	Estados Unidos	China	Países Baixos	Estados Unidos
Ano de publicação	2009	2009	2009	2008
Preditores pré-operatórios, desfechos	Mortalidade tardia	Mortalidade precoce		
Idade	1,06 (1,05-1,07)			1,07 (1,25-2,09)
Diabetes melito	1,65 (1,43-1,91)	1,06 (0,46-2,47)		
Hemoglobina A1C				1,15 (1,06-1,24)
Hipertensão		0,89 (0,37-2,13)		
DPOC			-	1,39 (1,21-1,60)
Insuficiência renal	2,02 (1,34-3,05)			1,84 (1,20-2,83)
Creatinina				1,18 (1,10-1,27)
Hemodialise		1,78 (0,19-16,72)		
Função VE (1=FE>50%, 2=FE 30-50%, 3=FE<30%)	1,42 (1,27-1,59)			
Fração de ejeção<30%		4,75 (1,72-13,12)		
Hipertrofia do VE	1,24 (1,06-1,44)			
Insuficiência cardíaca	1,39 (1,13-1,71)			1,40 (1,07-1,83)
Doença vascular periférica	1,64 (1,39-1,93)		-	1,44 (1,10-1,89)
Trombolise antes da cirurgia	0,66 (0,46-0,95)			
Cirurgia cardíaca prévia	1,28 (1,01-1,62)			
BIA ou inotrópicos pré-cx		2,82 (0,77-10,35)		
Ventilação mecânica pré-cx		6,82 (1,87-23,66)		
IAM prévio				1,43 (1,12-1,83)
Preditores pós-operatórios, desfechos	Mortalidade tardia	Mortalidade precoce		
AVC perioperatório	1,39 (1,00-1,99)			
2 ou mais enxertos arteriais	0,73 (0,63-0,84)			
Infecção profunda do esterno	2,0 (1,03-3,87)			

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos (cont.)

Características	Dunning et al.¹⁰⁴	Dunning et al.¹⁰⁴	Molstad, P.¹³³	Lauer et al.¹¹¹
Número de pacientes	1180	621	4.449	8.166
País	Reino Unido	Reino Unido	Noruega	Estados Unidos
Ano de publicação	2008	2008	2007	2007
Preditores pré-operatórios, desfechos	Mortalidade em longo prazo	Qualidade de vida após RVM (EQ-5D)		Mortalidade tardia
Idade	1,07 (1,05-1,09)		1,53 (1,47-1,59)	
Sexo feminino		2,09 (1,15-3,80)	1,00 (0,85-1,17)	
Diabetes melito		2,52 (1,16-5,51)	1,54 (1,28-1,84)	
Hipertensão		1,57 (0,93-2,63)	0,98 (0,84-1,14)	
Tabagista		3,98 (2,16-7,33)	0,81 (0,69-0,97)	
DPOC	1,82 (1,27-2,61)	2,26 (1,00-5,10)		
Fração de ejeção			0,72 (0,69-0,76)	
Pressão diastólica final do VE (mmHg)			1,30 (1,21-1,40)	
Frequência cardíaca				1,34 (1,21-1,50)
Intervalo PR (ms)				1,05 (1,00-1,10)
Duração QRS (ms)				1,24 (1,07-1,44)
Sokolow-Lyon (mV)				1,18 (1,05-1,31)
Inclinação do segmento ST (mV)				1,16 (1,02-1,31)
Infradesnivelamento ST (V5)				1,07 (1,04-1,10)
IC classe IV NYHA			5,24 (2,32-11,8)	
Cirurgia prévia da carótida		3,00 (0,83-10,76)		
Doença vascular periférica		2,09 (1,09-3,99)	1,46 (1,10-1,94)	
Cirurgia de urgência (aguda)		1,31 (0,65-2,67)		
Outras doenças: renal, hep., pulm. ou obes. significativa			2,39 (1,75-3,28)	
Instab. Hemod. Ou choque	5,03 (1,40-18,14)			
Lesão de tronco		1,42 (0,77-2,61)		
Coronariopatia triarterial			2,21 (1,83-2,67)	
Coronariopatia biarterial			1,33 (1,06-1,67)	
Isquemia pelo ECG			0,65 (0,56-0,75)	
Angina instável			1,65 (1,42-1,91)	
Angina CCA III/IV		4,73 (2,17-10,30)		
Cirurgia cardíaca prévia	2,36 (1,33-4,18)		1,71 (1,41-2,08)	
Cirurgia cardíaca prévia (>=2)		6,22 (2,08-18,63)		
BIA ou inotropicos pré-cx		2,82 (0,84-9,50)		13,88 (8,11-23,76)
IAM prévio			1,64 (1,43-1,90)	
ICP prévia			1,05 (0,85-1,30)	
Punção radial para ICP			0,81 (0,71-0,92)	
Uso de nitratos ou heparina		0,62 (0,29-1,31)		
Preditores pós-operatórios, desfechos	Mortalidade em longo prazo	Qualidade de vida após RVM (EQ-5D)		
3 ou menos enxertos	0,74 (0,56-0,98)	0,67 (0,40-1,12)		
Nenhuma mamária				2,75 (1,26-6,00)
2 dias na UTI		2,32 (1,32-4,07)		
Intubação >48 horas	1,72 (1,19-2,48)			

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos (cont.)

Características	Kim et al. ¹⁰⁷	Kim et al. ¹⁰⁷	O'Neal et al. ¹⁴¹	Velazquez et al. ¹⁴²	Shahian et al. ¹¹⁸
Número de pacientes	5.203	5.203	13.354	763	348.341
País	Coréia do Sul	Coréia do Sul	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos
Ano de publicação	2014	2014	2014	2012	2012
Preditores pré-operatórios	Mort. 30 dias	Mort.tardia			Mort. 30 dias
Idade (a cada 10 anos)					1,77 (1,71-1,83)
Nível socioeconômico				-	0,70 (0,66-0,73)
Etnia (Hispanico)					1,09 (0,96-1,24)
Etnia (Asiático)					0,98 (0,82-1,19)
Etnia (Afro-americano)					0,94 (0,84-1,06)
IMC 20 vs 25					1,11 (1,08-1,14)
Altura (para cada 10cm)					0,94 (0,92-0,96)
DM insulino-dependente					1,21 (1,15-1,28)
DM não-insulino-dependente					0,96 (0,91-1,00)
Hipertensão					1,04 (0,98-1,10)
Tabagista					1,19 (1,11-1,27)
Ex-tabagista					1,08 (1,03-1,14)
DPOC				-	1,56 (1,48-1,65)
Fibrilação atrial pré-op.					1,28 (1,20-1,36)
Creatinina >2,5mg/dL				-	1,81 (1,71-1,92)
Hemodialise				-	2,93 (2,66-3,24)
FE >60%, cada incremento de 10%					0,88 (0,86-0,90)
IC classe IV NYHA					1,28 (1,19-1,37)
Insuficiência mitral moderada/grave					1,14 (1,05-1,24)
Insuf. tricúspide moderada/grave					1,20 (1,07-1,35)
Insuficiência aórtica moderada/grave					1,23 (1,04-1,45)
Estenose aórtica					1,10 (1,05-1,15)
Estenose da carótida >75%					1,17 (1,06-1,28)
Doença cerebrovascular				-	1,22 (1,16-1,29)
Cirurgia prévia da carótida					1,19 (1,10-1,28)
Doença vascular periférica				-	1,33 (1,27-1,39)
Cirurgia de urgência (aguda)				-	1,17 (1,10-1,23)
Cirurgia de emergência					1,90 (1,73-2,09)
CX emerg. c/ ressusc./ salvamento					4,31 (3,75-4,95)
Instab. Hemod. Ou choque				-	1,96 (1,78-2,16)
Lesão de tronco				-	1,01 (0,97-1,05)
Coronariopatia triarterial					1,28 (1,13-1,44)
Coronariopatia biarterial					1,08 (0,95-1,22)
Angina instável					1,14 (1,08-1,20)
Cirurgia cardíaca prévia				-	1,85 (1,72-1,99)
Cirurgia cardíaca prévia (>=2)					2,35 (1,96-2,82)
BIA ou inotropicos pré-cx					1,30 (1,21-1,39)
IAM 6 a 24h					1,61 (1,45-1,79)
ICP < 6 horas					1,32 (1,16-1,49)
Imunossupressão					1,46 (1,33-1,60)
Preditores pós-operatórios					Mort. em 30 dias
Cirurgia sem CEC	0,82 (0,41-1,67)	1,48 (1,23-1,79)			

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos (cont.)

Características	Shahian et al.¹¹⁸	Rexius et al.¹⁰⁸	O'Boyle et al.¹¹⁵	Girerd et al.¹¹⁴
Número de pacientes	348.341	10.657	13.337	6.728
País	Estados Unidos	Escandinavia	Reino Unido	Canadá
Ano de publicação	2012	2012	2012	2012
Preditores pré-operatórios	Mort. após 2 anos	Mort. longo prazo	Mort. longo prazo	Mort. cirúrgica
Tempo aguardando cirurgia		1,01 (0,97-1,06)		
EuroSCORE			1,02 (1,02-1,03)	
Idade		1,03 (1,01-1,06)	1,05 (1,04-1,05)	1,08 (1,06-1,11)
Idade (a cada 10 anos)	2,00 (1,95-2,05)			
Sexo feminino				1,99 (1,29-3,08)
Nível socioeconômico	0,95 (0,92-0,98)			
Etnia (Hispanico)	0,99 (0,91-1,08)			
Etnia (Asiático)	0,85 (0,74-0,97)			
Etnia (Afro-americano)	1,07 (1,01-1,13)			
IMC			0,98 (0,98-0,99)	
IMC<20	1,10 (1,08-1,12)			2,61 (1,06-6,46)
Altura (para cada 10cm)	1,02 (1,00-1,03)			
Diabetes melito		1,74 (1,55-1,95)	1,20 (1,14-1,26)	1,58 (1,03-2,42)
DM insulino-dependente	1,77 (1,71-1,84)			
DM não-insulino-dependente	1,30 (1,27-1,34)			
Hipertensão	1,04 (1,00-1,08)			2,59 (1,49-4,52)
Tabagista	1,67 (1,60-1,74)	1,06 (0,92-1,21)		
Ex-tabagista	1,23 (1,19-1,26)			
DPOC	1,56 (1,50-1,62)	2,16 (1,12-4,19)		2,51 (1,52-4,16)
Fibrilação atrial pré-op.	1,40 (1,35-1,46)	2,57 (2,02-3,27)		
Insuficiência renal	1,89 (1,81-1,97)			3,52 (1,97-6,30)
Creatinina		1,00 (1,00-1,00)		
Hemodialise	4,46 (4,12-4,82)		5,31 (3,52-7,79)	
Fração de ejeção		0,94 (0,93-0,96)		
FE >60%, cada incremento de 10%	0,87 (0,86-0,88)			
Fração de ejeção <40%			1,40 (1,27-1,54)	2,48 (1,60-3,85)
Fração de ejeção <30%			2,34 (2,05-2,68)	
Insuficiência cardíaca		2,82 (2,48-3,22)		
IC classe IV NYHA	1,26 (1,19-1,32)	1,39 (1,31-1,48)		
Insuficiência mitral moderada/grave	1,15 (1,09-1,22)			
Insuf. tricúspide moderada/grave	1,00 (0,89-1,11)			
Insuficiência aórtica moderada/grave	1,07 (0,94-1,21)			
Estenose aórtica	1,14 (1,11-1,18)			
Estenose da carótida >75%	1,29 (1,25-1,33)			
Doença cerebrovascular	1,15 (1,08-1,23)	1,95 (1,68-2,27)		2,41 (1,20-4,85)
Cirurgia prévia da carótida	1,17 (1,11-1,23)			
Doença vascular periférica	1,30 (1,27-1,34)		1,23 (1,08-1,41)	
Cirurgia de urgência (aguda)	1,01 (0,98-1,04)			
Cirurgia de emergência	0,98 (0,91-1,06)			2,15 (1,41-3,29)
CX emerg. c/ ressusc./ salvamento	1,05 (0,83-1,32)			
Instab. Hemod. Ou choque	1,01 (0,91-1,13)			
Lesão de tronco	1,06 (1,03-1,09)	1,12 (1,00-1,27)		
Coronariopatia triarterial	1,12 (1,04-1,21)	1,40 (1,24-1,57)		
Coronariopatia biarterial	1,06 (0,98-1,15)			
Lesão da DA proximal		2,12 (1,27-3,55)		
Angina instável	0,97 (0,94-1,01)	1,34 (1,20-1,49)		
Cirurgia cardíaca prévia	1,11 (1,06-1,16)			
Cirurgia cardíaca prévia (>=2)	1,14 (0,99-1,30)			
BIA ou inotrópicos pré-cx	0,97 (0,93-1,02)			
IAM 6 a 24h	0,92 (0,84-1,01)			1,49 (0,97-2,27)
ICP < 6 horas	1,09 (0,95-1,25)			
Estatinas				0,59 (0,37-0,94)
iECA				1,29 (0,85-1,97)
AAS				0,87 (0,53-1,42)
Beta-bloqueadores				0,96 (0,58-1,60)
Imunossupressão	1,44 (1,34-1,53)			
Preditores pós-operatórios, desfechos	Mortalidade após 2 anos	Mortalidade em longo prazo	Mortalidade em longo prazo	Mortalidade cirúrgica
CEC >120 minutos				4,21 (2,21-8,04)

Fibrilação atrial no PO				2,47 (1,62-3,75)
IAM pós-operatório				1,58 (0,84-2,99)
Enxerto mamária			0,56 (0,47-0,67)	
CKMB			1,00 (1,00-1,00)	

Tabela 20. Revisão da literatura, preditores pré e pós-operatórios de morte, comparação entre estudos clínicos (cont.)

Características	Leavitt et al. ⁶²	Gao et al. ¹¹⁷	Schachner et al. ¹⁰⁶	Malenka et al. ¹⁴⁵	Leavitt et al. ¹¹⁶
Número de pacientes	33.137	22.378	500	10198	36641
País	Estados Unidos	Estados Unidos	Austria	Estados Unidos	Estados Unidos
Ano de publicação	2006	2006	2005	2005	2004
Preditores pré-operatórios, desfechos	Mortalidade em longo prazo	Mortalidade em longo prazo			
Idade		1,06 (1,06-1,06)			
Idade ≥ 70 anos			Sim	Não	
Diabetes melito		1,78 (1,64-1,84)			5,5 MP100PA
DM com comorbidades					9,4 MP100PA
Hipertensão		1,11 (1,06-1,16)			
DPOC	1,80 (1,60-2,10)		Sim	-	
Creatinina >1,2mg/dL			Sim	0	
Fração de ejeção <40%			Sim	Não	
Espessura máxima da aorta ascendente ≥ 4mm			Sim	-	
Doença carotídea			Sim	-	
Doença vascular periférica			Sim	-	
Cirurgia de urgência (aguda)			Sim	-	
DPOC e outras comorbidades	3,6 (3,3-3,9)				
Outras doenças: renal, hep., pulm. ou obes. significativa	2,2 (2,1-2,4)				
Cirurgia cardíaca prévia		1,40 (1,25-1,56)			
IAM prévio		1,41 (1,35-1,48)			
Preditores pós-operatórios, desfechos					
RVM realizada após surgimento da ICP		0,88 (0,81-0,95)			

Tabela 21. Modelo de regressão logística multivariada, variável dependente "complicações perioperatórias", com sinvastatina 40mg.¹

Variável Dependente	Intervalo de confiança de 95% para a exp β				
	β (EP)	Exp (β)	Inferior	Superior	valor P
Insuficiência renal aguda	0,406 (0,457)	1,501	0,613	3,675	0,375
Fibrilação atrial aguda no PO	0,948 (0,366)	2,581	1,261	5,285	0,009
Fibrilação atrial recorrente	1,958 (0,744)	7,082	1,646	30,468	0,009
Re-operação	-0,857 (0,775)	0,424	0,093	1,937	0,268
IAM no PO	0,145 (0,621)	1,156	0,342	3,904	0,816
Intubação > 48 horas	-0,173 (0,467)	0,841	0,337	2,101	0,711
UTI >6 dias	0,470 (0,237)	1,6	1,006	2,544	0,047
Morte em 30 dias	0,890 (0,385)	2,435	1,146	5,177	0,021

¹ Análise multivariada para cada variável dependente incluindo idade, sexo e diabetes como variáveis de ajuste, além da sinvastatina 40mg.

ANEXOS

Anexo 1. Comitê de Ética em Pesquisa

6/5/2016

Andamento do Projeto

Andamento do projeto - CAAE - 0828.0.146.000-10

Título do Projeto de Pesquisa
Avaliação de marcadores na incidência de fibrilação atrial em pós operatório de cirurgia cardíaca

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	13/10/2010 16:55:10	21/12/2010 11:32:37		

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	05/10/2010 20:34:42	Folha de Rosto	FR377015	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	13/10/2010 16:55:10	Folha de Rosto	0828.0.146.000-10	CEP
3 - Protocolo Pendente no CEP	26/10/2010 17:08:26	Folha de Rosto	1055/2010	CEP
4 - Protocolo Aprovado no CEP	21/12/2010 11:32:37	Folha de Rosto	1055/2010	CEP

Voltar

Anexo 2. Artigo submetido para publicação



Mortality after CABG is predicted by p-wave duration: long-term prospective cohort study.

Journal:	<i>Annals of Noninvasive Electrocardiology</i>
Manuscript ID:	ANEC-17-3218
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	09-Jan-2017
Complete List of Authors:	Kimura-Medorima, Sheila; State University of Campinas (UNICAMP), Cardiology Lino, Ana Paula; State University of Campinas (UNICAMP), Cardiology Almeida, Marcel; State University of Campinas (UNICAMP), Cardiology Figueiredo, Marcio; State University of Campinas (UNICAMP), Cardiology Silveira Filho, Udemberg; State University of Campinas (UNICAMP), Surgery Oliveira, Pedro Paulo; State University of Campinas (UNICAMP), Surgery Coelho, Otavio; State University of Campinas (UNICAMP), Cardiology Souza, Jose Roberto; State University of Campinas (UNICAMP), Cardiology Nadruz Junior, Wilson; State University of Campinas (UNICAMP), Cardiology Petrucci Junior, Orlando; State University of Campinas (UNICAMP), Surgery Sposito, Andrei; State University of Campinas (UNICAMP), Cardiology
Keywords:	Non-invasive techniques - electrocardiography < Clinical, Epidemiology/clinical trials < Clinical

1 Mortality after CABG is predicted by p-wave duration: long-term
 2 prospective cohort study.

3 Short title: Mortality after CABG is predicted by p-wave duration

4 Sheila Tatsumi Kimura Medorima[†], MD, Ana Paula Beppler Lazaro Lino[†], MD,
 5 Marcel Pina Ciuffo Almeida[†], MD, Marcio Jansen de Oliveira Figueiredo[†], MD, PhD,
 6 Lindemberg da Mota Silveira Filho[§], MD, PhD, Pedro Paulo Martins de Oliveira[§], MD,
 7 PhD, Otavio Rizzi Coelho[†], MD, PhD, José Roberto Matos Souza[†], MD, PhD, Wilson
 8 Nadruz Junior[†], MD, PhD, Orlando Petrucci Junior[§], MD, PhD, Andrei C Sposito^{†§},
 9 MD, PhD.

10 From the [†]Cardiology Department, State University of Campinas (Unicamp),
 11 Campinas, SP, Brazil. [§]Surgery Department, State University of Campinas
 12 (Unicamp), Campinas, SP, Brazil.

13 [§]Corresponding author at: Laboratory of Atherosclerosis and Vascular Biology
 14 (AteroLab), Cardiology Department, State University of Campinas (Unicamp), 13084-
 15 971, Campinas, SP, Brazil.

16 E-mail address: sheilat@gmail.com (ST Kimura-Medorima);
 17 anapaula_med@yahoo.com.br (APBL Lino); marcelpina@hotmail.com (MP
 18 Almeida); mjofig@gmail.com (MJO Figueiredo); lindembergms@uol.com.br (LM
 19 Silveira Filho); ppaulo@fcm.unicamp.br (PPM Oliveira); otaviocoelho@uol.com.br
 20 (OR Coelho); betojms@gmail.com (JRM Souza); wilnj@fcm.unicamp.br (W Nadruz
 21 Jr) ; orlandopetrucci@gmail.com (O Petrucci Jr); andreisposito@gmail.com (AC
 22 Sposito).

23 Word count: 4583 words

24 Abstract count: 205 words

25 Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in
26 the public, commercial, or not-for-profit sectors.

27 **Corresponding author**

28 Professor Andrei C. Sposito,

29 Laboratory of Atherosclerosis and Vascular Biology (AteroLab)

30 Cardiology Department, State University of Campinas (Unicamp)

31 13084-971, Campinas, SP, Brazil

32 Phone: +55 19 3521 9500

33 Fax: +55 19 3289 4107

34 E-mail: andreisposito@gmail.com

35

36

37 **Abstract**

38 P-wave indices reflect atrial delayed-conduction, which is related to inflammatory
39 and metabolic cell remodeling whose main stimulus is chronic pressure overload and
40 may antecede noticeable atrial enlargement. We sought to investigate the predictive
41 role of P-wave indices obtained by electrocardiogram to estimate residual risk of
42 patients submitted to CABG. The cohort included 520 patients eligible for isolated
43 CABG and we accessed vital status by phone call, and had a median follow-up
44 period of 1025 days. The primary endpoint was long-term all-cause death and the
45 secondary endpoint was 30-day death. Patient's median age was 60years, 40%low-
46 risk and 32%high-risk. P-wave >110ms determined a lower long-term survival
47 averaged in 425 days as compared with P-wave under 80ms (Logrank $p=0.020$).
48 The Cox stepwise regression models retained P-wave duration and diabetes
49 (HR:1.37; 95%CI:1.05-1.79, $p=0.023$ and HR:1.36; 95%CI:1.02-1.82, $p=0.037$,
50 respectively). Results from spline model demonstrated a linear association between
51 P-wave duration and incidence rate of long-term all-cause death (p -value=0.023),
52 even after adjustment for EuroSCORE. Adding P-wave as a continue variable to
53 EuroSCORE variables reclassified preoperative risk, as assessed by Net
54 Reclassification Improvement ($p=0.038$) and integrated diagnostic improvement
55 ($p=0.016$). The present study suggests that electrocardiogram P-wave duration may
56 be a simple, low cost and accessible prognostic tool for bedside clinical practice in
57 post-CABG patients.

58 Keywords (5-10): Coronary disease. Cardiovascular disease. Mortality.
59 Electrocardiography. Left atrial function. Preoperative care. Risk assessment.

60

61 Abbreviations: Atrial Fibrillation (AF), Coronary Artery Bypass Grafting (CABG),
62 Coronary Artery Disease (CAD), Congestive Cardiac Disease (CCD),
63 Electrocardiogram (ECG), European system for cardiac operative risk evaluation
64 (EuroSCORE), Glomerular filtration rate (GFR), Integrated Diagnostic Improvement
65 (IDI), Interquartile range (IQR), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Modification of
66 Diet in Renal Disease Study equation (MDRD), Net Reclassification Improvement
67 (NRI), Percutaneous Coronary Intervention (PCI), Pulmonary Artery Systolic
68 Pressure (PASP), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

69

70 Introduction

71 In primary prevention setting, cardiovascular risk stratification is largely
72 accepted as an approach to select individuals in whom medical attention must be
73 intensified¹⁻³. Similar to the primary spectrum, individuals at secondary prevention
74 present a broad range of cardiovascular risk; however, worldwide guidelines classify
75 them as a single high-risk category⁴. Recent evidences suggest the use of risk
76 stratification as a strategy to mitigate the Number-Needed-to-Treat and make
77 expensive therapies both clinically relevant and cost-effective⁵. Hence, risk
78 stratification in secondary prevention has emerged as a clinical need.

79 Residual risk stratification in individuals with coronary artery disease (CAD)
80 has highlighted undertreated conditions such as diabetes or dyslipidemia or the
81 presence of target-organ injuries⁶. In individuals under optimal medical treatment,
82 various biomarkers and the use of cardiovascular imaging exams has predicted the
83 residual risk⁷⁻⁹. Nevertheless, most of these methods are not routinely performed in
84 clinical practice even in developed countries.

85 Recently, both cardiovascular and all-cause mortality were shown to be
86 predictable by P-wave duration in a robust clinical cohort¹⁰. The atrial delayed-
87 conduction reflects inflammatory and metabolic cell remodeling that antecedes
88 noticeable atrial enlargement, whose main stimulus is chronic pressure overload^{11,12}.
89 In animal models and autopsies, P-wave duration relates to early histological signs
90 of fibrosis and inflammation^{12,13}. Further into the atrial overload phase, atrial
91 structural and functional changes identified by MRI still correlate with the P-wave
92 changes¹⁴. Hence, we sought to investigate the predictive role of P-wave indices in
93 the estimation of residual risk of patients submitted to coronary bypass grafting

94 (CABG). Our findings support the use of this simple affordable tool in clinical
95 settings.

96 **Methods**

97 Between 2007 and 2013, we collected data from 520 consecutive patients
98 who underwent CABG during their hospitalization at the Clinics Hospital of the State
99 University of Campinas (HC-UNICAMP), a high-complexity tertiary public health
100 service in Brazil. We included patients who underwent isolated CABG and excluded
101 those who required other concomitant surgical procedure such as valve replacement
102 and ventricular geometric reconstruction to reduce heterogeneity. The study design
103 is presented in Figure 1. The cohort recruitment for this observational study was
104 determined to allow a minimum of 645-days follow-up period, so the vital status was
105 accessed by telephone in 2015. The Institutional Ethics Committee approved this
106 study (CAAE Nr.0828.0.146.000-10); identity and personal data are confidential.

107 All preoperative data were measured, except for ethnic group that was self-
108 reported. Symptoms according to medical descriptions disclosed any heart failure
109 signs or angina pectoris, otherwise considered asymptomatic. Descriptive group's
110 cutoff points followed clinical diagnostic criteria or interquartile intervals. The twelve
111 leads ECG performed in hospital admission within one week from the CABG was
112 manually analyzed about rhythm and P-wave indices (duration, amplitude and
113 dispersion). P-wave dispersion was calculated by subtracting the maximum and
114 minimum P-wave durations in any of the twelve ECG leads, while exams measured
115 P-wave duration and amplitude in lead II. We decided to use the lead II due to the
116 fact that this lead often presents the largest duration¹⁵. The paper speed used was
117 25 mm/sec. Two experienced cardiologists (STKM and APBLL) who were blinded to

118 the patients clinical status used manual caliper for measuring P-wave duration and
 119 had an intra-observer correlation coefficient of 0.549, $p=0.002$ and 0.759, $p<0.0001$;
 120 and inter-observer correlation coefficient of 0.735, $p<0.0001$. The hand held caliper
 121 measurement were confirmed in a subset of patients by the use of electronic digital
 122 paquimeter and we found an agreement of 95.7% (standard deviation 0.133) and
 123 98.5% (SD 0.097), respectively.

124 In-hospital clinical analysis laboratory processed blood samples following
 125 institutional quality control protocols. Preoperative routine included hemogram
 126 (automated cell count), urea (kinetic U.V. test), creatinine (Jaffe method with
 127 compensation, kinetic colorimetric test) and electrolytes (ion-selective electrode).
 128 Glomerular filtration rate (GFR) was estimated with MDRD formula¹⁶. Experienced
 129 physicians analyzed coronarography; a significant lesion was considered if more
 130 than 70% stenosis. Echocardiography analysis followed guidelines¹⁷. Chambers
 131 diameters measured in parasternal long axis M-mode. Left ventricular mass was
 132 measured according to the cube formula and left ventricular hypertrophy was
 133 considered if the mass was over 95g/m^2 in women or 115g/m^2 in men¹⁷. Ejection
 134 fraction reported as continuous variable was estimated by Teicholz method or by
 135 Simpson method when left ventricular wall motion abnormalities were observed.

136 The primary endpoint was long-term mortality and the secondary endpoint
 137 was 30-day mortality, which included deaths before discharge. Vital status was
 138 assessed by telephone or in-hospital death registry; otherwise follow-up was
 139 censored at the last outpatient visit registered by the hospital system.

140 Descriptive statistics of continuous and categorical data are expressed as the
 141 median and 25th and 75th percentile or frequencies and percentages, respectively.
 142 Univariate comparisons before matching and correlations among P-wave indices

143 used Mann-Whitney test and linear regression, as appropriate. Furthermore, we
144 applied Cox regression analysis to investigate the predictive relevance of ECG
145 parameters to the time to all-cause mortality. Log rank tested unadjusted mortality
146 differences according to P-wave duration quartiles in Survival Kaplan-Meier plots.
147 Covariates included in multivariable models were pre-selected from a stepwise
148 model, and included sex, age, and diabetes.

149 To evaluate P-wave duration performance to predict long-term all-cause
150 mortality we used the ROC curve to assess sensibility and specificity of the new risk
151 factor. Spline-based model curve assessed the predictive capacity of P-wave
152 duration for long-term all-cause death, adjusting for EuroSCORE¹⁶ variables: age,
153 sex, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, stroke, previous cardiac
154 surgery, creatinine, unstable angina, ejection fraction, PASP, urgent surgery,
155 myocardial infarction previous 90-day. Since EuroSCORE¹⁸ is the most used tool to
156 assess preoperative risk score, the incremental value of P-wave duration when
157 added to EuroSCORE variables was evaluated using net reclassification
158 improvement (NRI), and integrated diagnostic improvement (IDI).

159 Finally, the sample size provided post-hoc power of 100% to the primary
160 endpoint (reference population according to Bradshaw et al.¹⁹). Significance level
161 was a two-sided p-value<0.05. Imputation strategy included the median value for
162 continuous variables; otherwise the last observation carried forward as usual, on
163 condition that missing values were less than 10%. Analyses were performed using
164 the Statistical Package for Social Sciences, version 21.0, software (IBM Corp,
165 Armonk, NY) and STATA version 14.0 (StataCorp, College Station, TX).

166

167 Results

168 During the study period, there were 676 on-pump isolated CABG, and 520
 169 (77%) were included (Figure 1). The median follow-up period was 1025 days (34
 170 months), ranging from 645 to 2816 days. During the follow up period there were 183
 171 (35%) deaths; 34 (6.5%) before discharge and 46 (8.8%) within 30 days. Post-
 172 discharge deaths were all related to cardiovascular disorders or related
 173 comorbidities. Due to limited sample size we will only consider total mortality in this
 174 analyses. Table 1 summarizes the cohort's baseline characteristics and
 175 postoperative complications are detailed in Supplementary Table 1.

176 There was a linear relation between P-wave duration and P-wave dispersion
 177 (Constant 2.033, beta 0.373, $p < 0.001$) (Supplementary Figure 1). We performed a
 178 linear regression between P-wave indices with primary and secondary endpoints and
 179 only P-wave duration was significantly related to long-term all-cause mortality (β +, R-
 180 square=0.011, $p=0.014$). We did not find other significant associations between
 181 endpoints and other P-wave indices. There was a significant difference in survival
 182 Kaplan-Meier estimates according to P-wave duration quartiles (Log rank $p=0.0198$),
 183 in which P-wave duration over 110ms determined an average minus 425 days of life
 184 compared to P-wave ≤ 80 ms (2096 vs. 1671 days). However there was no difference
 185 when comparing survival curves according to P-wave amplitude neither to P-wave
 186 dispersion (Figure 2).

187 Linear regression with P-wave parameters was performed to assess clinical
 188 correlates and pre-select variables for multivariable analysis (supplementary
 189 Table2). Thereafter, we performed a multiple linear regression analyses using
 190 stepwise method and including variables associated to each P-wave indices (model

entry $P=0.05$, removal $P=0.10$). Multivariable linear regression model for clinical correlates for each P-wave indices is detailed in Table 2.

Thereafter the Cox proportional hazards regression analyses were performed to identify independent predictors of long-term mortality, including ECG parameters (Table 3). The categorical variable "P-wave $\geq 110\text{ms}$ " was an independent predictor of long-term all-cause mortality, adjusted for age, sex and diabetes ($\text{HR}=1.40$, $95\%\text{CI}=1.02\text{-}1.91$, $p=0.036$). The Cox proportional hazards regression multivariable analyses incorporating stepwise regression models including all variables from EuroSCORE and all three P-wave indices (model entry $p=0.05$, removal $p=0.10$) retained the P-wave duration, previous CABG, unstable angina (CCS4), PASP over 60mmHg and diabetes in the final model (model $p\text{-value} < 0.0001$, retained variables in Table 4). Performing the same multivariable analysis with Cox proportional stepwise regression model for 30-day mortality, only age, female sex and COPD were retained in the model ($\text{HR}=1.07$, $95\%\text{CI}=1.03\text{-}1.11$, $p < 0.0001$; $\text{HR}=2.08$, $95\%\text{CI}=1.15\text{-}3.69$, $p=0.015$ and $\text{HR}=3.25$, $95\%\text{CI}=1.44\text{-}7.31$, $p=0.004$, respectively). Although none of P-wave indices was retained in multivariable analysis including EuroSCORE variables for 30-day death, EuroSCORE (points) remained significant ($\text{HR}=1.20$, $95\%\text{CI}=1.10\text{-}1.31$, $p < 0.0001$).

The P-wave duration ROC curve was significant ($\text{AUC}=0.57$, $95\%\text{CI} 0.52\text{-}0.62$, $p=0.011$ – Figure 3). Although sensitivity was low when 110ms was chosen as a cut-off point (sensitivity= 0.284), specificity was satisfactory (specificity= 0.795), pointing this parameter as valuable to be used in association. P-wave duration also demonstrated significance in Spline curve model predictiveness for the primary endpoint. We observe a linear association between P-wave duration (in millimeters) and the incidence rate of long-term all-cause death for 100-patients-years, adjusted

for variables considered in EuroSCORE (age, sex, diabetes, COPD, stroke, previous cardiac surgery, creatinine, unstable angina, ejection fraction, PASP, urgent surgery, myocardial infarction previous 90-day), with trend p -value=0.023 (Figure 4). We obtained similar results when adjusting only for age, sex and diabetes (trend p -value=0.029). We explored the incremental value of P-wave duration when adding P-value as a continue variable to EuroSCORE variables, and both NRI and IDI were statistically significant (p -value=0.038 and 0.016, respectively), as demonstrated in Table 5.

Discussion

The study was designed to investigate the clinical value of using regular ECG for estimating the residual risk in individuals who undergone CABG. Our main finding points an increase of 37% in the long-term relative risk of all-cause death for each mm of increase in P-wave duration.

P-wave duration might reflect the electrical remodeling of the atria and is a predictor of death, atrial fibrillation or heart failure hospitalization^{20,21}. This simple parameter is a potential marker of atrial overload preceding clinical event and is histologically correlated to the extent of fibrosis and fatty infiltration in atrial tissues¹³. Interestingly, the Bachmann's bundle and terminal crest were the most affected areas, suggesting that these areas play a major role of inter- and intra atrial conduction on prolongation of P-wave duration¹³. In animal model, prolonged P-wave duration was related to abnormal inter-atrial conduction, independent of the left atrium size, mediated by dysregulation of connexin proteins expression (CX 40 and CX 43) and fibrosis¹². In patients with acute coronary syndromes, it has been found an increased number of inflammatory cells infiltrate the atria, coming from the

240 adipose tissue, suggesting that the left ventricular infarction induces atrial
241 inflammation²². By inference, it is possible that the prolonged P-wave represents a
242 early sign of chronic or acute inflammatory stimuli on atrial tissue.

243 P-wave duration of 154ms has been show to convey a three-fold all-cause
244 adjusted mortality risk in a long-term prospective cohort in the general population¹⁰.
245 In our study P-wave duration over 110ms was associated to all-cause adjusted long-
246 term mortality, suggesting that this parameter should be considered in patients with
247 CAD. In contrast, in the only prior study with post-CABG patients, P-wave duration
248 was not related to mortality, however PR interval was a significant predictor of death
249 after adjustment for confounders²³. Since the three studies had prolonged clinical
250 follow-up and adequate statistical power, the divergence of results should be due to
251 the differences in severity of the residual risk in patients enrolled, observed for
252 instance by the incidence of diabetes in our population (42%, compared to 27% in
253 Lauer et al.). In fact, P-wave was a risk marker in both studies with individuals at less
254 severe cardiovascular risk. In the study with individuals at greater overall risk, P-
255 wave was not a predictor but rather electrocardiographic signals compatible with
256 more advanced cardiac structural alterations such as left ventricular overload²³.

257 Diastolic dysfunction is a marker of common pathophysiologic process related
258 to long-term pressure overload and cardiac remodeling²⁴, thus P-wave duration
259 could reflect insults from clinical or subclinical diseases and act as a noninvasive
260 barometer of clinical status¹¹. Diastolic dysfunction was significantly associated to P-
261 wave amplitude and P-wave dispersion in our study, but did not reach significance
262 for P-wave duration, possibly due to qualitative assessment of diastolic function
263 instead of quantitative measurements, such as E/e' index for example.

264

265

266 Limitations

267 Although EuroSCORE is validated for European population, when applied to
268 other populations such as the Australian²⁵ the risk may be over predicted. Applied to
269 Brazilian population the EuroSCORE may underpredict mortality²⁶. We found that
270 the inclusion of P-wave duration as a continuous variable to EuroSCORE
271 significantly improves risk classification, underscoring non-events and over scoring
272 events. Such low cost accessible tool must be equally effective worldwide and as
273 such must be considered for clinical practice.

274 In spite of the fact that the P-wave indices are easily obtained the main
275 limitation is related to measurement techniques. It was already demonstrated that
276 hand-held calipers measurements have less accuracy compared with digital
277 measurements²⁷. However, the present study reflects the real world where most of
278 the ECG is manually examined. Besides the possible error of measurement our data
279 reached statistical relevance, reflected previous findings and clinical correlates,
280 demonstrating its feasibility as a prognostic tool. Our patients were evaluated only
281 during hospitalization; there were no follow-up visits to reevaluate P-wave duration
282 and stratify as acute or chronic changes. In addition, we only assessed vital status
283 and we were not able to differentiate between cardiovascular and non-cardiovascular
284 death.

285 Conclusion

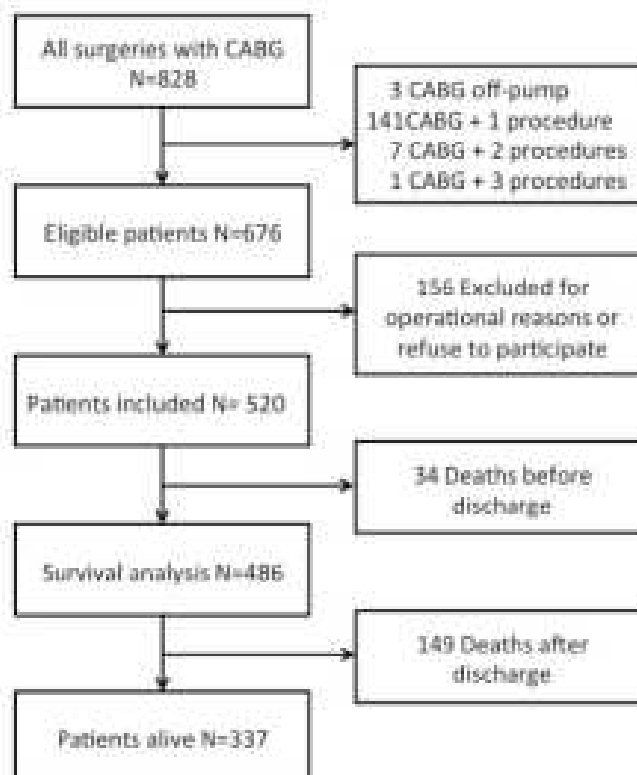
286 The present study suggests that electrocardiogram P-wave duration may be a
287 simple, low cost and accessible prognostic tool for bedside clinical practice in post-
288 CABG patients.

289 **References**

- 290 1. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and
291 exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program.
292 *Jama* 2004;292:1462-8.
- 293 2. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. AHA/ACC
294 scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor
295 assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American
296 Heart Association and the American College of Cardiology. *Journal of the American*
297 *College of Cardiology* 1999;34:1348-59.
- 298 3. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on
299 the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of
300 Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal*
301 *of the American College of Cardiology* 2014;63:2935-59.
- 302 4. Sidney C. Smith J, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary
303 Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other
304 Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update A Guideline From the American
305 Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*
306 2011;124:2458-73.
- 307 5. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ.
308 Determining When to Add Nonstatin Therapy: A Quantitative Approach. *Journal of*
309 *the American College of Cardiology* 2016;68:2412-21.
- 310 6. Zengin E, Bickel C, Schnabel RB, et al. Risk Factors of Coronary Artery
311 Disease in Secondary Prevention--Results from the AtheroGene--Study. *PloS one*
312 2015;10:e0131434.
- 313 7. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission
314 tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic
315 plaques: a prospective clinical trial. *Lancet* 2014;383:705-13.
- 316 8. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in
317 myocardial fibrosis. *Nature reviews Cardiology* 2015;12:18-29.
- 318 9. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, et al. Comparative impact of multiple
319 biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of
320 conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the
321 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2008;114:201-8.
- 322 10. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, et al. P wave duration is associated
323 with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and
324 Nutrition Examination Survey. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm*
325 *Society* 2011;8:93-100.
- 326 11. Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P wave
327 indices: current status and future directions in epidemiology, clinical, and research
328 applications. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2009;2:72-9.
- 329 12. Li B, Pan Y, Li X. Type 2 Diabetes Induces Prolonged P-wave Duration
330 without Left Atrial Enlargement. *Journal of Korean medical science* 2016;31:525-34.
- 331 13. Huo Y, Mitrofanova L, Orshanskaya V, Holmberg P, Holmqvist F, Platonov
332 PG. P-wave characteristics and histological atrial abnormality. *Journal of*
333 *electrocardiology* 2014;47:275-80.
- 334 14. Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, et al. Associations of
335 electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left
336 ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study.
337 *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2015;12:155-62.

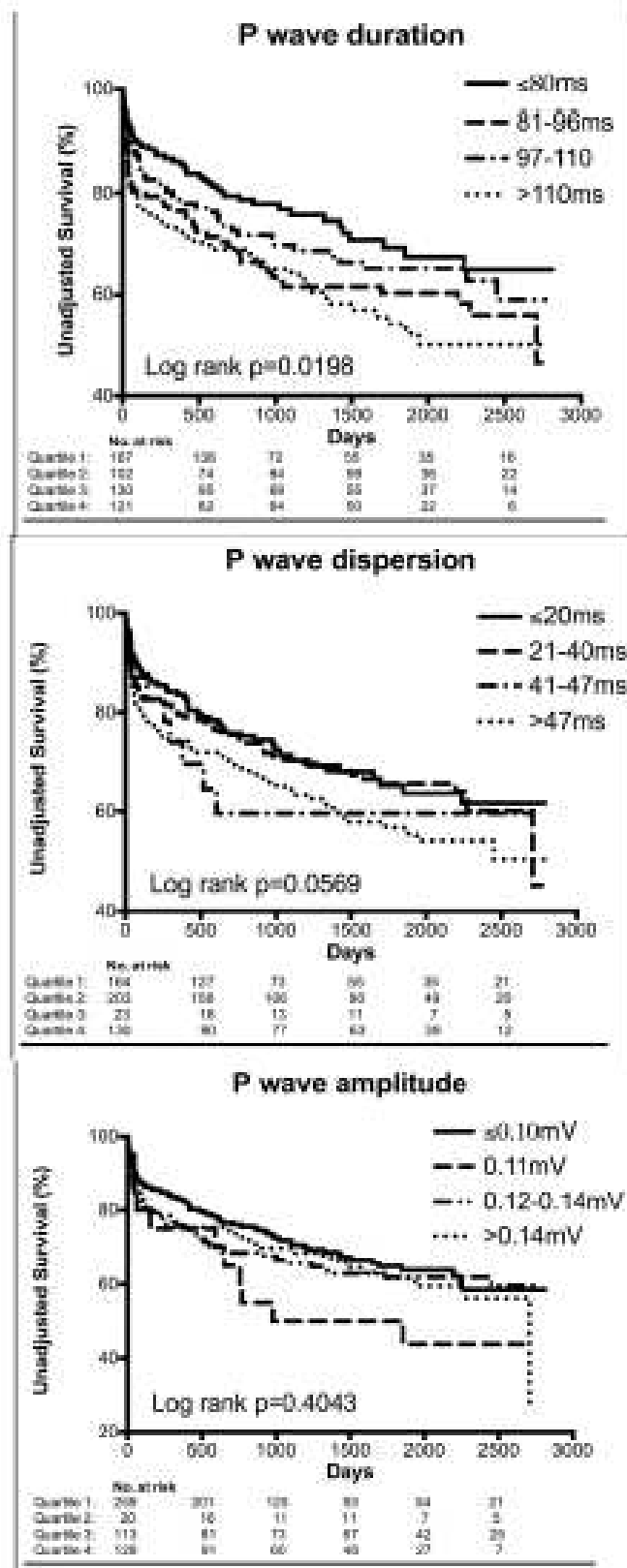
- 338 15. Spodick DH. Unappreciated prevalence of interatrial block and associated
339 consequences: a poorly perceived pandemic. *Mayo Clinic proceedings* 2004;79:668-
340 70.
- 341 16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate
342 glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150:604-12.
- 343 17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac
344 chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American
345 Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular
346 Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of*
347 *the American Society of Echocardiography* 2015;28:1-39 e14.
- 348 18. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R.
349 European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European*
350 *journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for*
351 *Cardio-thoracic Surgery* 1999;16:9-13.
- 352 19. Bradshaw PJ, Jamrozik K, Le M, Gilfillan I, Thompson PL. Mortality and
353 recurrent cardiac events after coronary artery bypass graft: long term outcomes in a
354 population study. *Heart* 2002;88:488-94.
- 355 20. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in
356 congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in
357 humans. *Circulation* 2003;108:1461-8.
- 358 21. Dixen U, Wallevik L, Hansen MS, et al. Prolonged signal-averaged P wave
359 duration as a prognostic marker for morbidity and mortality in patients with
360 congestive heart failure. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2003;37:193-8.
- 361 22. Begieneman MP, Emmens RW, Rijvers L, et al. Myocardial infarction induces
362 atrial inflammation that can be prevented by C1-esterase inhibitor. *Journal of clinical*
363 *pathology* 2016.
- 364 23. Lauer MS, Martino D, Ishwaran H, Blackstone EH. Quantitative measures of
365 electrocardiographic left ventricular mass, conduction, and repolarization, and long-
366 term survival after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007;116:888-93.
- 367 24. Dagli N, Karaca I, Yavuzkir M, Balin M, Arslan N. Are maximum P wave
368 duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive
369 population? *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac*
370 *Society* 2008;97:98-104.
- 371 25. Yap CH, Reid C, Yü M, et al. Validation of the EuroSCORE model in Australia.
372 *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European*
373 *Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006;29:441-6; discussion 6.
- 374 26. Garofallo SB, Machado DP, Rodrigues CG, Bordim O, Jr., Kalil RA, Portal VL.
375 Applicability of two international risk scores in cardiac surgery in a reference center
376 in Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2014;102:539-48.
- 377 27. Dilaveris P, Batchvarov V, Gialafos J, Malik M. Comparison of different
378 methods for manual P wave duration measurement in 12-lead electrocardiograms.
379 *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1999;22:1532-8.

381

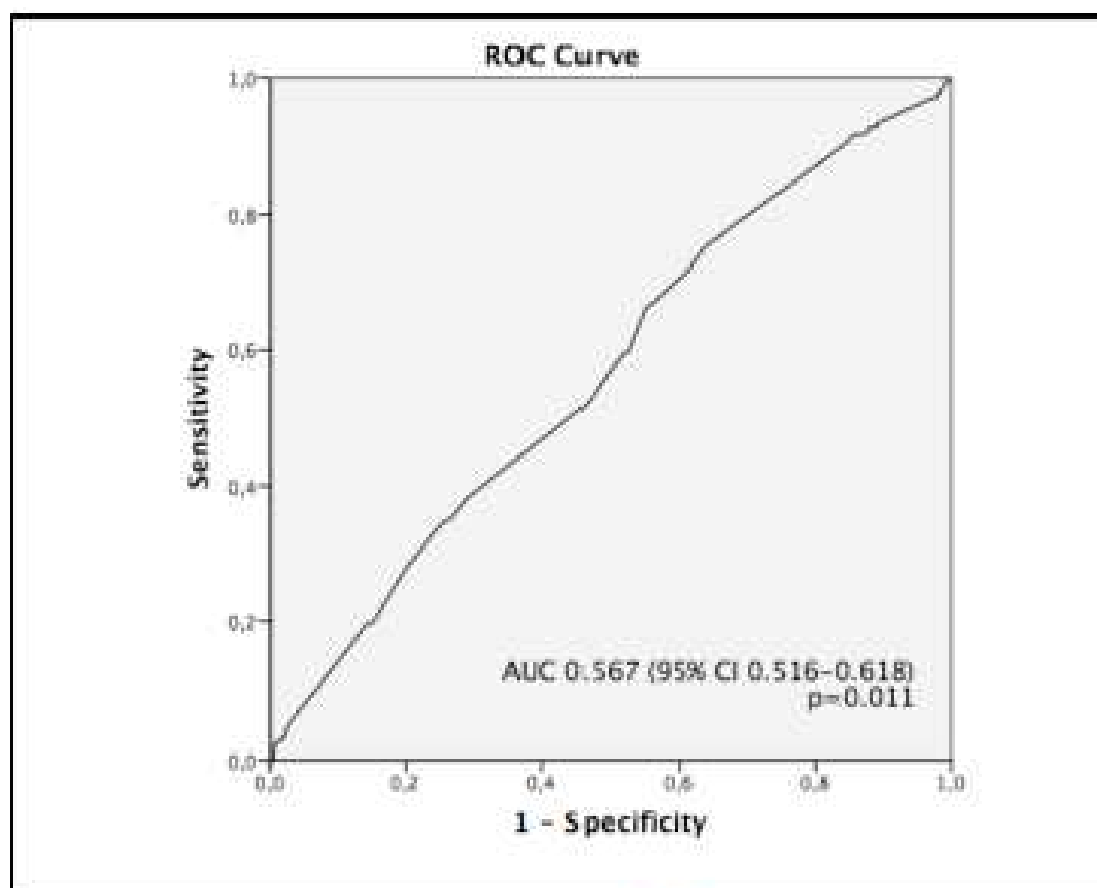
382 **Figures**383 • **Figure 1. Cohort study flow chart**384
385

386

- 387 - Figure 2. Kaplan-Meier unadjusted survival for long-term all-cause mortality,
 388 according to the P-wave indices (quartiles).
 389

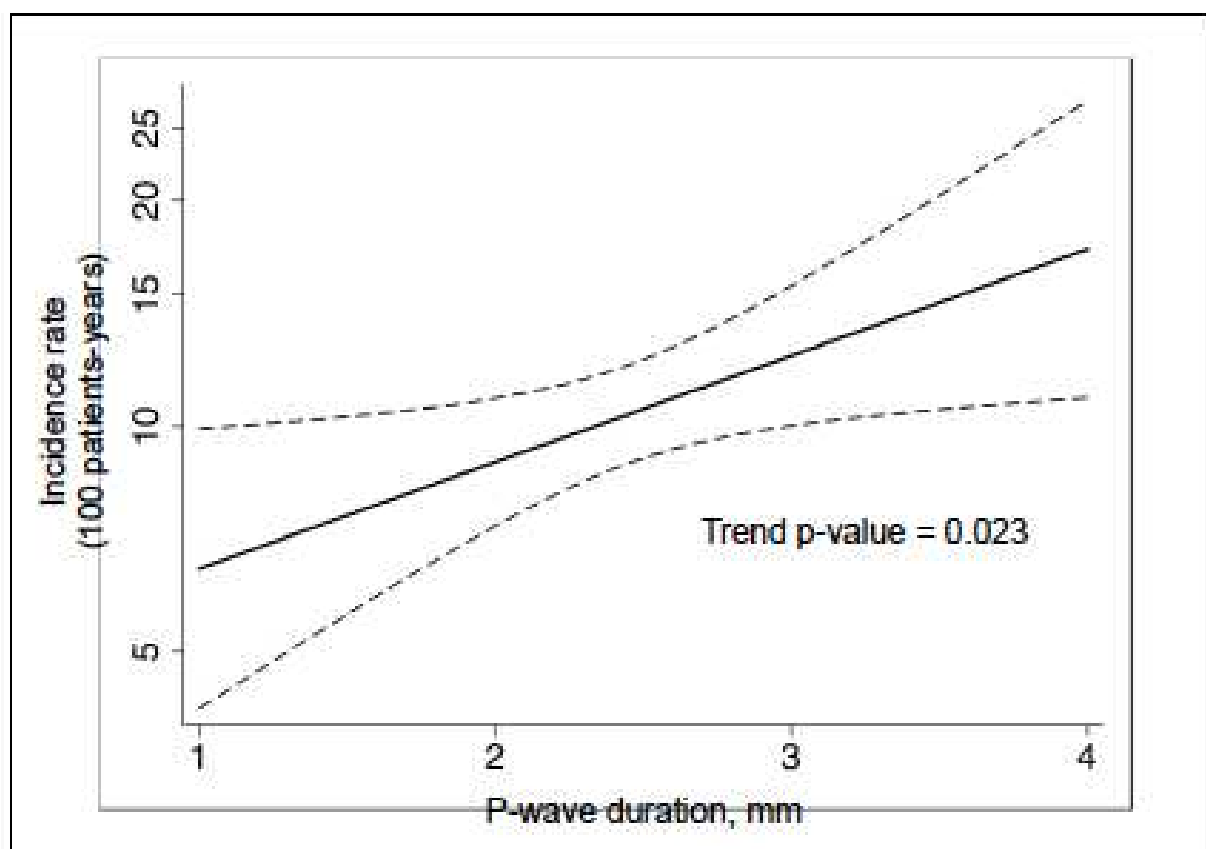


- Figure 3. P-wave duration ROC Curve for long-term all-cause mortality.



Review

- **Figure 4.** Spline model predictiveness curve for P-wave duration risk prediction to long-term all-cause death. The analysis was adjusted for variables considered in EuroSCORE: age, sex, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, stroke, previous cardiac surgery, creatinine, unstable angina, ejection fraction, pulmonary artery systolic pressure, urgent surgery, myocardial infarction previous 90-day.



• **Table 1.** Characteristics of the patients at baseline

Characteristic	No / median	% / IQR
Age (IQR) - yr	61	(54-68)
Male sex - no. (%)	375	(72.1)
Caucasian	430	(82.7)
African descent	84	(16.1)
Asian descent	6	(1.1)
Body-mass index (IQR)	27.9	(25.3-30.7)
Resting heart rate (IQR) - bpm	67	(61-76)
Medical history - no. (%)		
Obesity	159	(30.6)
Diabetes	219	(42.1)
Hypertension	450	(86.5)
Previous myocardial infarction	378	(72.7)
Last 30 days	193	(37.1)
Last 90 days	232	(44.6)
Over 90 days	183	(35.2)
Stroke	31	(6.0)
Previous surgical revascularization	19	(3.7)
Previous percutaneous coronary intervention	59	(11.3)
Previous atrial fibrillation	16	(3.1)
Any other arrhythmia	18	(3.5)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	34	(6.5)
Active or former smoker - no. (%)	326	(62.7)
Symptoms		
Congestive Cardiac Disease NYHA Class III or IV	19	(3.6)
No angina	148	(28.4)
Angina CCS Class 4	104	(20.0)
Medication - no. (%)		
ACE inhibitor or ARB	417	(80.2)
Use AV nodal agent (BB/digoxin/amlodaron)	436	(83.8)
Calcium-channel blocker	146	(28.1)
Diuretic (Thiazides or Loop)	171	(32.9)
Statin	498	(95.8)
Preoperative Echocardiogram		
Left atrium (IQR) - mm	40	(38-43)
Left ventricle (IQR) - mm		
Diastolic diameter (IQR) - mm	52	(50-55)
Ejection fraction (IQR) - %	60	(48-67)
PASP (IQR) - mmHg	30	(30-30)
Left ventricle hypertrophy - no. (%)	292	(56.2)
Mitral regurgitation - no. (%)	295	(56.7)
Mitral stenosis - no. (%)	5	(1.0)
Aortic regurgitation - no. (%)	99	(19.0)
Aortic stenosis - no. (%)	14	(2.7)
Diastolic dysfunction - no. (%)	325	(62.5)
Preoperative coronaryography - no. (%)		
Anterior Descendent Coronary Artery stenosis	519	(99.8)
Circumflex Coronary Artery stenosis	445	(85.6)
Right Coronary Artery stenosis	408	(78.5)
3-Vessel disease	359	(69.0)
Preoperative laboratory (IQR)		
Creatinine clearance (MDRD) - mL/min/1.73m ²	84.9	(68.8-105)
Sodium - mmol/L	141	(139-142)
Potassium - mmol/L	4.3	(4.0-4.6)
Hemoglobin - g/dL	13.9	(12.8-14.8)
Hematocrit - %	41.5	(37.8-44.1)
Leucocytes - mm ³	7495	(6355-9012)
Preoperative electrocardiogram		
P wave amplitude (IQR) - mm	1.10	(1.00-1.40)
P wave duration (IQR) - mm	2.40	(2.00-2.75)
P wave dispersion (IQR) - mm	1.00	(0.50-1.19)
P wave duration over 110ms - no. (%)	138	(26.5)
Preoperative risk assessment		
Euroscore I (0-13points)		
Low risk (0-2 points)	210	(40.4)
Medium risk (3-5 points)	144	(27.7)
High risk (6 or more points)	166	(31.9)
EuroSCORE mean 30-day death predicted risk (%)	5.07	(0.57-9.57)

- **Table 2.** Multivariable linear regression for clinical correlates of each P wave indices¹

Characteristic	B(+/-)	SE	p-value
P wave duration (R square = 0.080)			
Urea	+	0.001	<0.001
Diuretic (Thiazides or Loop)	+	0.049	0.004
ARB or ECA inhibitor use	+	0.056	0.036
Angina pectoris	-	0.050	0.036
P wave amplitude (R square = 0.080)			
Urea	+	0.001	<0.001
Diastolic dysfunction	+	0.036	0.001
Creatinin Clearance (MDRD)	+	0	<0.001
Female	+	0.039	0.005
Caucasian	-	0.046	0.020
P wave dispersion (R square = 0.042)			
Previous arrhythmia	-	0.115	0.005
EuroSCORE low risk	-	0.043	0.012
Sodium	+	0.006	0.018
Diastolic dysfunction	-	0.057	0.029

¹ Linear regression using stepwise forward method including significant clinical correlates and also age, sex and diabetes. Beta estimates slope line. R square estimates the model contribution to predict each P-wave indice.

- **Table 3.** Independent predictors of death by univariate Cox regression analysis¹

Characteristic	Hazard ratio	p-value	95% CI
Baseline characteristics			
Diabetes	1.365	0.008	1.021-1.824
Angina (CCS 1-4)	0.890	0.022	0.805-0.984
Previous atrial fibrillation	2.369	0.008	1.252-4.486
Diuretic use	1.361	0.008	1.016-1.823
Medication was discontinued >24h preoperatively			
ACE inhibitor	0.719	0.049	0.517-0.999
PASP - mmHg	1.025	0.018	1.005-1.046
Left ventricle hypertrophy	1.501	0.009	1.106-2.037
Preoperative laboratory			
Urea	1.012	0.002	1.004-1.020
Creatinin	1.147	0.027	1.015-1.296
Hemoglobin - g/dL	0.903	0.020	0.829-0.984
Hematocrit - %	0.967	0.027	0.939-0.996
Preoperative electrocardiogram			
P wave duration - mm	1.374	0.022	1.047-1.803
Perioperative variables			
Index surgical procedure			
Arterial grafts (0-3)	0.627	0.023	0.419-0.937
Total of grafts (1-4)	0.775	0.027	0.618-0.971
Days in Intensive Unit Care	1.018	0.020	1.003-1.034
Outcomes			
Postoperative atrial fibrillation	1.850	0.004	1.220-2.803
Recurrent atrial fibrillation	2.611	<0.001	1.536-4.439
Postoperative myocardial infarction	2.471	0.000	1.094-5.584

¹ The test was performed with all valid variables. The table shows those with p-value<0.05.

- **Table 4.** Retained variables in Cox proportional hazards regression multivariable analyses¹

Characteristic	Hazard ratio	p-value	95% CI
P-wave duration (mm)	1.430	0.010	1.091-1.876
PASP over 60mmHg	5.967	<0.0001	2.416-14.738
Previous CABG	2.161	0.028	1.095-4.262
Diabetes	1.395	0.026	1.043-1.866
Angina CCS 4	0.632	0.003	0.415-0.963

¹ Stepwise regression models including all variables from EuroSCORE I and all three P-wave indices (model entry p=0.05, removal p=0.10)

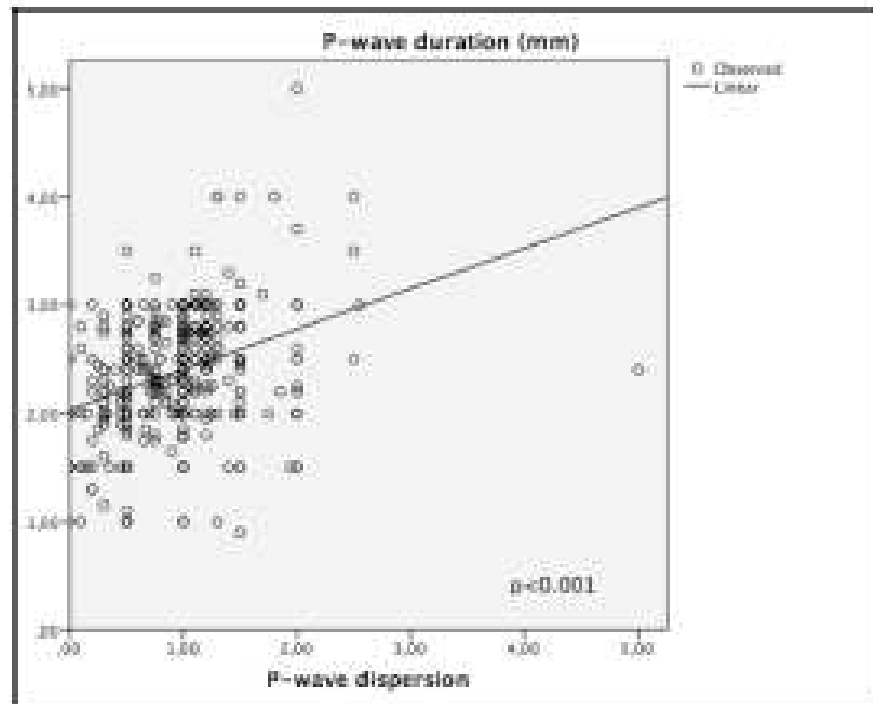
- **Table 5.** Net Reclassification Improvement demonstrated significant impact when the new continuous variable P-wave duration is added to EuroSCORE variables. The same for Integrated Diagnostic Improvement.

	Long-term outcome by EuroSCORE I	Long-term outcome by EuroSCORE I + P-wave duration			Total
		<20%	20-30%	≥30%	
Dead	<20%	2	2	1	5
	20-30%		28	15	43
	≥30%		13	122	135
	Total	2	43	138	183
Alive	<20%	20	5		25
	20-30%	13	70	19	102
	≥30%	3	26	181	210
	Total	36	101	200	337

NRI: estimate=0.08; SE=0.039; P=0.037.
IDI: estimate=0.01; SE=0.004; P=0.016.

Supplementary material

- **Supplementary Figure 1.** Correlation between P-wave duration and dispersion.



- **Supplementary Table 1.** Main and secondary endpoints.

Endpoint	N	%
Main endpoint		
Long-term all-cause death - no. (%)	183	(35.2)
Secondary endpoints		
Death before discharge - no. (%)	34	(6.5)
Day-30 - no. (%)	46	(8.8)
In-hospital morbidity		
Postoperative myocardial infarction - no. (%)	10	(1.9)
Postoperative stroke - no. (%)	12	(2.3)
Re-operation - no. (%)	2	(0.4)
Use of intra-aortic balloon pump - no. (%)	32	(6.2)
Postoperative atrial fibrillation - no. (%)	52	(10.0)
Recurrent atrial fibrillation - no. (%)	25	(4.8)
Prolonged ventilation (>48 hours)	20	(3.8)
Prolonged stay in ICU (>6 days)	110	(21.2)

31 • **Supplementary Table 2. Clinical correlates of P-wave indices¹.**

	P-wave duration			P-wave amplitude			P-wave dispersion		
Characteristic	β (+/-)	R square	p-value	β (+/-)	R square	p-value	β (+/-)	R square	p-value
Age	+	0.003	0.208	-	0.004	0.159	+	0.001	0.395
Female sex	-	0.003	0.230	+	0.011	0.018	+	0.002	0.292
Caucasian	-	0.001	0.490	-	0.018	0.003	-	0	0.695
African descent	+	0.001	0.489	+	0.016	0.006	+	-	0.917
Asian descent	+	0	0.951	+	0.001	0.556	+	0.002	0.302
Body-mass index	+	0	0.702	-	0.001	0.402	+	0.002	0.338
Heart rate (bpm)	-	0.002	0.280	+	0	0.967	+	0	0.856
Diabetes	+	0.001	0.443	+	0.001	0.513	+	0.003	0.206
Hypertension	+	0.003	0.234	-	0	0.964	-	0	0.848
Hypothyroidism	+	0	0.973	+	0.001	0.394	+	0	0.652
Previous myocardial infarction	+	0.006	0.079	+	0.004	0.136	+	0.001	0.523
Last 30 days	+	0.001	0.448	+	0	0.823	+	0.004	0.172
Last 90 days	+	0.031	0.486	+	0	0.940	+	0.001	0.417
Over 90 days	+	0.002	0.297	-	0	0.768	+	0.001	0.587
Previous surgical revascularization	-	0.001	0.441	-	0.001	0.441	-	0.001	0.543
Previous percutaneous coronary intervention	-	0	0.753	-	0.001	0.583	-	0	0.912
Congestive cardiac disease (NYHA 3 or 4)	+	0.001	0.501	-	0.001	0.441	-	0.001	0.543
Angina (CCS) 4	-	0	0.771	-	0	0.736	+	0.002	0.375
Angina pectoris	-	0.014	0.007	+	0	0.951	-	0.003	0.194
Atrial fibrillation	-	0	0.933	-	0	0.745	+	0	0.975
Any other arrhythmia	-	0.004	0.130	-	0.001	0.404	-	0.013	0.010
Pulmonary obstructive chronic disease	+	0.002	0.360	-	0.001	0.387	+	0	0.838
Active or former smoker	-	0.001	0.580	+	0.003	0.208	+	0.001	0.539
Medication									
ACE inhibitor or ARB	+	0.008	0.028	+	0	0.823	+	0	0.711
Use AV nodal agent (BB/digoxin/amiodaron)	-	0	0.756	-	0	0.666	-	0.008	0.001
Calcium-channel blocker	+	0.002	0.351	-	0	0.959	-	0.001	0.405
Diuretic (Thiazides or Loop)	+	0.026	<0.001	+	0.004	0.148	+	0	0.786
Statin	+	0.001	0.606	+	0.001	0.202	-	0.002	0.376
Preoperative echocardiogram									
Left atrium - mm	+	0.005	0.116	-	0	0.636	+	0.001	0.609
Left atrium - over 40mm	+	0.010	0.028	-	0	0.923	+	0	0.621
LV Diastolic diameter - mm	+	0.012	0.014	-	0.001	0.543	+	0.001	0.439
LV Ejection fraction - %	-	0.011	0.018	-	0.002	0.277	-	0.004	0.141
PASP - mmHg	-	0.001	0.567	+	0	0.859	+	0.002	0.316
Left ventricle hypertrophy	-	0.001	0.582	+	0.004	0.130	+	0.001	0.499
Diastolic dysfunction	+	0.005	0.114	+	0.026	<0.001	+	0.008	0.003
Preoperative coronaryography									
Anterior Descendent Coronary Artery stenosis	-	0.003	0.231	-	0.002	0.364	-	0.003	0.218
Circumflex Coronary Artery stenosis	+	0.008	0.027	+	0	0.846	-	0	0.788
Right Coronary Artery stenosis	+	0	0.675	-	0.004	0.133	-	0	0.950
3-Vessel disease	+	0.004	0.164	-	0.002	0.266	-	0	0.903
Preoperative laboratory									
Urea	+	0.048	<0.001	+	0.021	0.001	+	0	0.651
Creatinine	+	0.001	0.552	+	0.001	0.495	-	0	0.939
Creatinine Clearance (MDRD (mL/min/1.73m ²))	+	0.001	0.416	+	0.010	0.022	+	0	0.790
Sodium - mmol/L	+	0.006	0.081	+	0.001	0.446	+	0.008	0.042
Potassium - mmol/L	-	0	0.770	+	0	0.794	-	0	0.975
Hemoglobin - g/dL	-	0.007	0.060	-	0.005	0.106	+	0.002	0.315
Hematocrit - %	-	0.008	0.038	-	0.004	0.147	+	0.003	0.246
Preoperative risk assessment									
EuroSCORE I (range 0-13 points)	+	0.002	0.360	+	0.001	0.446	+	0.006	0.082
Low risk (0-2 points)	-	0	0.896	-	0.002	0.301	-	0.008	0.047
Medium risk (3-5 points)	-	0.002	0.301	+	0	0.814	+	0.005	0.106
High risk (6 or more points)	+	0.002	0.264	+	0.001	0.392	+	0.001	0.595

¹Unadjusted linear regression analysis. Beta estimates slope line. R square estimates the variable contribution to predict each P-wave indices.