

TESE DE DOUTORADO

EFETIVIDADE DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS CLÍNICA, CIRÚRGICA E  
PERCUTÂNEA E COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO DE PREDITORES  
PROGNÓSTICOS EM PACIENTES REFERIDOS PARA DIAGNÓSTICO  
ANGIOGRÁFICO DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA CRÔNICA

Aluna: Adriana Silveira de Almeida

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

EFETIVIDADE DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS CLÍNICA, CIRÚRGICA E  
PERCUTÂNEA E COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO DE PREDITORES  
PROGNÓSTICOS EM PACIENTES REFERIDOS PARA DIAGNÓSTICO  
ANGIOGRÁFICO DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA CRÔNICA

Aluna do Programa de Doutorado: Adriana Silveira de Almeida

Orientador: Prof. Dr. Flávio D. Fuchs

Coorientadora: Profa. Dra. Sandra C. P. Costa Fuchs

Tese submetida como requisito para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PORTO ALEGRE

2017

#### CIP - Catalogação na Publicação

Almeida, Adriana Silveira de

Efetividade das abordagens terapêuticas clínica, cirúrgica e percutânea e comparação do desempenho de preditores prognósticos em pacientes referidos para diagnóstico angiográfico de cardiopatia isquêmica crônica / Adriana Silveira de Almeida. -- 2017.

134 f.

Orientador: Flávio Danni Fuchs.

Coorientadora: Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Cardiopatia isquêmica. 2. Doença arterial coronariana. 3. Cirurgia de revascularização miocárdica. 4. Intervenção coronariana percutânea. I. Fuchs, Flávio Danni, orient. II. Fuchs, Sandra Cristina Pereira Costa, coorient. III. Título.

“It is often said it takes three months to learn how to do an operation, three years to learn when to do it, and 30 years to learn when not to do it.”

Henry Marsh

## **Agradecimentos**

Essa tese de doutorado é resultado do conjunto de esforços de vários profissionais que participaram da sua elaboração, direta ou indiretamente, aos quais tenho que expressar minha profunda gratidão.

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, ao meu marido Rodrigo Bonfanti, por estar ao meu lado em todos os momentos, mesmo nos que parecem mais difíceis, por acreditar e torcer por mim.

Aos meus pais, Eglê André P. de Almeida e Ana Maria Silveira de Almeida, e a minha avó, Iracy Campos Silveira, aos quais muito admiro, um agradecimento especial pela amizade, incentivo e confiança em todos os momentos, sempre acreditando na minha capacidade e na evolução.

Agradeço, de forma especial, ao meu orientador, Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs, pelos ensinamentos, dedicação, disponibilidade, paciência, confiança e, principalmente, pela oportunidade de realizar este estudo.

Ainda, de forma especial, agradeço a minha coorientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs, pela confiança e aprendizado.

Agradeço ao Profs. Drs. Orlando Carlos Belmonte Wender e Paulo Dornelles Picon, aos quais nutro profundo respeito, admiração e gratidão.

À estatística Ceres Andréia Vieira de Oliveira agradeço pelas palavras de incentivo e fundamental contribuição para a realização da análise estatística deste trabalho.

Agradeço a todos os professores do Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares que, de alguma forma, contribuíram para o meu aprendizado.

Aos alunos de iniciação científica Aline Gonçalves da Silva, Marcelo Balbinot Lucca e Samuel Scopel, meu agradecimento pela inestimável colaboração durante as várias etapas da pesquisa.

A Caroline Nespolo de David, Cássio Morosini Costa e Guilherme Prates Sesin, agradeço pela atenção, presteza e gentileza sempre presentes.

Aos colegas do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Nossa Senhora da Conceição, pelo apoio e compreensão nos momentos de ausência. Um agradecimento especial ao Dr. Blau Fabrício de Souza, que muito me ensinou sobre medicina, cirurgia cardiovascular e amizade, grande exemplo de postura ética na nossa profissão.

Aos nossos pacientes, pelos quais tenho o maior respeito, que são o início de tudo e a razão para o desenvolvimento deste estudo.

A todos, muito obrigada.

## Sumário

Lista de Abreviaturas.....	8
Resumo .....	9
1 Introdução.....	10
1.1 Doença coronariana crônica: definição e magnitude do problema.....	10
1.2 História natural e estratégias preventivas e terapêuticas .....	14
1.2.1 Prevenção primária .....	15
1.2.2 Manejo das síndromes coronarianas agudas.....	16
1.2.3 Prevenção secundária .....	19
1.2.4 Manejo da doença coronariana crônica .....	20
1.3 Decisão clínica.....	21
2 Revisão da Literatura.....	24
2.1 Revascularização <i>versus</i> terapêutica clínica otimizada isolada.....	24
2.2 Comparando procedimentos de revascularização miocárdica.....	27
2.3 Estudo SYNTAX.....	29
2.4 Escore SYNTAX .....	31
2.4.1 Avaliação de desempenho preditivo do Escore SYNTAX em contexto clínico .....	32
2.5 Diabetes mellitus e as terapias de revascularização miocárdica.....	36
2.6 Estudos observacionais.....	38
3 Justificativa da Pesquisa .....	39
4 Objetivos.....	40
4.1 Artigo 1.....	40
4.2 Artigo 2.....	40
Referências .....	41
Artigo 1.....	54
Artigo 2.....	86
ANEXO A – Ficha para Coleta de Dados .....	118

ANEXO B – Ficha para Adjudicação dos Dados Hospitalares.....	128
ANEXO C – Necropsia Verbal .....	131
ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	132
ANEXO E – Carta/SEDEX para Pacientes não Encontrados .....	134



## **Lista de Abreviaturas**

AVC = acidente vascular cerebral

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica

CAD = doença arterial coronariana

DCV = doença cardiovascular

IAM = infarto agudo do miocárdio

IMC = índice de massa corporal

ICC = insuficiência cardíaca congestiva

NHANES = *National Health and Nutrition Examination*

SCA = Síndrome coronariana aguda

SCACSST = síndrome coronariana com supradesnível do segmento ST

SCASSST = síndrome coronariana sem supradesnível do segmento ST

SXscore = Escore SYNTAX

SYNTAX = *SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus<sup>®</sup> and Cardiac Surgery Study*

## **Resumo**

Este estudo avalia efetividade das estratégias terapêuticas em prevenir óbito e eventos cardiovasculares maiores e compara desempenho de preditores prognósticos em uma coorte de 814 pacientes, com doença arterial coronariana (DAC) diagnosticada por coronariografia eletiva, com tempo de seguimento médio de  $6 \pm 1,9$  anos. Desfechos foram morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e revascularização tardia. Não houve diferença significativa de mortalidade entre grupos de tratamento. Nos diabéticos, desfechos foram melhores com tratamento clínico e piores com revascularização percutânea do que com cirurgia. Os grupos apresentaram perfil similar de concordância entre os métodos de avaliação de gravidade, considerados Escore SYNTAX (SXscore) e avaliação padrão. Pacientes com DAC tiveram pior prognóstico com cirurgia em comparação com tratamento clínico. Submetidos à revascularização percutânea tiveram menor incidência de morte, embora mais revascularizações adicionais. Avaliação padrão da coronariografia é mais fácil e com desempenho semelhante ao SXscore para prever desfechos.

# 1 Introdução

## 1.1 Doença coronariana crônica: definição e magnitude do problema

Cardiopatia isquêmica é decorrente de um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. É causada por situações de diminuída oferta de oxigênio (aterosclerose, trombose e espasmo coronarianos) ou de excessivo consumo de oxigênio (hipertrofia miocárdica ou tireotoxicose). Delas, a predominante é aterosclerose coronariana, associada ou não à trombose. Por isso, a cardiopatia delas decorrente é referida como doença arterial coronariana (CAD), que é uma doença crônica, de origem multifatorial, que se manifesta em indivíduos adultos, usualmente a partir dos 40 anos. Juntamente com doenças cerebrovasculares e arteriais de outros territórios, as cardiovasculares constituem a maior causa de morte nos países desenvolvidos e, também, no Brasil.

Pacientes com doença arterial coronariana podem ser assintomáticos (com e sem isquemia) ou apresentarem sintomas que vão desde angina estável até síndrome coronariana aguda e morte súbita<sup>1</sup>.

No Brasil, informações do Sistema Único de Saúde (DATASUS) para o ano de 2016 mostram um total de 499.479 pacientes internados para tratamento de doenças cardiológicas, sendo que 145.908 (29,2%) apresentaram doença arterial coronariana e, desses, 69.807 (14,0%) tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM). Dos 49.431 óbitos por cardiopatia, 13.269 (26,8%) foram atribuídos a CAD, sendo 10.205 (20,6%) por IAM. Ainda, no mesmo ano, foram gastos R\$ 641.580.172,99 para tratamento hospitalar de doenças cardiológicas, sendo R\$ 219.134.338,88 (34,2%) para DAC<sup>2</sup>. O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde registrou um total de 1.227.039 óbitos no ano de 2014, sendo 340.284 (27,7%) por doenças cardiovasculares, dos quais 87.234 (25,64%) foram por infarto agudo do miocárdio (IAM)<sup>3</sup>.

A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte na Europa, sendo responsável por 45% dos óbitos, totalizando mais de 4 milhões a cada ano, sendo 1,4 milhão antes dos 75 anos de idade, custando à economia da União Europeia quase 196 bilhões de euros por ano, conforme dados publicados conjuntamente pela *European Heart Network* e a *European Society of Cardiology*, no *European Cardiovascular Disease Statistics*<sup>4,5</sup>. Nos últimos 30

anos, a mortalidade por CAD tem diminuído nos países do norte e oeste da Europa e, também, nos países do centro e leste europeu nos últimos 15 anos<sup>4</sup>.

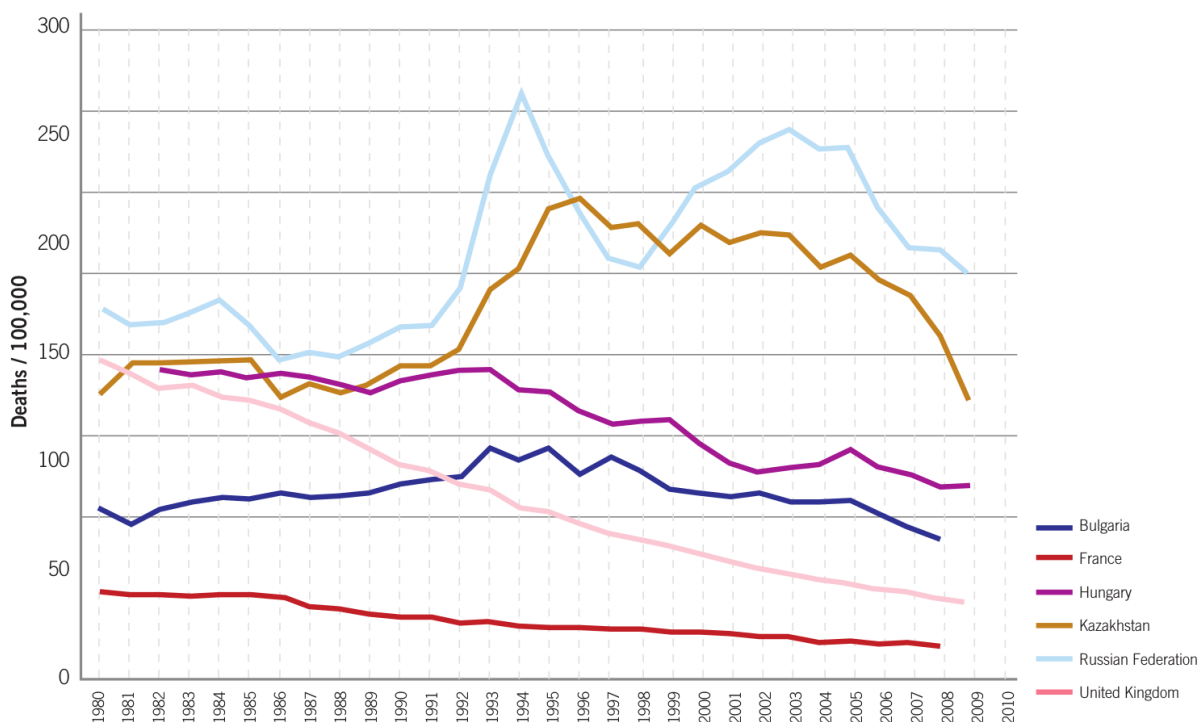


Figura 1. Taxas de óbito por doença cardiovascular em homens com menos de 65 anos de idade em países europeus selecionados<sup>4</sup>.

A doença cardiovascular também é a principal causa de morte nos Estados Unidos sendo que, no ano de 2014, a cada sete mortes, uma foi em decorrência de DAC<sup>6</sup>. É responsável por 17% das despesas nacionais com a saúde, sendo de 11,5 bilhões de dólares para IAM e 10,4 bilhões de dólares para CAD no ano de 2011 e, à medida que a população envelhece, espera-se que esses custos aumentem substancialmente<sup>7,8</sup>. Conforme relatório da *American Heart Association*, as taxas de óbito por doenças cardiovasculares também têm caído desde 1968 nos Estados Unidos<sup>6,7,9,10</sup> (Figura 2). A predição de risco médio de 10 anos de doença coronariana, considerando adultos entre 30 e 74 anos, diminuiu de 7,2%, entre 1999 e 2000, para 6,5%, entre 2009 e 2010 ( $P=0,005$ )<sup>11</sup>. De 2004 a 2014, as taxas de mortalidade ajustadas por idade atribuíveis à doença cardiovascular (DCV) diminuíram 25,3%. No mesmo período, o número real de mortes por DCV diminuiu 6,7% por ano<sup>6</sup>. A causa da redução da taxa de óbito é desconhecida. Uma análise do *National Health and Nutrition Examination Survey* (*National Center for Health Statistics*) procurou determinar, entre os anos de 1980 e 2000, o quanto o declínio desses óbitos poderia ser explicado pelo uso de tratamentos clínico e cirúrgico *versus* mudanças em fatores de risco cardiovascular. Os resultados apontaram que,

aproximadamente, 44% da redução desses óbitos foram atribuídos às mudanças nos fatores de risco na população relacionados ao estilo de vida e fatores ambientais. Os 47% restantes foram atribuídos ao aumento do uso de terapias médicas baseadas em evidências para a prevenção secundária: terapias profiláticas secundárias após infarto do miocárdio ou revascularização (11%), tratamento precoce para infarto do miocárdio ou angina instável (10%), tratamento para insuficiência cardíaca (9%), revascularização por angina crônica (5%) e outras terapias, incluindo uso de anti-hipertensivos e de hipolipemiantes (12%)<sup>12</sup>. Apesar desta queda, a prevalência de CAD é de 15,5 milhões de norte americanos (6,2%) com mais de 19 anos de idade. Aproximadamente, a cada 42 segundos, um norte-americano sofrerá um IAM, com uma incidência estimada de 550.000 novos casos e 200.000 casos recorrentes por ano<sup>7</sup>. Projeções para 2030 evidenciam uma prevalência da doença 18% superior à estimativa atual e aumento dos gastos em 100%<sup>6,7</sup>.

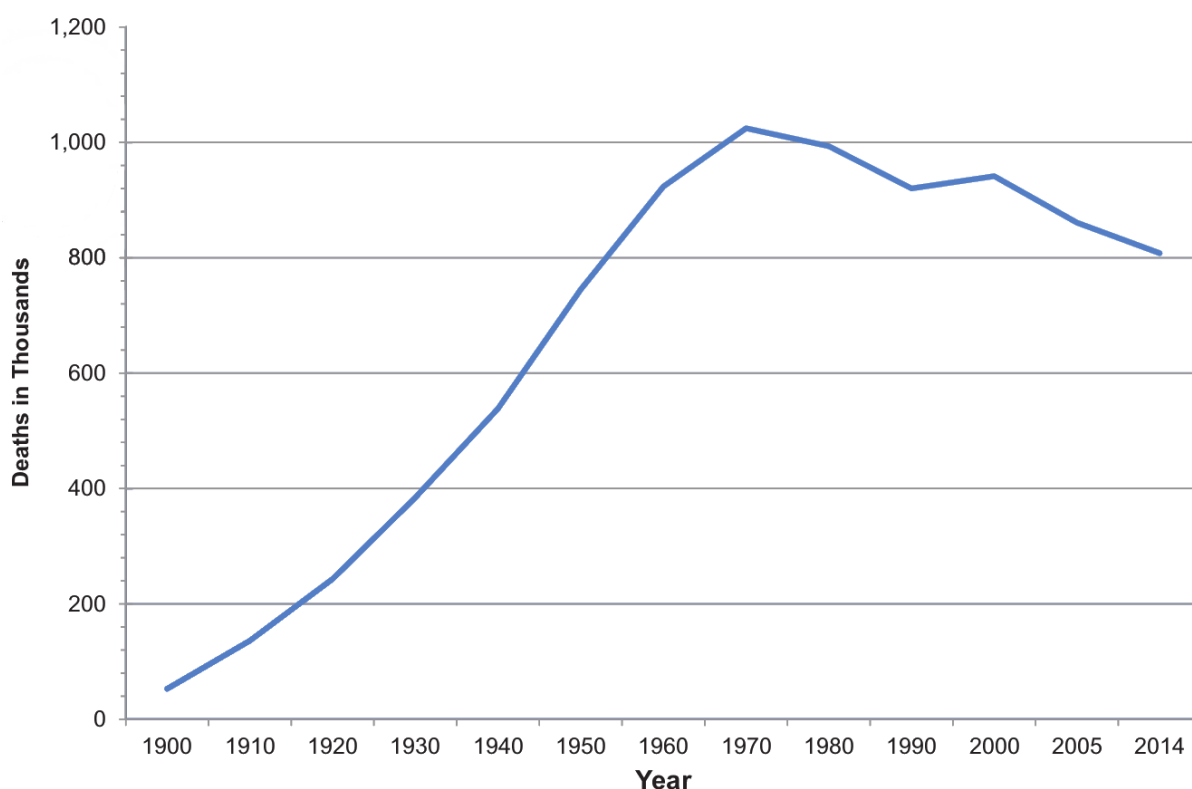


Figura 2. Mortes atribuíveis a doenças cardiovasculares adquiridas (Estados Unidos: 1900-2014), de acordo com o *National Center for Health Statistics*<sup>6</sup>.

No Brasil, ao contrário dos registros norte-americanos e europeus, dados do DATASUS, entre 2008 e 2016, evidenciam acréscimo no número de óbitos ocorridos em internações hospitalares para tratamento de infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda e

cardiopatia isquêmica crônica (Figura 3), bem como para tratamento de doenças cardíacas em geral (Figura 4)<sup>2</sup>.

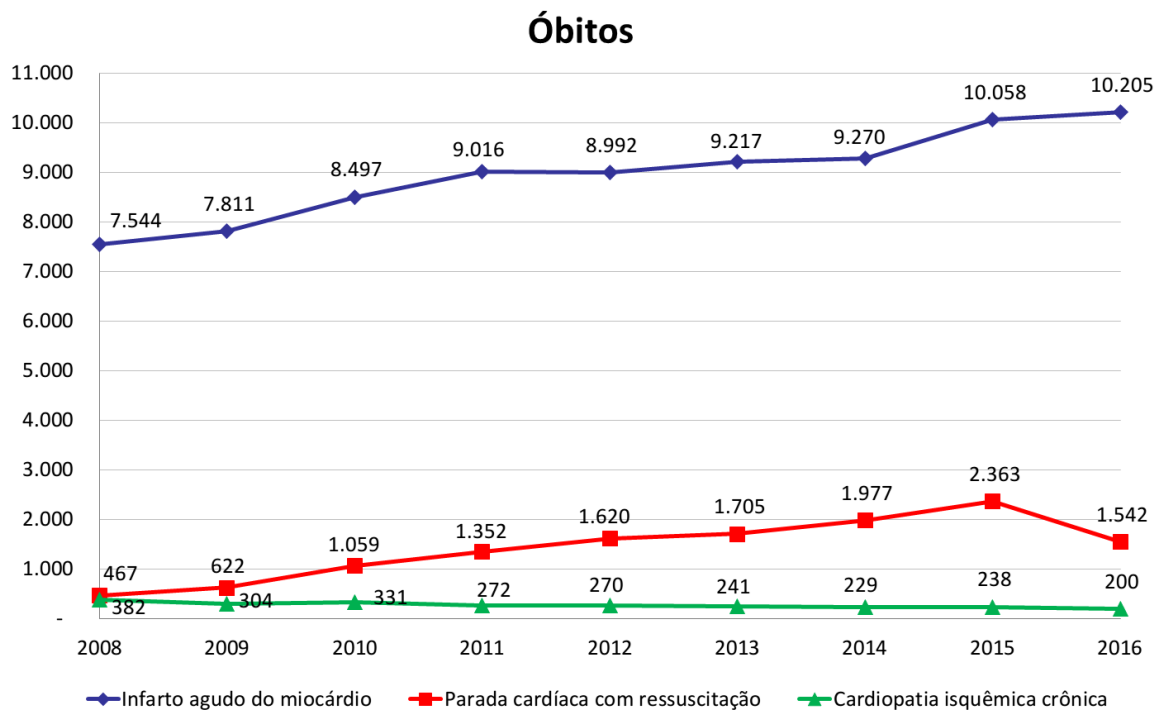


Figura 3. Óbitos em internações hospitalares para tratamento de infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda e cardiopatia isquêmica crônica, obtidos no Sistema Único de Saúde (DATASUS), para os anos de 2008 a 2016<sup>2</sup>.

O conjunto de dados revisados demonstra a magnitude do problema e a necessidade de esforços para diminuir suas repercussões. Pela prevalência de doença, sua identificação, tratamento e prevenção são de grande importância para a saúde pública. Entre as iniciativas, destacam-se a avaliação de efetividade de intervenções e a validação de escores prognósticos que permitam atuar diretamente sobre a população em risco.

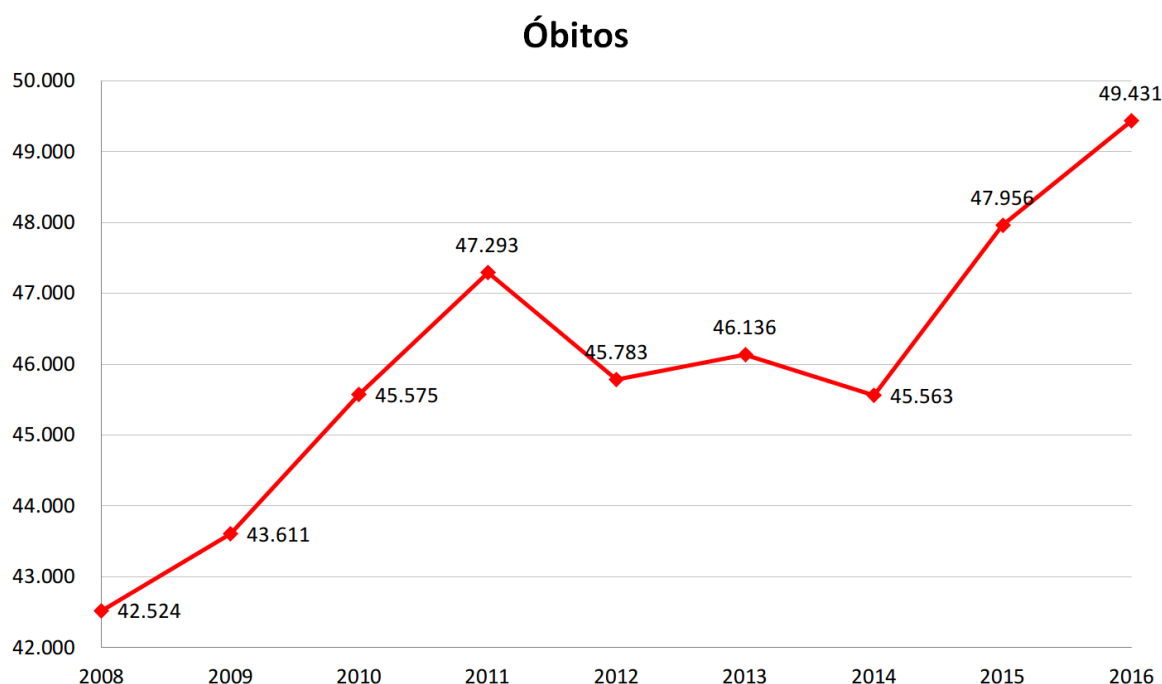


Figura 4. Óbitos em internações hospitalares para tratamento de doença cardíaca em geral, obtidos no Sistema Único de Saúde (DATASUS), para os anos de 2008 a 2016<sup>2</sup>.

## 1.2 História natural e estratégias preventivas e terapêuticas

A DAC resulta do bloqueio progressivo das artérias coronárias pela doença aterosclerótica. Fatores de risco incluem HAS, dislipidemia, diabetes melito, tabagismo e obesidade<sup>13</sup>.

A DAC é caracterizada pelo seu amplo espectro de apresentação clínica, que vai desde a doença assintomática até sua forma mais grave, a morte súbita. A angina é a manifestação clínica mais benigna de DAC, causada por uma resposta vasodilatadora insuficiente à demanda contrátil aumentada.

A doença não evolui, necessariamente, de maneira linear, sendo que alguns pacientes apresentam a morte súbita como primeiro sintoma. Por outro lado, muitos pacientes permanecem com a doença por muitos anos, sem nunca manifestar quadros de instabilização. Esta heterogeneidade pode ser explicada, em parte, por diferenças na morfologia e remodelamento vascular entre DAC estável e as síndromes coronarianas agudas (SCA). As placas ateroscleróticas responsáveis pelas síndromes coronarianas agudas podem ser vulneráveis ou estáveis. As placas estáveis estão associadas ao remodelamento constritivo, provocando estenose no lúmen coronariano, resultando em isquemia e sintomas anginosos,

sendo menos propensas a resultarem em uma SCA. Por outro lado, placas vulneráveis geralmente não causam estenoses significativas e provocam sintomas apenas quando rompem. Desta forma, lesões coronarianas instáveis, que causam o infarto do miocárdio, não são sempre graves e lesões angiograficamente graves não são, necessariamente, instáveis<sup>14</sup>.

O processo de ruptura da placa aterosclerótica pode evoluir para a formação de um trombo oclusivo da luz do vaso, provocando um infarto transmural e manifestando-se, em geral, como síndrome coronariana com supradesnível do segmento ST (SCACSST). Quando o mesmo processo de ruptura da placa resulta na formação de um trombo não oclusivo, mas obstrui a luz do vaso, estamos diante do diagnóstico de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, diagnósticos agrupados na chamada síndrome coronariana sem supradesnívelamento do segmento ST (SCASSST)<sup>14</sup>.

A intervenção sobre a história natural da cardiopatia isquêmica pode ser feita em três níveis. Primeiramente, é possível empregar fármacos ou outras medidas em indivíduos livres da doença - prevenção primária - com intuito de evitar sua ocorrência. Para tanto, controlam-se seus fatores de risco. Em segundo lugar, tratam-se manifestações clínicas de DAC, como angina estável e instável, infarto do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca, choque, síncope e manejo da morte súbita. Por fim, tenta-se evitar recorrência dessas síndromes e morte por cardiopatia isquêmica - prevenção secundária.

### **1.2.1 Prevenção primária**

Inúmeros estudos de coorte realizados em países desenvolvidos identificaram características associadas com probabilidade aumentada de desenvolver DAC. Clássico exemplo é o estudo de Framingham, conduzido há mais de 60 anos na cidade de mesmo nome, no estado de Massachusetts, Estados Unidos.

O escore de Framingham foi desenvolvido para prever a incidência de DAC pelo conjunto de fatores de risco maiores. Mais recentemente, foi desenvolvido o escore de risco cardiovascular, baseado em diversas coortes norte-americanas<sup>15</sup>, que incluíram AVC como desfecho. Aplicativos para computadores (<http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/>) e *smartphones* calculam o risco de indivíduos apresentarem evento cardiovascular maior em 10 anos.



Prevenção primária de DAC e doença cardiovascular (DCV) como um todo passa pelo controle de seus fatores de risco maiores. Para tanto, são recomendadas mudanças de estilo de vida, principalmente dietas, exercícios físicos e abstenção do hábito de fumar, além do controle da obesidade, de diabete melito e da hipertensão arterial sistêmica.

Não existem ensaios clínicos que investiguem exclusivamente o impacto de redução de fumo sobre incidência de DAC. Evidências obtidas em estudos de coorte demonstraram que o risco de desenvolver a doença diminui progressivamente após a cessação daquele hábito.

### **1.2.2 Manejo das síndromes coronarianas agudas**

Manifestações agudas de cardiopatia isquêmica, angina instável e infarto do miocárdio, têm rotina diagnóstica e terapêutica inicial comum. A apresentação de típica dor no peito dessas condições deve ser diagnosticada como síndrome coronariana aguda (SCA), requerendo pronta realização de eletrocardiograma (ECG). Elevação de ponto J e segmento ST em duas derivações contíguas caracteriza a síndrome coronariana aguda com elevação (supradesnível) do segmento ST. Na ausência de elevação do segmento ST, com ou sem infradesnível, se estabelece o diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST. Pacientes com síndrome coronariana aguda com supradesnível têm elevação sérica de biomarcadores cardíacos e a maioria desenvolve, subsequentemente, onda Q patológica no ECG, duas condições que confirmam o diagnóstico de infarto transmural. Pacientes sem elevação do segmento ST podem ter marcadores elevados, diagnosticando-se infarto do miocárdio sem supradesnível. Na ausência de elevação dos marcadores, caracteriza-se angina instável.

Identificação de elevação do segmento ST é ponto crucial nesse fluxo diagnóstico, a qual requer imediata reperfusão coronariana, por trombolítico ou angioplastia coronariana. Na SCA sem supradesnível, a revascularização emergencial não se mostrou necessária em ensaios clínicos randomizados, podendo ser realizada nos dias subsequentes, exclusivamente com angioplastia, em pacientes de maior risco.

#### **1.2.2.1 Síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST**

Medidas de reperfusão: Ácido acetilsalicílico e trombólise

Estudos clássicos da literatura cardiológica demonstraram a eficácia da reperfusão miocárdica farmacológica no infarto do miocárdio. No estudo GISSI<sup>16</sup>, pacientes randomizados para receber o trombolítico estreptoquinase nas primeiras 12 horas após o início da dor tiveram mortalidade 18% menor do que o grupo controle (10,7% com estreptoquinase e 13% nos controles, NNT em torno de 37 pacientes).

Dois anos após, publicou-se o estudo ISIS-2<sup>17</sup>, demonstrando que a administração por em cinco semanas de ácido acetilsalicílico (160mg) e estreptoquinase reduziu significativamente mortalidade cardiovascular comparativamente a grupo que recebeu placebo (8% versus 13,2%, respectivamente; NNT de aproximadamente 19 pacientes).

Meta-análises desses e de outros ensaios clínicos confirmaram a eficácia da terapêutica trombolítica acompanhada de ácido acetilsalicílico, além de afirmarem que o tamanho do benefício é inversamente proporcional ao tempo de tratamento após o início da dor.

A eficácia da intervenção se estende a outras complicações do infarto (insuficiência cardíaca, angina pós-infarto, entre outras) e é mais acentuada nas primeiras 6 horas, mas persiste pelo menos até 12 horas. Embora não pareça haver benefício sobre mortalidade com uso rotineiro de trombolítico entre 12 e 24 horas de evolução, esse agente deve ser considerado em indivíduos mais jovens (< 65 anos) e com evidência de isquemia continuada, na impossibilidade de submeter o paciente à revascularização percutânea. Independentemente da forma de reperfusão, menor tempo decorrido entre início da dor e instalação do tratamento é fundamental, correspondendo a menores áreas de necrose miocárdica.

Vários trombolíticos mostraram-se eficazes neste contexto. Estreptoquinase, alteplase (rt-PA) e tenecteplase são os representantes disponíveis no Brasil. Alteplase e tenecteplase promoveram maiores graus de patência coronariana do que estreptoquinase em estudos comparativos, mas não se mostraram superiores quanto a desfechos clínicos.

### **Angioplastia primária**

Intervenção coronária percutânea é o padrão para o manejo de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST<sup>18</sup>. Em hospitais com laboratório de hemodinâmica disponível, angioplastia primária é superior à reperfusão farmacológica em prevenção de diversos desfechos clínicos. Revisão sistemática de 23 ensaios clínicos randomizados<sup>19</sup>, com 7.437 pacientes, mostrou diminuição de mortalidade em 30 dias,

reinfarto não fatal, AVC e desfechos maiores combinados. A vantagem foi maior em pacientes de alto risco, particularmente na presença de choque cardiogênico. Com a realização de angioplastia, também se antecipa o conhecimento e a correção de outras lesões coronarianas, reduzindo, em geral, o tempo de internação. Angioplastia está indicada em pacientes que apresentam evidência de instabilidade após terem recebido trombolítico, como dor recorrente e insuficiência cardíaca (angioplastia de resgate). Em pacientes estáveis, realização rotineira de angioplastia pós-trombólise reduziu somente isquemia miocárdica, mas a maioria dos pacientes do grupo controle terminou por fazer angioplastia nos meses subsequentes<sup>20</sup>.

A hipótese de que a administração de trombolítico imediatamente antes da angioplastia diminuísse desfechos primordiais (angioplastia facilitada) foi avaliada em diversos estudos. Em meta-análise que incluiu 17 ensaios clínicos (n = 4.504), reinfarto não fatal, sangramentos maiores e mortalidade foram mais frequentes na angioplastia facilitada<sup>21</sup>, descartando essa prática.

*Stents* eluídos em drogas se mostraram superiores a *stents* convencionais para prevenção de reintervenção, mas não para prevenção de desfechos cardiovasculares<sup>22</sup>. Infartos, no segundo ano, foram mais frequentes nos pacientes tratados com DES. Em ensaio clínico dinamarquês<sup>23</sup>, mortalidade cardiovascular durante cinco anos de seguimento foi maior nos pacientes tratados com DES.

Ainda, no estudo CvLPRIT (*Complete versus Lesion-only Primary PCI Trial*)<sup>18,24</sup>, realizado em 7 centros do Reino Unido, 296 pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST e doença multivascular foram randomizados para intervenção coronariana percutânea primária somente para a artéria relacionada ao infarto ou revascularização completa. No seguimento de 12 meses, a taxa do desfecho primário combinado (mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio recorrente, insuficiência cardíaca, revascularização induzida pela isquemia) foi inferior após a revascularização miocárdica completa.

### **Terapia farmacológica adjuvante**

No manejo da síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST deve-se utilizar, ainda, terapia farmacológica adjuvante: anticoagulantes, antiplaquetários, analgésicos opióides, oxigênio, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina

(IECA), nitratos, além de antiarrítmicos, sulfato de magnésio e bloqueadores de canais de cálcio.

### **1.2.2.2 Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST**

Síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST no eletrocardiograma (SCASSST) engloba indivíduos com angina instável ou infarto do miocárdio que não se manifesta com elevação de ST. Essas duas entidades apresentam muitas semelhanças em fisiopatologia, manifestação clínica e resposta a tratamento, sendo abordadas de forma similar em sala de emergência.

Em muitos aspectos, seu manejo assemelha-se ao da SCA com supradesnível de segmento ST. Embora as medidas de reperfusão imediata não tenham mostrado claro benefício em reduzir mortalidade e eventos isquêmicos nos pacientes acometidos por SCA sem supradesnível, a terapia adjuvante tem eficácia aproximadamente similar.

### **1.2.3 Prevenção secundária**

Em torno de 10% dos pacientes que sobrevivem às primeiras horas após infarto do miocárdio morrem na fase aguda ou dentro do primeiro ano de seguimento. Após essa fase, a mortalidade é de 2 a 5% ao ano. Proporção adicional apresenta novo infarto ou outras manifestações de cardiopatia isquêmica, algumas vezes súbita. A frequência dessas complicações e a falta de sinais prodrômicos em muitos pacientes reforçam a importância do emprego de medicamentos ou outros procedimentos com intuito de preveni-las, mesmo em pacientes assintomáticos. Isso se considera como prevenção secundária. Estende-se a pacientes que apresentaram outros eventos isquêmicos primários além de infarto, como angina instável ou estável, morte súbita reanimada, arritmia e insuficiência cardíaca. A esses se somam indivíduos que, por algum motivo, tiveram diagnósticos anatômico (lesão coronariana detectada por imagem) ou funcional (testes de isquemia) de cardiopatia isquêmica, identificados por busca ativa. Esses pacientes com DAC assintomática ou minimamente sintomática têm risco aumentado de apresentar seu primeiro evento.

Medidas dietéticas e farmacológicas indicadas para prevenção primária também o são para prevenção secundária. Muitos estudos de intervenções em prevenção primária foram realizados com pacientes com DAC conhecida, estabelecendo uso de dieta do Mediterrâneo, estatinas, ácido acetilsalicílico, entre outras medidas. Em prevenção secundária, benefícios

relativos similares aos observados na prevenção primária se expressam por maior benefício absoluto (menores NNTs), pela maior incidência de eventos nesses pacientes. As grandes diferenças na prevenção secundária são os programas de reabilitação cardíaca e a possibilidade de usar dois antiplaquetários (dupla antiagregação plaquetária). Além disso, deve-se considerar a indicação de terapias de revascularização miocárdica, cirúrgica ou percutânea naqueles não tratados dessa forma na fase aguda da doença e nos indivíduos com DAC assintomática.

#### **1.2.4 Manejo da doença coronariana crônica**

Angina estável crônica caracteriza-se por dor torácica ou sintomas equivalentes, desencadeados por esforço físico dinâmico ou outras condições que demandam maior consumo de oxigênio. Há alívio rápido frente à cessação da demanda. A condição estável requer que o quadro tenha alguns meses, sem acentuação. Início recente e desencadeamento com menores esforços caracterizam instabilidade.

Tratamento de angina objetiva prevenção e alívio de crises. Adicionalmente, deseja-se evitar evolução para quadros mais graves de cardiopatia isquêmica e morte pela doença. Esse último objetivo também se aplica a pacientes que apresentam outras manifestações clínicas de cardiopatia isquêmica, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte súbita, arritmias, constituindo-se em intervenções de prevenção secundária.

As diretrizes nacionais e internacionais para manejo de pacientes com DAC estável recomendam, com objetivo de melhorar a sobrevida, a revascularização cirúrgica para pacientes sintomáticos com doença de tronco de coronária esquerda, doença de 3 vasos, com ou sem comprometimento da artéria coronária descendente anterior proximal, ou doença de 2 vasos com acometimento da artéria coronária descendente anterior proximal (Recomendação Classe I). Para os mesmos pacientes, indicam intervenção coronária percutânea com Recomendação Classe IIa. Entretanto, todas as recomendações de revascularização para melhora da sobrevida estão baseadas em Níveis de Evidência B ou C. As diretrizes enfatizam a importância de a decisão estratégica terapêutica estar baseada na opinião de um grupo de especialistas, incluindo hemodinamicistas, cirurgiões cardíacos e cardiologistas clínicos, demonstrando que a opção da melhor terapêutica nem sempre é um consenso e deve ser tomada com base em múltiplos aspectos<sup>14</sup>.

Há clareza (evidência) sobre eficácia de medidas de prevenção primária e manejo das síndromes agudas; resta, no entanto, estabelecer a melhor conduta na DAC crônica, motivo desta tese e extensamente discutido a seguir.

### **1.3 Decisão clínica**

O tratamento mais apropriado para pacientes com doença arterial coronariana crônica, considerando todas as suas peculiaridades, continua incerto. Há consenso na indicação de terapias de revascularização miocárdica, cirúrgica ou percutânea, em pacientes com sintomas limitantes apesar do tratamento medicamentoso.

A revascularização na doença coronariana crônica pode, eventualmente, não ser benéfica, pois nem toda estenose anatomicamente grave produz isquemia ou resulta em morte cardíaca ou IAM. Inversamente, muitos casos de morte cardíaca ou IAM decorrem de lesões coronarianas anatomicamente moderadas, sem indicação de revascularização miocárdica<sup>1</sup>. Ainda, alguns estudos observacionais sugerem que a magnitude da isquemia está associada com desfechos adversos e que o alívio da isquemia poderia melhorar o prognóstico<sup>25,26</sup>.

Considerando terapias de revascularização miocárdica, a cirurgia continua sendo o tratamento padrão para pacientes com lesões complexas de três vasos ou de tronco de coronária esquerda. Entretanto, a intervenção coronária percutânea progrediu de uma simples angioplastia com balão para *stents* metálicos e, atualmente, eluídos em fármacos e bioabsorvíveis, buscando uma alternativa para revascularização daqueles pacientes. Adicionalmente, embora o tratamento percutâneo continue evoluindo, as técnicas cirúrgicas também foram aperfeiçoadas, com melhor manejo perioperatório, maior uso de enxertos arteriais e melhores técnicas, através de cirurgias minimamente invasivas e sem circulação extracorpórea. O tratamento clínico destes pacientes também sofreu evolução nos últimos 20 anos, incluindo tratamento mais intensivo da hipertensão arterial, uso de estatinas e drogas antitrombóticas.

Uma característica dos estudos comparando intervenções coronarianas cirúrgicas ou percutâneas com tratamento clínico otimizado é a heterogeneidade na complexidade da doença coronariana dos participantes. A falta de uma classificação de gravidade da doença coronariana e da comparação da complexidade das lesões baseada em critérios angiográficos pré-tratamento impõe limitações às interpretações clínicas.

O papel da cirurgia de revascularização miocárdica para pacientes com doença multivascular começou a ser rigorosamente avaliado no início dos anos 1970, com o *Coronary Artery Surgery Study (CASS)*<sup>27,28</sup>, o *Veterans Administration Cooperative Study*<sup>29</sup> e o *European Coronary Surgery Study*<sup>30</sup>. Eles geraram a noção de que a cirurgia prolonga a sobrevida em pacientes com doença de 3 vasos, 2 vasos com envolvimento proximal ou disfunção ventricular esquerda. Entretanto, o tratamento realizado durante estes ensaios clínicos pode ser considerado limitado levando em conta os padrões atuais.

Com o desenvolvimento da intervenção coronária percutânea (ICP), lesões em coronárias isoladas, particularmente em não diabéticos com função ventricular preservada, começaram a ser tratadas por esse método. Assim, a ICP passou a ser o principal método de revascularização na doença coronariana crônica, apesar da falta de ensaios randomizados e controlados comparando a efetividade de CRM, ICP e tratamento clínico.

Nos anos 1980 até o início dos anos 2000, muitos ensaios clínicos compararam ICP com CRM no tratamento de pacientes com doença coronariana multivascular<sup>31-41</sup>. Não houve diferenças significativas entre os estudos para os desfechos mortalidade e infarto do miocárdio, embora tempo livre de revascularizações repetidas e de angina tenham sido maiores no braço cirúrgico. Poucos estudos incluíram AVC nos desfechos, o que favorece o tratamento cirúrgico. No *Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS trial)*<sup>40</sup>, entretanto, o desfecho combinado de sobrevida livre de infarto do miocárdio e AVC foi similar entre os grupos em 3 anos.

Mais tarde, os resultados de três grandes ensaios clínicos randomizados para o manejo de doença coronariana crônica (MASS II<sup>42-44</sup>, COURAGE<sup>45</sup> e BARI-2D<sup>46</sup>) estimularam debates sobre o papel da revascularização miocárdica *versus* tratamento clínico otimizado. A prevenção secundária é um componente essencial das duas estratégias terapêuticas, mas as indicações do melhor momento e do melhor método de revascularização miocárdica ainda são controversas.

Para a seleção da melhor estratégia de revascularização para pacientes com lesões de três vasos principais ou de tronco de coronária esquerda existem três requisitos principais<sup>47</sup>:

1. Realização de um estudo “*all comers*” (pacientes com características mais próximas à população do mundo real, refletindo a prática clínica atual);

2. Consenso entre o cardiologista clínico, o intervencionista e o cirurgião cardiovascular no plano de tratamento;
3. Quantificação da complexidade da doença coronariana, considerando, além do número de lesões significativas e de sua localização, a complexidade de cada lesão isolada.



## 2 Revisão da Literatura

### 2.1 Revascularização *versus* terapêutica clínica otimizada isolada

O *Coronary Artery Surgery Study (CASS)*<sup>27</sup> foi organizado em 1973, com o apoio do *National Heart, Lung, and Blood Institute*, com seleção de pacientes entre 1975 e 1979, com seguimento até maio de 1983. Consistiu em um ensaio clínico randomizado, prospectivo e multicêntrico para comparar resultados do tratamento clínico com o cirúrgico em uma amostra de 780 pacientes com doença coronariana comprovada e um registro de 24.959 pacientes consecutivos submetidos à coronariografia em 15 centros norte-americanos e canadenses. Em 5 anos, a taxa média anual de mortalidade dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico foi de 1,1% e a dos submetidos a tratamento clínico isolado foi de 1,6%. As taxas anuais de mortalidade em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com doença de uma, duas ou três coronárias foram 0,7%, 1,0% e 1,5%, sendo as taxas correspondentes nos submetidos a tratamento clínico de 1,4%, 1,2% e 2,1%, sem diferença estatisticamente significativas entre os grupos. Quase 75% dos pacientes tiveram fração de ejeção, inicialmente de, pelo menos, 50%. A taxa anual de cirurgia em pacientes que foram inicialmente selecionados para tratamento clínico isolado foi de 4,7%. Considerando as excelentes taxas de sobrevivência e as similaridades nas taxas de sobrevida observadas nos dois grupos dessa casuística, os autores concluíram que, com segurança, seria possível adiar a cirurgia de revascularização miocárdica até a piora dos sintomas, quando a palição cirúrgica é necessária. Análise post-hoc evidenciou que pacientes com doença de três vasos ou dois com comprometimento da artéria descendente anterior proximal e disfunção sistólica (ou insuficiência cardíaca) se beneficiaram da cirurgia. Ainda, o *European Coronary Surgery Study*<sup>30</sup> foi um ensaio clínico randomizado desenhado para avaliar as taxas de sobrevivência em 767 homens com função ventricular normal. Após 5 anos de seguimento, foi observado uma taxa de sobrevivência mais alta no grupo tratado cirurgicamente quando comparado àqueles submetidos a tratamento clínico. Nos 7 anos subsequentes, entretanto, houve uma redução mais acentuada na taxa de sobrevida no grupo inicialmente submetido à cirurgia.

O estudo COURAGE<sup>45</sup> (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation*) foi desenhado para determinar se a terapêutica clínica otimizada seria melhor de forma isolada ou combinada com revascularização percutânea em reduzir o risco de morte de qualquer causa e infarto do miocárdio não fatal em pacientes com doença coronariana estável.

Entre junho de 1999 e janeiro de 2004, um total 2.287 pacientes foram selecionados para o estudo em 50 centros norte-americanos e canadenses. Destes, 1.138 foram designados randomicamente para o grupo submetido a tratamento clínico isolado e 1.149 para o associado com revascularização percutânea, com seguimento médio de 4,6 anos e máximo de 7 anos. Os participantes incluídos tinham estenose mínima de 70% em pelo menos uma coronária e evidência objetiva de isquemia miocárdica (alterações significativas no segmento ST ou inversão de onda T no eletrocardiograma de repouso ou isquemia induzida com exercício ou estresse farmacológico) ou pelo menos uma coronária com estenose mínima de 80% e angina clássica sem teste provocativo. Foram excluídos pacientes com angina classe IV (*Canadian Cardiovascular Society*), um teste de estresse positivo (depressão importante do segmento ST ou resposta hipotensora durante estágio 1 do Protocolo de Bruce), insuficiência cardíaca congestiva ou choque cardiogênico, fração de ejeção inferior a 30%, revascularização nos últimos 6 meses e anatomia coronariana desfavorável para procedimentos percutâneos. Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no desfecho composto por morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (P=0,620), hospitalização por síndrome coronariana aguda (P=0,560) ou infarto agudo do miocárdio (P=0,330). Terapêutica clínica otimizada isolada não aumentou as taxas de morte ou infarto do miocárdio não fatal durante o período de seguimento (P=0,620), mas foi associada a maior taxa de conversão para revascularização (30% no primeiro ano, P<0,001). Não houve redução substancial na prevalência de angina a favor do grupo submetido à intervenção coronariana percutânea (P=0,350). Entretanto, pacientes com mais de 10% de isquemia residual na cintilografia miocárdica perfusional de estresse tiveram uma taxa mais alta de morte ou infarto do miocárdio do que aqueles sem isquemia (39% *versus* 0%, P<0,0001), sugerindo uma potencial importância da imagem cardíaca na estratificação de risco de pacientes com uma maior carga isquêmica e que são mais suscetíveis a se beneficiar de revascularização do que aqueles sem ou somente com isquemia leve. Após o período de seguimento, os autores concluíram que ICP não reduziu o risco de morte, infarto do miocárdio e outros eventos cardiovascular maiores quando associada ao tratamento clínico. Nessa análise, a randomização foi quebrada, sendo comparada a incidência de eventos em pacientes com maior ou menor isquemia provindos dos dois grupos. Recentemente, foram publicados resultados de análise por pacientes com e sem isquemia basal, randomizados para tratamento clínico e percutâneo<sup>48,49</sup>, sem vantagem de qualquer tratamento para essa amostra. Dado o pequeno número de pacientes dessa análise *post-hoc*, requerem-se novos estudos. O ensaio

clínico ISCHEMIA (*International Study os Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*)<sup>47</sup> pretende responder a esta questão.

O estudo MASS-II (*Medicine, Angioplasty, or Surgery Study*)<sup>42-44</sup> comparou terapias de revascularização miocárdica com tratamento clínico isolado para o tratamento de pacientes com doença coronariana multivascular com angina estável e preservada função ventricular. 611 pacientes com angina estável classe II-III (*Canadian Cardiovascular Society*) ou isquemia no estresse foram randomicamente selecionados para cirurgia (n=203, 33%), intervenção coronariana percutânea (n=205, 34%) ou terapêutica clínica (n=203, 33%), em um único centro brasileiro, entre maio de 1995 e maio de 2000. O desfecho primário foi composto por mortalidade cardíaca, infarto do miocárdio com onda Q ou angina refratária necessitando revascularização após um ano. Sobrevida de um ano sem infarto do miocárdio foi 98% para cirurgia, 92% para intervenção coronária percutânea e 97% para terapêutica farmacológica isolada, com 10,5%, 13,3% e 8,3% de pacientes, respectivamente, necessitando intervenções adicionais, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Após um ano, 88% dos pacientes selecionados para cirurgia, 79% para intervenção coronária percutânea e 46% para tratamento farmacológico estavam livres de angina ( $P<0,0001$ ). Os autores concluíram que o tratamento clínico isolado, para doença coronariana multiarterial, foi associado com uma incidência mais baixa de eventos em curto prazo e uma redução da necessidade de revascularização adicional, quando comparado com intervenção percutânea. Adicionalmente, a cirurgia foi superior ao tratamento clínico isolado na redução da angina. Com cinco anos de acompanhamento<sup>43</sup>, todos os tratamentos foram comparáveis, com relativamente baixas taxas de morte. Tratamento clínico isolado foi associado com uma incidência de eventos em longo prazo e taxas de revascularização adicional similar àqueles submetidos a tratamento percutâneo. A cirurgia foi superior ao tratamento clínico isolado neste período, alcançando uma redução significativa de 44% nos desfechos primários. Após dez anos de seguimento<sup>44</sup>, comparando com tratamento cirúrgico, o tratamento clínico isolado esteve associado com uma taxa significativamente mais alta de infarto do miocárdio, revascularizações adicionais, morte cardíaca e, conseqüentemente, 2,29 vezes maior risco de desfechos combinados. ICP foi associada com uma necessidade maior de revascularizações adicionais, alta incidência de infarto do miocárdio e um risco 1,46 vezes maior de desfechos combinados em comparação com a terapêutica cirúrgica. Ainda, a cirurgia foi melhor que o tratamento clínico isolado na redução de angina nesta casuística.

O ensaio clínico BARI-2D<sup>46</sup> (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation type-2 Diabetes*) investigou se revascularização, percutânea ou cirúrgica, combinada com terapêutica clínica otimizada seria melhor do que terapêutica clínica otimizada isolada em pacientes com doença coronariana estável e diabetes mellitus tipo 2. Foram selecionados randomicamente, de 49 centros nos Estados Unidos, Canadá, Brasil, México, República Tcheca e Áustria, entre janeiro de 2001 e março de 2005, 2.368 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença coronariana estável diagnosticada pela coronariografia (estenose  $\geq 50\%$  de uma coronária principal associada com um teste de estresse positivo ou estenose  $\geq 70\%$  associada à angina classe I-II da *Canadian Cardiovascular Society*) para um dos dois grupos de tratamento. Todos os incluídos necessitavam apresentar anatomia coronariana passível de intervenção coronariana eletiva percutânea ou cirúrgica. Isquemia miocárdica foi sintomática em 82,1% dos casos. Foram excluídos pacientes com necessidade de revascularização imediata, lesão de tronco de coronária esquerda, creatinina sérica superior a 2mg/dL, hemoglobina glicosilada superior a 13%, insuficiência cardíaca classe III ou IV (*New York Heart Association*), disfunção hepática ou revascularização prévia nos últimos 12 meses. O desfecho primário de mortalidade de qualquer causa, após 5 anos, não diferiu significativamente entre as duas estratégias de tratamento, sendo de 88,3% para o grupo submetido à revascularização e de 87,8% para os submetidos a tratamento farmacológico isolado (HR=0,5; IC 95%=-2,0-3,1; P=0,970), bem como sobrevida livre de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (HR=1,3; IC 95%=-2,2-4,9; P=0,700). Entretanto, no mesmo período, 42,1% dos pacientes manejados com tratamento farmacológico isolado foram submetidos a subsequente revascularização. Houve uma significativa redução de infarto do miocárdio fatal após a cirurgia, em comparação com os submetidos à terapêutica clínica isolada, o que não foi evidenciado nos submetidos a tratamento percutâneo. Os autores concluíram que taxas de óbito e de eventos cardíacos adversos maiores não diferiram significativamente entre os grupos. Além disso, pacientes com doença coronariana mais complexa, que foram submetidos à intervenção cirúrgica, tiveram maiores benefícios com a revascularização precoce e menos reintervenções tardias.

## **2.2 Comparando procedimentos de revascularização miocárdica**

Hannan e colegas<sup>50</sup> conduziram análise em coorte de pacientes com doença multiarterial coronariana que receberam *stents* farmacológicos (n=9.963) ou foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (n=7.437), no Estado de Nova Iorque, nos Estados Unidos,

entre outubro de 2003 e dezembro de 2004, sendo comparados os desfechos adversos morte hospitalar ou até 30 dias após tratamento, morte ou infarto do miocárdio e repetição de revascularização até dezembro de 2005. Foram excluídos pacientes previamente submetidos à revascularização miocárdica, com lesão de tronco da coronária esquerda, infarto do miocárdio recente (até 24h antes do tratamento) ou residentes em outro estado. Entre pacientes com lesões em três coronárias submetidos à cirurgia comparados com aqueles que receberam *stent*, o *Hazard Ratio* para morte foi 0,80 (IC 95%=0,65-0,97) e a taxa ajustada de sobrevida foi de 94,0% *versus* 92,7% (P=0,030). O *Hazard Ratio* ajustado para morte ou infarto do miocárdio foi 0,75 (IC 95%=0,63-0,89) e a taxa ajustada de sobrevida livre de infarto do miocárdio foi 92,1% *versus* 89,7% (P<0,001). Entre pacientes com lesões em duas coronárias submetidos à cirurgia comparados com aqueles que receberam *stent*, o *Hazard Ratio* para morte foi 0,71 (IC 95%=0,57-0,89) e a taxa ajustada de sobrevida foi de 96,0% *versus* 94,6% (P=0,003). O *Hazard Ratio* ajustado para morte ou infarto do miocárdio foi 0,71 (IC 95%=0,59-0,87) e a taxa ajustada de sobrevida livre de infarto do miocárdio foi 94,5% *versus* 92,5% (P<0,001). Pacientes submetidos à cirurgia também apresentaram taxas inferiores de revascularização repetida. Os autores concluíram que, para pacientes com doença multiarterial, a cirurgia continua associada com taxas de mortalidade mais baixas quando comparada à intervenção percutânea com implante de *stents* farmacológicos e, ainda, está associada com taxas inferiores de morte e infarto do miocárdio e menos revascularizações repetidas.

Dados do estudo SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*) mostraram, no seguimento entre seis meses e três anos, aumento de mortalidade e de infarto agudo do miocárdio em pacientes submetidos ao implante do *stent* Taxus<sup>®</sup>, quando comparado ao grupo de pacientes submetidos a implante de *stents* convencionais<sup>51</sup>, o que não foi confirmado com cinco anos de acompanhamento<sup>52</sup>.

Ainda, em uma meta-análise recente<sup>53</sup>, foram reunidos resultados dos ensaios clínicos BEST<sup>54</sup> (*Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease*), PRECOMBAT<sup>55,56</sup> (*Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease*), e SYNTAX<sup>15,57</sup> (*Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery*) para comparar desfechos entre cirurgia de revascularização miocárdica e intervenção coronária percutânea com implante de *stents* farmacológicos, em longo prazo, em 3.280 pacientes com doença

multivascular coronariana ou de tronco de coronária esquerda. A cirurgia foi associada com mais baixo risco do desfecho composto por morte, infarto do miocárdio e AVC em comparação com a intervenção percutânea. A necessidade de revascularizações adicionais foi notavelmente menor após a cirurgia, o que indica que essa diferença entre os grupos ainda é importante, mesmo na era dos *stents* farmacológicos. Esses achados corroboram com a recomendação atual de que a cirurgia ainda é a melhor opção para os pacientes mais graves com doença de tronco de coronária esquerda ou multivascular.

### 2.3 Estudo SYNTAX

O Estudo SYNTAX<sup>58</sup> (*SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS<sup>®</sup> and Cardiac Surgery Study*), foi o primeiro estudo que comparou os resultados clínicos da melhor tecnologia para intervenção coronária percutânea com uso de *stents* farmacológicos, no caso o *stent* eluído com paclitaxel (TAXUS<sup>®</sup>, *Boston Scientific*), com a melhor prática disponível atualmente em cirurgia de revascularização miocárdica, em pacientes com doença coronária triarterial ou lesão de tronco de artéria coronária esquerda.

Ensaio clínico randomizado multicêntrico, desenvolvido em 62 centros europeus e 23 americanos, financiado pela *Boston Scientific Corporation* (fabricante do *stent* TAXUS<sup>®</sup>), a um custo aproximado de 50 milhões de dólares, apresentou desenho do tipo “*all comers*”, possibilitando inclusão de pacientes com características mais próximas à população do mundo real, refletindo a prática clínica atual. O objetivo principal do estudo foi analisar o desfecho clínico definido como MACCE (*Major Adverse Cardiac and Cerebral Events*), composto por morte de qualquer causa, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e necessidade de revascularização repetida por intervenção percutânea ou cirúrgica aos 12 meses de seguimento<sup>58</sup>. Foram recrutados 3.075 pacientes, com 1.800 apresentando os critérios para inclusão e randomização para o estudo, 897 no grupo cirúrgico e 903 no grupo da intervenção percutânea. Os 1.275 restantes formaram o registro SYNTAX (41,1%), onde foram agrupados pacientes submetidos à cirurgia e inaptos para procedimentos percutâneos (n=1.077) e os submetidos à intervenção coronária percutânea e inaptos para cirurgia (n=198)<sup>15</sup>.

Ao final de um ano<sup>15</sup>, o estudo SYNTAX demonstrou melhores resultados para pacientes tratados cirurgicamente em comparação à intervenção coronária percutânea com *stents* farmacológicos no grupo de pacientes de mais alto risco. Neste período, 17,8% dos pacientes do grupo submetido a implante de *stent* apresentaram MACCE, contra 12,4% nos pacientes

submetidos à cirurgia (P=0,002). A mortalidade por causas cardíacas em 12 meses foi de 3,7% no grupo com *stent* e de 2,1% no grupo cirúrgico (P=0,050). A cirurgia mostrou forte tendência a promover maior sobrevida no período do estudo, com benefício relativo de 23% sobre a intervenção percutânea. Foi evidenciada interação significativa entre o Escore SYNTAX e o grupo de tratamento (P=0,010): pacientes com escores baixos ou intermediários tiveram taxas de MACCE similares entre os grupos submetidos a qualquer procedimento de revascularização, enquanto os com escores altos, o grupo submetido à revascularização percutânea apresentou ocorrência significativamente mais elevada de MACCE. Ainda, resultados do Registro SYNTAX evidenciaram, neste período, para os submetidos a tratamento cirúrgico em comparação com percutâneo, taxas inferiores de morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, nova revascularização, MACCE total e desfecho composto por morte, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, ao contrário do desfecho acidente vascular cerebral isolado, que foi inferior nos casos submetidos à intervenção percutânea<sup>59</sup>.

Essas tendências se mantiveram ao final de três anos de seguimento, com as taxas de MACCE, revascularizações repetidas, infarto agudo do miocárdio e morte por causas cardíacas significativamente mais altas em pacientes submetidos à revascularização percutânea em comparação com cirúrgica<sup>60</sup>. Embora a incidência de acidente vascular cerebral tenha aumentado significativamente em um ano para o grupo submetido a tratamento cirúrgico, essa diferença não foi confirmada durante o intervalo de um a três anos de seguimento, permanecendo semelhante entre os grupos<sup>60</sup>.

Ainda, ao final de cinco anos de seguimento do estudo, a taxa de MACCE foi significativamente mais alta em pacientes submetidos à revascularização percutânea em comparação com os cirúrgicos (P<0,001), confirmando os achados dos seguimentos iniciais. Procedimento percutâneo resultou em taxas mais altas de morte de qualquer causa (P=0,006), IAM (P=0,001), revascularizações repetidas (P<0,001) e do desfecho composto por morte, AVC e IAM (P<0,001). A incidência de AVC manteve-se similar entre os grupos (P=0,660) ao final do período. Para pacientes com Escores SYNTAX baixos, as taxas de MACCE foram similares entre os grupos (P=0,210), com taxas mais altas de revascularizações repetidas (P=0,038), evidenciando a superioridade do tratamento cirúrgico para os escores intermediário e alto em termos de MACCE, morte, IAM e revascularizações repetidas<sup>61</sup>.

## 2.4 Escore SYNTAX

O Escore SYNTAX foi desenvolvido como parte do estudo SYNTAX com o objetivo de caracterizar e quantificar objetivamente a gravidade e a extensão da doença arterial coronariana (CAD), considerando número de lesões e seu impacto funcional, localização e complexidade, com intenção de estratificar pacientes para a seleção do melhor procedimento<sup>62</sup>.

As avaliações subsequentes desse escore, tanto no ensaio SYNTAX como em conjuntos de dados externos, demonstraram a sua capacidade preditiva de eventos isquêmicos em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea<sup>15,63,64</sup>.

Escore SYNTAX mais elevados são indicativos de doença com maior complexidade e, potencialmente, com pior prognóstico. Dessa forma, sua aplicação demonstrou que pacientes de médio e alto risco beneficiam-se com a terapêutica cirúrgica<sup>62</sup>. Aqueles com risco mais baixo, com escores menores, tiveram benefícios similares entre os tratamentos percutâneo ou cirúrgico. É indicativo, ainda, que os pacientes com risco mais baixo se enquadrem nas características dos pacientes dos estudos MASS-2<sup>42-44</sup> e COURAGE<sup>45</sup> e necessitem de avaliação adicional para determinação de benefícios dos procedimentos.

O Escore SYNTAX foi desenvolvido com base em classificações que priorizam parâmetros funcionais e anatômicos das lesões, baseado no seguinte<sup>62</sup>:

1. Classificação da *American Heart Association*<sup>65</sup> de lesão de três vasos coronarianos modificado pelo estudo ARTS<sup>66</sup>;
2. Escore Leaman<sup>67</sup>;
3. Sistema de classificação de lesões do ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*)<sup>68</sup>;
4. Classificação Duke<sup>69</sup> e ICPS<sup>70</sup> para lesões em bifurcações;
5. Opinião de especialistas.

A aplicação de Escore SYNTAX foi ampliada para uma variedade de outras configurações clínicas<sup>71-90</sup>. Além disso, a integração de variáveis clínicas ao Escore SYNTAX proporcionou uma melhora significativa no processo de estratificação de risco<sup>91-98</sup>.



#### 2.4.1 Avaliação de desempenho preditivo do Escore SYNTAX em contexto clínico

Capodanno et al<sup>73</sup> avaliaram a utilidade do Escore SYNTAX para auxiliar na seleção de pacientes para intervenção percutânea ou cirúrgica em uma coorte contemporânea de 819 pacientes, com lesão de pelo menos 50% de tronco da coronária esquerda, submetidos à revascularização, entre março de 2002 e dezembro de 2008, em dois centros italianos. Foram comparados desfechos clínicos de intervenção percutânea *versus* cirurgia em pacientes com Escore SYNTAX $\leq$ 34 e pacientes com Escore SYNTAX $>$ 34. As taxas de mortalidade em dois anos foram similares entre cirurgia e intervenção percutânea no grupo de pacientes com Escore SYNTAX $\leq$ 34 (6,2% *versus* 8,1%, P=0,461). Entre pacientes com Escore SYNTAX $>$ 34, aqueles tratados com cirurgia tiveram taxas de mortalidade inferiores em comparação com os submetidos a tratamento percutâneo (8,5% *versus* 32,7%, P $<$ 0,001). Após ajuste estatístico, revascularização por intervenção percutânea resultou em risco de morte similar quando comparado com cirurgia em pacientes com Escore SYNTAX $\leq$ 34 (*Hazard Ratio* 0,81, IC 95%: 0,33-1,99, P=0,640) e significativamente superior em pacientes com Escore SYNTAX $>$ 34 (*Hazard Ratio* 2,54, IC 95%=1,09-5,92, P=0,031). Assim, os autores concluíram que um Escore SYNTAX superior a 34 pode ser útil para identificar pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, que se beneficia da revascularização cirúrgica, em termos de mortalidade, em um período de dois anos.

Mack et al<sup>99</sup> avaliaram desfechos clínicos em pacientes com (n=452) e sem (n=1.384) diabetes, integrantes da coorte do Estudo SYNTAX em três anos. Ainda, 258 pacientes com diabetes mellitus também tinham diagnóstico de síndrome metabólica. Entre os pacientes com diabetes mellitus, a incidência de MACCE (desfecho composto por morte por qualquer causa, acidente cerebrovascular, infarto do miocárdio e revascularização repetida) e de revascularização repetida foi significativamente mais alta no grupo submetido à intervenção percutânea. Síndrome metabólica não foi preditora dos dois desfechos. Em pacientes com lesões de menor complexidade (Escore SYNTAX $\leq$ 22), MACCE foi similar entre os grupos, diabéticos e não diabéticos, submetidos à revascularização percutânea ou cirúrgica, sem diferença significativa em revascularizações repetidas. Entretanto, foi significativamente maior nos pacientes com Escores SYNTAX mais altos, de ambos os grupos, quando submetidos à revascularização percutânea em comparação com cirúrgica. Houve um modesto aumento de MACCE no grupo percutâneo com Escores SYNTAX intermediários (não significativo em não diabéticos). O Escore SYNTAX foi preditor significativo de eventos na

análise multivariada nos pacientes submetidos à intervenção percutânea, enquanto o EuroSCORE<sup>100</sup> (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) foi preditor de eventos adversos no grupo submetido à revascularização cirúrgica. O estudo sugeriu, dessa forma, que a intervenção percutânea pode ser uma opção de tratamento para pacientes com lesões menos complexas triarteriais ou de tronco de coronária esquerda, enquanto a cirurgia de revascularização miocárdica deve ser a opção de escolha para pacientes com lesões mais complexas, especialmente os diabéticos.

Considerando pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, um estudo derivado dos ensaios clínicos STRATEGY (*Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction*) e MULTISTRATEGY (*Multicenter Evaluation os Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study*)<sup>82</sup> avaliou a habilidade do Escore SYNTAX na predição de mortalidade, reinfarto, revascularização de vaso alvo direcionado por sintomas clínicos, MACE (desfecho composto por morte, reinfarto e revascularização de vaso alvo) e trombose do *stent* em um ano de seguimento. Uma vez que os pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST foram excluídos do algoritmo original do Escore SYNTAX, a sua utilidade nesse grupo de pacientes permaneceu indefinida. Assim, nesse estudo, o Escore SYNTAX foi identificado na análise multivariada como um preditor independente de mortalidade, MACE e trombose de *stent* no grupo de pacientes com escore superior a 16.

O valor preditivo do Escore SYNTAX em um ano foi avaliado através da análise do ensaio clínico multicêntrico ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*) por Palmerini e colegas<sup>84</sup>, incluindo apenas pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea (n=2.627). O desfecho primário foi avaliar o impacto do Escore SYNTAX sobre a mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização em vasos alvo. O Escore SYNTAX de cada coronariografia foi avaliado por três cardiologistas intervencionistas experientes cegados para o tipo de tratamento e desfechos clínicos. Entre pacientes com Escore SYNTAX <7, ≥7 e <13 e ≥13, a mortalidade foi de 1,5%, 1,6% e 4,0%, respectivamente (P=0,0005); a mortalidade cardíaca foi de 0,2%, 0,9% e 2,7%, respectivamente (P<0,0001); o infarto do miocárdio foi de 6,3%, 8,3%, e 12,9%,

respectivamente ( $P < 0,0001$ ) e a revascularização de vasos alvo foi de 7,4%, 7,0% e 9,8%, respectivamente ( $P = 0,020$ ). Pela análise multivariada, os autores concluíram que o Escore SYNTAX foi um preditor independente de óbito por qualquer causa (HR: 1,04, IC 95%: 1,01-1,07;  $P = 0,005$ ), de morte cardíaca (HR: 1,06, IC 95%: 1,03-1,09;  $P = 0,0002$ ), de infarto do miocárdio (HR: 1,03, IC 95%: 1,02-1,05;  $P < 0,0001$ ) e de revascularização de vasos alvo (HR: 1,03, IC 95%: 1,02-1,05;  $P < 0,0001$ ). Também, dados semelhantes foram encontrados por Garg e colegas<sup>81</sup>, através da análise dos dados de 6.508 pacientes selecionados em sete ensaios clínicos contemporâneos, com a confirmação da habilidade do Escore SYNTAX como preditor independente de eventos adversos, tais como mortalidade, infarto do miocárdio e eventos cardíacos adversos maiores. Todos os estudos incluíram somente pacientes submetidos à revascularização percutânea e nenhum deles considerou pacientes com doença coronariana crônica.

Recentemente, diversos autores têm considerado adicionar características clínicas ao Escore SYNTAX com o propósito de aumentar ainda mais a sua utilidade para estratificar riscos em longo prazo<sup>101</sup>. Garg et al<sup>94</sup> verificaram aumento na capacidade preditiva do Escore SYNTAX em prever mortalidade e MACCE (desfecho composto por morte, acidente vascular cerebral e revascularização cirúrgica ou percutânea) ao incorporar idade, fração de ejeção e depuração da creatinina para formar o Escore SYNTAX Clínico. Serruys e colegas<sup>102</sup>, avaliando os pacientes do Estudo SYNTAX em três anos, concluíram que a Classificação de Risco Global, calculado pela combinação do Escore SYNTAX com o EuroSCORE, aumentou substancialmente a identificação de pacientes com baixo risco que poderiam ser tratados de forma segura e eficaz com revascularização percutânea ou cirúrgica. Outro estudo, realizado por Capodanno e colegas<sup>91</sup>, em dois centros italianos, avaliou a habilidade da Classificação de Risco Global e do Escore SYNTAX Clínico em prever mortalidade cardíaca em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda submetidos à revascularização percutânea ou cirúrgica. Os autores concluíram que, em pacientes tratados com revascularização percutânea, escores combinados melhoram a precisão prognóstica das ferramentas clínicas e angiográficas em relação ao seu uso isolado. Naqueles submetidos à revascularização cirúrgica, o Escore ACEF<sup>103</sup> (*Age, Creatinine, Ejection Fraction*) apresentou melhor precisão prognóstica quando comparado com outros escores isolados ou combinados. Conforme os autores, a boa habilidade preditiva no cenário da revascularização percutânea ao lado da pobre capacidade preditiva no cenário da revascularização cirúrgica fazem do Escore SYNTAX a ferramenta preferencial para guiar a tomada de decisão na doença de tronco de coronária esquerda.

Ainda, Farooq et al<sup>104</sup> analisaram 6.309 pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea de 6 ensaios clínicos contemporâneos combinando componentes individuais do Escore SYNTAX Clínico (idade, creatinina ou depuração da creatinina e fração de ejeção) ao Escore SYNTAX para formação do *Logistic Clinical SYNTAX Score*. Os desfechos para a análise do prognóstico foram todas as causas de óbito e MACE (composto por todas as causas de óbito, infarto do miocárdio e revascularização). Esse modelo combinado demonstrou uma substancial melhora na habilidade preditiva de óbito por qualquer causa em um ano quando comparado com Escore SYNTAX isolado (área sob a curva ROC de 0,753 e de 0,660, respectivamente), o que não aconteceu com o desfecho MACE (área sob a curva ROC de 0,609 e 0,605, respectivamente).

Finalmente, na primeira análise da coorte base da presente tese, Fuchs et al<sup>105</sup> avaliaram a capacidade do Escore SYNTAX em prever eventos cardiovasculares adversos maiores (morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio e revascularização tardia) em 895 pacientes com suspeita clínica de doença coronariana crônica, submetidos a coronariografia eletiva, com seguimento de 1,8±1,4 anos. Esses eventos ocorreram em 2,2%, 15,3% e 20,4% dos indivíduos com os Escores SYNTAX zero (55,4% da amostra), baixo (0-23) e alto ( $\geq 23$ ), respectivamente. Considerando todas as causas de óbito, o HR (*Hazard Ratio*) para Escore SYNTAX baixo foi de 0,8 (IC 95%=0,4-1,7) e para alto foi de 4,1 (IC 95%=1,8-0,3). Dessa forma, os autores concluíram que o Escore SYNTAX foi útil em prever eventos cardiovasculares maiores na coorte estudada.

Head e colegas<sup>106</sup> compararam resultados da cirurgia de revascularização miocárdica em 259 pacientes nos Estados Unidos e 1.251 na Europa, utilizando a coorte de pacientes do estudo SYNTAX, com a finalidade de avaliar o impacto das características geográficas nos desfechos. Em 5 anos de seguimento, pacientes tratados no Estados Unidos tiveram incidência comparável do desfecho composto por morte, AVC e IAM (P=0,430) aos tratados em instituições europeias, embora tenham apresentado taxas mais altas de revascularizações repetidas (P=0,011) à custa de mais intervenções percutâneas.

Evidências de muitos estudos, principalmente provenientes do Estudo SYNTAX, mostraram que os pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda e alto risco (Escore SYNTAX igual ou superior a 32) tiveram maior benefício com tratamento cirúrgico. Entretanto, persiste a dúvida quanto ao melhor tratamento para os pacientes com risco intermediário e baixo, que parecem ter resultados similares com as duas terapias. Com o intuito de determinar qual o

melhor tratamento para esse grupo, o qual o Estudo SYNTAX não teve poder para definir, foram necessários estudos adicionais. Assim, o EXCEL<sup>107</sup>, um estudo internacional, multicêntrico, randomizado e não-cego, com 1.905 pacientes, foi realizado para comparar os resultados da revascularização percutânea e cirúrgica para o tratamento de pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda e Escore SYNTAX igual ou inferior a 32. Os autores concluíram que, com 3 anos de acompanhamento, o tratamento percutâneo com *stents* eluídos com everolimus foi não-inferior à revascularização cirúrgica, considerando o desfecho composto por morte por qualquer causa, AVC e IAM. Como o benefício de sobrevida conferido à cirurgia tende a aparecer após 5 anos de seguimento, necessita-se aguardar resultados futuros para conclusões mais apuradas, até porque as curvas do desfecho “*Death from Any Cause*” começa a apresentar maior mortalidade para o grupo submetido à tratamento percutâneo após 18 meses de seguimento. O Estudo NOBLE<sup>108</sup> foi desenhado para avaliar se a revascularização percutânea com *stents* eluídos iria produzir resultados clínicos não inferiores à CRM em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda. Neste ensaio clínico, também randomizado e multicêntrico, apesar do acompanhamento de 3 anos não ter evidenciado diferenças entre os grupos quanto aos desfechos estudados, após 5 anos os autores concluíram que a CRM parece ser melhor que a revascularização percutânea para esse grupo de pacientes (P=0,0066), pois as taxas de MACCE foram de 29% e 19% para procedimentos percutâneos e cirúrgicos, respectivamente, excedendo o limite de não-inferioridade. Ambos os estudos foram financiados pelos fabricantes dos dispositivos intra-coronarianos empregados, necessitando da avaliação dos possíveis vieses que essa relação pode ser capaz de impor.

## **2.5 Diabetes mellitus e as terapias de revascularização miocárdica**

Diabetes mellitus é um fator de risco importante para doença cardiovascular, aumentando 2 a 4 vezes o risco de DAC<sup>109</sup>, sendo associada com mais eventos adversos após terapias de revascularização miocárdica. Nos Estados Unidos, aproximadamente um terço de todos os pacientes submetidos a intervenções percutâneas são diabéticos<sup>109</sup>.

O melhor método de revascularização miocárdica no paciente diabético é controverso, pois estes apresentam uma forma acelerada e mais agressiva de aterosclerose com taxas de reestenose mais elevadas e uma sobrevida, em longo prazo, menos favorável do que os pacientes não diabéticos<sup>110</sup>. Apesar de muitos ensaios clínicos randomizados, com um tempo de seguimento de até 5 anos, terem demonstrado um perfil de segurança semelhante para a

intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica, essa permanece associada a um risco significativamente menor de revascularizações repetidas, principalmente se comparada com tratamento percutâneo com implante de *stents* metálicos<sup>43,111-115</sup>. Entretanto, com o surgimento dos *stents* eluídos em fármacos, houve uma grande expectativa na redução da necessidade de revascularizações repetidas, com associação destes dispositivos nos braços de tratamento dos estudos vigentes<sup>116,117</sup>. Deste modo, os resultados de 1 ano do estudo ARTS-II (*Arterial Revascularization Therapies Study – Part II*)<sup>116</sup> e do estudo ERACI-III<sup>117</sup> (*Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Patients With Multivessel Disease*) sugeriram que a ICP com *stents* eluídos em sirolimus eram seguros e eficazes e poderiam ser uma alternativa viável para o tratamento da doença coronariana multivascular. No entanto, a maior suscetibilidade à repetição de eventos cardíacos adversos entre pacientes diabéticos faz com que permaneçam dúvidas quanto a esses achados para essa população. Apesar de o diabetes melito ser um preditor forte e consistente de trombose tardia do *stent*, incluindo os farmacológicos, alguns autores defendem o tratamento percutâneo usando *stents* eluídos como uma alternativa à cirurgia para casos selecionados de pacientes diabéticos com lesões multivasculares, mesmo sabendo que o tratamento cirúrgico é superior ao percutâneo em relação à redução de repetidas revascularizações<sup>110</sup>.

O ensaio clínico randomizado CARDia (*Coronary Artery Revascularization in Diabetes*)<sup>118</sup>, ainda, comparou resultados do tratamento cirúrgico com revascularização percutânea em pacientes diabéticos. Com um ano de acompanhamento, os autores não conseguiram demonstrar que ICP é não-inferior à CRM, com maior incidência do desfecho composto morte, IAM, AVC ou revascularizações repetidas no primeiro grupo.

Posteriormente, no ensaio clínico COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*)<sup>45</sup>, em pacientes com doença coronariana estável, ICP não reduziu o risco de morte, infarto do miocárdio ou outros eventos cardiovasculares adversos maiores quando associado ao tratamento clínico otimizado, mesmo nos diabéticos. Similarmente, no estudo BARI-2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation type-2 Diabetes*)<sup>46</sup>, naqueles em que a cirurgia foi considerada o tratamento mais apropriado, a revascularização imediata reduziu a taxa de eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto do miocárdio ou AVC), enquanto não houve redução deste desfecho no grupo submetido a revascularização percutânea.

Também, um estudo derivado do SYNTAX *Trial*<sup>99</sup> comparou desfechos clínicos em 452 pacientes diabéticos submetidos à revascularização cirúrgica ou percutânea com *stent* eluído em paclitaxel, com 3 anos de acompanhamento. Os diabéticos apresentaram um aumento significativo de MACCE (desfecho composto por morte, AVC, infarto do miocárdio e revascularizações repetidas; P=0,002) e de repetidas revascularizações (P < 0,001) no grupo submetido, inicialmente, à revascularização percutânea em comparação com os submetidos a tratamento cirúrgico.

Mais recentemente, o FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*) *Trial*<sup>119</sup>, também, demonstrou um benefício similar da cirurgia sobre o procedimento percutâneo, com taxas mais baixas do desfecho composto por morte, infarto do miocárdio não-fatal e AVC não-fatal (P=0,005).

## **2.6 Estudos observacionais**

Embora os resultados de vários estudos observacionais comparando a cirurgia de revascularização miocárdica e o implante de *stents* farmacológicos tenham sido publicados<sup>50,115,120-125</sup>, a maioria destes estudos teve curtos períodos de seguimento (12 a 24 meses).

Em uma meta-análise de estudos observacionais, com 24.268 pacientes com doença coronariana multiarterial tratados com cirurgia (n=10.728) ou *stents* farmacológicos (n=13.540), as incidências de óbito e infarto do miocárdio foram semelhantes para os dois procedimentos, com quatro vezes mais revascularizações repetidas e quase duas vezes mais MACCE no grupo submetido intervenção percutânea. O tempo médio de seguimento foi de 20 meses. Assim, na prática clínica do mundo real, os eventos adversos cardíacos e cerebrovasculares continuam a ser mais altos no grupo submetido à revascularização percutânea com implante de *stents* farmacológicos devido ao excesso de revascularizações tardias em comparação com a cirurgia<sup>126</sup>.

### 3 Justificativa da Pesquisa

Devido aos recentes avanços nos tratamentos clínico, percutâneo e cirúrgico, além das comorbidades inerentes ao aumento da idade da população, em alguns casos pode ser difícil determinar a melhor estratégia de tratamento para pacientes com DAC crônica, especialmente quando se documentam lesões complexas de tronco de coronária esquerda ou três vasos principais.

Os resultados do seguimento final do Estudo SYNTAX favorecem o tratamento cirúrgico para pacientes com escores intermediário e alto, considerando sua superioridade na redução de MACCE, morte, IAM e revascularizações repetidas. O melhor tratamento para os pacientes com doença coronariana estável, considerando redução de morte e de desfechos adversos cardiovasculares maiores e melhora da qualidade de vida (*QoL*), representa uma das maiores incertezas da cardiologia contemporânea<sup>1</sup>.

As evidências revisadas demonstram que a revascularização é benéfica para pacientes com doença coronariana sintomática, particularmente com insuficiência cardíaca, e que a cirurgia é superior à ICP para certas condições anatômicas e na presença de diabetes. Ainda deve ser estabelecido se qualquer método de revascularização é superior ao tratamento clínico isolado para pacientes com doença arterial coronariana crônica e estável. Fora do contexto dos ensaios clínicos randomizados, no entanto, é menos conhecida a efetividade clínica comparativa das três terapias em pacientes com indicação tradicional para revascularização por qualquer método e, particularmente, em pacientes com doença estável. A efetividade dessas terapias no mundo real foi pouco investigada. Neste contexto, esta coorte comparou os tratamentos clínico isolado, percutâneo e cirúrgico, com a finalidade de avaliar a efetividade das estratégias terapêuticas possíveis na previsão de morte e de eventos adversos maiores cardíacos e cerebrais em pacientes com CAD crônica encaminhada para angiografia diagnóstica.



## **4 Objetivos**

### **4.1 Artigo 1**

Avaliar a efetividade das possíveis estratégias terapêuticas na prevenção de óbito e eventos cardíacos e cerebrais (MACCE) em pacientes com doença arterial coronariana crônica diagnosticada por coronariografia eletiva.

### **4.2 Artigo 2**

Comparar o desempenho de preditores prognósticos em pacientes referidos para diagnóstico angiográfico eletivo de cardiopatia isquêmica crônica.

## Referências

1. Stone GW et al. Medical Therapy With Versus Without Revascularization in Stable Patients With Moderate and Severe Ischemia. The Case for Community Equipoise. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 81-99.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde. Assistência à Saúde. Internações hospitalares. Procedimentos hospitalares por gestor – a partir de 2008. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defptohtm.exe?sih/cnv/qgbr.def>>. Acesso em: 02 mar. 2017.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde. Informações de Saúde (TABNET). Estatísticas Vitais. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 18 dez. 2016.
4. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayneret M. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012 edition. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. Disponível em: <[https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf)>. Acesso em: 06 mar. 2017.
5. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232-3245.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/early/2017/01/25/CIR.0000000000000485.full.pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2017.
7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015;133:e38-e360.
8. Heidenreich PA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933-44.
9. Roger, VL et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:e2-e220.

10. Sianos G et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointerv* 2005; 1:219-27.
11. Ford ES. Trends in predicted 10-year risk of coronary heart disease and cardiovascular disease among U.S. adults from 1999 to 2010. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2249.
12. Ford ES et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
13. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2949–3003
14. Furtado, MV. Efetividade do manejo da cardiopatia isquêmica aguda e crônica: dados de registros locais. 2013. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
15. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
16. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986; I: 397-402.
17. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988; 2: 349-360.
18. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963–72.
19. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-21.
20. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al; TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705-2718.

21. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367: 579-588.
22. De Luca G, Dirksen MT, Kelbæk H, Thuesen L, Vink MA, Kaiser C, et al. Paclitaxel-eluting versus bare metal stents in primary PCI: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39 (1):101-112.
23. Holmvang L, Kelbæk H, Kaltoft A, Thuesen L, Lassen JF, Clemmensen P, et al. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 5 years follow-up from the randomized DEDICATION trial (Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6 (6): 548-553.
24. McCann GP, Khan JN, Greenwood JP, et al. Complete versus lesion-only primary PCI: the randomized cardiovascular MR CvLPRIT substudy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2713–24.
25. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
26. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:I311-6.
27. The Principal Investigators of CASS and Their Associates. The National Heart, Lung, and Blood Institute. Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1981; 63 (suppl I): I1-I81.
28. CASS Principal Investigators and Their Associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68: 939-50.
29. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med*, 1984; 311:1333-9.
30. Varnauskas E and The European Coronary Surgery Study Group. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988; 319: 332-7.
31. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet*, 1993; 343: 573-80.

32. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N et al, on behalf of the ERACI Group. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22: 1060-7.
33. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs. Bypass Revascularization Investigation). *Lancet*, 1995; 346: 1179-84.
34. King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS. A randomized trial comparing the coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1044-50.
35. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T et al. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1037-43.
36. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*, 1996; 335: 217-25.
37. Zhang Z, Mahoney EM, Stables RH et al. Disease-specific health status after stent-assisted percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery: one-year results from the Stent or Surgery trial. *Circulation*, 2003; 108: 1694-700.
38. 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 II):II-21-II-23.
39. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30 day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 51-8.
40. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1117-24.
41. Morrison DA, Sethi G, Sacks J et al, for the Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 143-9.

42. Hueb W 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. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743-51.
43. Hueb W et al. Five-Year Follow-Up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation*, 2007; 115: 1082-9).
44. Hueb W 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.
45. Boden WE et al., for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
46. BARI 2D Study Group and FRYE, Robert L et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
47. Reynolds HR et al. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). [Accessed in 2012 Oct 15]. Available from:  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522?term=ISCHEMIA+TRIAL&rank=3>.
48. Leslee SJ et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012; 164: 243-50.
49. Stergiopoulos K et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia. A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*, 2014; 174 (2): 232-40.
50. Hannan EL, Wu C et al. Drug-Eluting Stents vs. Coronary-Artery Bypass Grafting in Multivessel Coronary Disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 331-41.
51. Lagerqvist, B et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356 (10): 1009-19.
52. James SK et al. Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med* 2009; 360:1933-45.
53. Lee CW et al. Coronary Artery Bypass Surgery Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Left Main or Multivessel Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016; 9: 2481-9).

54. Park SJ, Ahn JM, Kim YH et al., BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204-12.
55. Park SJ, Kim YH, Park DW et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718-27.
56. Ahn JM, Roh JH, Kim YH et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2198-206.
57. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
58. Ong ATL et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006; 151: 1194-204.
59. Head SJ et al. Risk Profile and 3-Year Outcomes From the SYNTAX Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting Nested Registries. *J Am Coll Cardiol Interv* 2012; 5: 618-25.
60. Kappetein AP et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011, 32: 2125-2134.
61. Head SJ et al. Coronary artery by-pass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trail. *Eur Heart J* 2014, 35: 2821-2830.
62. Sianos G et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointerv* 2005; 1:219-227.
63. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K et al., for the ARTS II Investigators. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the SYNTAX score to predict clinical outcome in patients with threevessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;99:1072-81.
64. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, Miano M, Tamburino C, Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2: 302-8.

65. American Heart Association Grading Committee. Coronary Artery Disease Reporting System. *Circulation* 1975; 51:31-3.
66. Serruys PW et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol* 1999; 4(4): 209-19.
67. Leaman DM et al. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981; 63(2): 285-99.
68. Ryan TJ et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on percutaneous transluminal angioplasty). *Circulation* 1988; 78: 486-502.
69. Topol EJ. Textbook of interventional cardiology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1998. P 728.
70. Lefevre T et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 274-83.
71. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, Miano M, Tamburino C, Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2: 302-8.
72. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K et al., for the ARTS II Investigators. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the SYNTAX score to predict clinical outcome in patients with threevessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;99:1072-81.
73. Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME et al. Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:731-8.
74. Capodanno D, Caggegi A, Capranzano P et al. Validating the EXCEL hypothesis: a propensity score matched 3-year comparison of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft in left main patients with SYNTAX score  $\leq 32$ . *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:936-43.
75. Kim YH, Park DW, Kim WJ et al. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score for prediction of outcomes after unprotected left main coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:612-23.



76. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;121:2645-53.
77. Onuma Y, Girasis C, Piazza N et al., for the Interventional Cardiologists at ThoraxCenter 2000-2005. Long-term clinical results following stenting of the left main stem: insights from RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010;3: 584-94.
78. Chakravarty T, Buch MH, Naik H et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107: 360-6.
79. Shiomi H, Morimoto T, Hayano M et al., for the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of long-term outcome after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2012;110:924-32.
80. Magro M, Nauta S, Simsek C et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: the MI SYNTAXscore study. *Am Heart J* 2011;161:771-81.
81. Garg S, Sarno G, Girasis C et al. A patient-level pooled analysis assessing the impact of the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) score on 1-year clinical outcomes in 6,508 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:645-53.
82. Garg S, Sarno G, Serruys PW et al., for the STRATEGY and MULTISTRATEGY Investigators. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single HighDose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or BareMetal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:66-75.

83. Garg S, Serruys PW, Silber S et al. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:432-41.
84. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389-97.
85. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:272-7.
86. Birim O, van Gameren M, Bogers AJ, Serruys PW, Mohr FW, Kappetein AP. Complexity of coronary vasculature predicts outcome of surgery for left main disease. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1097-104, discussion 1104-5.
87. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:130-40.
88. Carnero-Alcázar M, Maroto Castellanos LC, Silva Guisasola JA et al. SYNTAX Score is associated with worse outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting surgery for three-vessel or left main complex coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142: e123-32.
89. Head SJ, Holmes DR Jr., Mack MJ et al., for the SYNTAX Investigators. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *J Am Coll Cardiol Interv* 2012;5:618-25.
90. Tomaszuk-Kazberuk A, Kozuch M, Malyszko J et al. Angiographically derived SYNTAX score and its prognostic value in dialysis patients: comparison with the Khan index. *Can J Cardiol* 2012;28:450-7
91. Capodanno D, Caggigi A, Miano M et al. Global risk classification and clinical SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:287-97.
92. Capodanno D, Capranzano P, Tamburino C. A post-hoc analysis of the CUSTOMIZE Registry on the differential impact of EuroSCORE and SYNTAX score in left main patients with intermediate Global Risk. *Int J Cardiol* 2011;150:116-7.

93. Capodanno D, Miano M, Cincotta G et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2010;159:103-9.
94. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM et al., for the ARTS-II Investigators. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the clinical SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317-26.
95. Girasis C, Garg S, Räber L et al. SYNTAX score and clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial. *Eur Heart J* 2011;32:3115-27.
96. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R et al., for the FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1211-8.
97. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639-50.
98. Palmerini T, Caixeta A, Genereux P et al. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY (ACUITY) trial. *Am Heart J* 2012;163: 383-91, 391.e1-5.
99. Mack, MJ et al. Bypass Versus Drug-Eluting Stents at Three Years in SYNTAX Patients With Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 2140-6.
100. Nashef, Samer et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13.
101. Yadav, Mayank et al. Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores. Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1219-30.
102. Serruys PW et al. A Global Risk Approach to Identify Patients with Left Main or 3-Vessel Disease Who Could Safely and Efficaciously Be Treated With Percutaneous Coronary Intervention. The SYNTAX Trial at 3 Years. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5:606-17.

103. Ranucci M et al. Risk of assessing risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009; 119: 3053-61.
104. Farooq V et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J* 2012; 33(24): 3098-104.
105. Fuchs FC, Ribeiro JP, Fuchs FD et al. SYNTAX Escore e Eventos Cardíacos Adversos Maiores em Pacientes com Suspeita de Doença Arterial Coronariana: Resultados de um Estudo de Coorte em Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3): 207-215.
106. Head SJ, Parasca CA, Mack MJ et al. Differences in baseline characteristics, practice patterns and clinical outcomes in contemporary coronary artery by-pass grafting in the United States and Europe: insights from the SYNTAX randomized trial and registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 685-695.
107. Stone GW et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. EXCEL Clinical Trial. *NEJM* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1610227.
108. Mäkikallio T et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9.
109. Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: Angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 75-86.
110. Daemen J et al. Multivessel Coronary Revascularization in Patients With and Without Diabetes Mellitus 3-Year Follow-Up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (24): 1957-67.
111. King SB III, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21.
112. Mercado N, Wijns W, Serruys PW et al. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:512-9.
113. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis

of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-81.

114. Rodriguez AE, Baldi J, Fernandez Pereira C et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-8.
115. Javaid A, Steinberg DH, Buch AN et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:I200-6.
116. Serruys PW, Ong AT, Morice MC et al. Arterial Revascularization Therapies Study Part II: sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Euro Interv* 2005;1:147-56.
117. Rodriguez AE, Maree AO, Grinfeld L et al. Revascularization strategies of coronary multivessel disease in the drug-eluting stent era: one year follow-up results of the ERACI-III trial. *Euro Interv* 2006;2:53-60.
118. Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432-40.
119. Farkouh ME et al for the FREEDOM Trial Investigators. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-2384.
120. Briguori C, Condorelli G, Airolidi F et al. Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;99:779-84.
121. Lee MS, Jamal F, Kedia G et al. Comparison of bypass surgery with drug-eluting stents for diabetic patients with multivessel disease. *Int J Cardiol*. 2007;123: 34-42.
122. Park DW, Yun SC, Lee SW et al. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2008;117:2079-86.
123. Tarantini G, Ramondo A, Napodano M et al. PCI versus CABG for multivessel coronary disease in diabetics. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73:50-8.
124. Varani E, Balducelli M, Vecchi G et al. Comparison of multiple drug-eluting stent percutaneous coronary intervention and surgical revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: one-year clinical results and total treatment costs. *J Invasive Cardiol*. 2007;19:469-75. ‘

125. Yang JH, Gwon HC, Cho SJ et al. Comparison of coronary artery bypass grafting with drug-eluting stent implantation for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:65-70.
126. Benedetto U, Melina G, Angeloni E et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24,268 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:611-5.

## **Artigo 1**

**Comparison of Effectiveness of Clinical, Surgical and Percutaneous  
Therapeutic Approaches to Prevent Cardiovascular Events in Patients  
Referred for Elective Coronary Angiography:  
A Prospective Cohort Study**

## **Title**

Comparison of Effectiveness of Clinical, Surgical and Percutaneous Therapeutic Approaches to Prevent Cardiovascular Events in Patients Referred for Elective Coronary Angiography: A Prospective Cohort Study

## **Author names and affiliations**

Adriana Silveira de Almeida<sup>1</sup>, Sandra Cristina Costa Fuchs<sup>2</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Cardiothoracic Surgery Physician. Master's degree in Cardiology and Cardiovascular Sciences, and a PhD student at Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>2</sup> Division of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

<sup>3</sup> Professor of Medicine. Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600, 2º andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

\*Other authors will be named in the final version.

## **Corresponding author**

Adriana Silveira de Almeida

E-mail: [adrianasdealmeida@gmail.com](mailto:adrianasdealmeida@gmail.com)

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil



## **Abstract**

*Objectives:* To evaluate the effectiveness of therapeutic strategies to prevent death and major adverse cardiac and cerebral events in patients with stable coronary artery disease diagnosed by elective coronary angiography.

*Background:* The most appropriate treatment for patients with chronic coronary artery disease remains uncertain. There is a consensus for the indication of myocardial revascularization therapies in patients with limiting symptoms despite of drug treatment. The best treatment for patients with chronic, stable, coronary artery disease is still not unveiled.

*Methods:* This is a prospective cohort study of 814 patients with suspected coronary artery disease (CAD) referred for elective diagnostic coronary angiography from 2006 to 2014, at a University-affiliated hospital, who were followed up on average for  $6 \pm 1.9$  years. Outcomes were all-cause and cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure, late revascularization and combinations of these outcomes as major adverse cardiac and cerebral events (MACCE): MACCE-1 was defined by cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and stroke; MACCE-2 was MACCE-1 plus late revascularization. Survival curves and Cox proportional hazard models were used to explore the association between the type of treatment and outcomes, adjusting for models with potential confounding.

*Results:* There wasn't a significant difference between the event-free survival curves of the different types of treatment considering all-cause death. Compared to clinical treatment, CABG had an overall trend for poorer outcomes, with the exception of all-cause death, even after adjustment for the full set of confounding variables (HR, 95% CI): all-cause death 0,72 (0.20 – 2.64), CV death 2.53 (0.42 – 15.10), MACCE-1 2.15 (0.73 – 6.31) and MACCE-2 2.17 (0.86 – 5.49). For patients submitted to PCI there was a trend for more favorable incidence of outcomes, with the exception of MACCE-2: all-cause death 0,41 (0.16 – 1,03), cardiovascular death 0.27 (0.05 – 1.43), MACCE-1 0.77 (0.32 – 1.84) and MACCE-2 2,35 (1,16 – 4.77). There was no interaction of treatment with blood pressure levels, left ventricular ejection fraction and previous MI. When evaluating the MACCE-2, significant interaction was observed between diabetes mellitus and the type of treatment, whereas diabetic patients submitted to PCI had a significantly higher risk of MACCE-2 than diabetics submitted to CABG.

*Conclusions:* Patients with confirmed CAD by elective coronary angiography do not have better prognosis when submitted to CABG comparatively to medical treatment. Patients treated with PCI may have lower incidence of all-cause and cardiovascular death, but at the expense of additional revascularization procedures. These findings are overall in line with the best evidence from randomized clinical trials, suggesting that clinical management is preferable in patients with chronic CAD.

*Keywords:* Coronary Artery Disease, Coronary Heart Disease, SYNTAX Score, Coronary Artery Bypass Grafting, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, Percutaneous Coronary Intervention, Myocardial revascularization, Stable coronary artery disease

## **Abbreviations**

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease

BMI = body mass index

CABG = coronary-artery bypass grafting

CAD = coronary artery disease

CHD = coronary heart disease

CV death = cardiovascular death

DBP = diastolic blood pressure

DES = drug-eluting stents

DM = diabetes mellitus

HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol

HF = heart failure

hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein

LVEF = left ventricular ejection fraction

MACCE = major adverse cardiac or cerebral events

MI = myocardial infarction

MT = medical-therapy

PCI = percutaneous coronary intervention

SBP = systolic blood pressure

SXscore = SYNTAX score

SYNTAX = SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus<sup>®</sup> and Cardiac Surgery Study

## **Conflicts of interest**

All authors declare they had no potential conflicts of interest and financial disclosures in regard to the subject of this article.

## **Disclosure**

ASA, FDF and SCCF have participated on (1) the conception and design of the study, analysis and interpretation of data, (2) drafting the article and revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

ASA has participated on (1) acquisition of data.

All authors have approved the final version of the manuscript.

## 1 Introduction

Sound evidences from clinical trials support the strategies for the primary prevention of CAD and the management of acute coronary syndromes. The most appropriate treatment for patients with chronic coronary artery disease (CAD), however, remains uncertain. There is a consensus for the indication of myocardial revascularization therapies, whether surgical or percutaneous, in patients with limiting symptoms despite of drug treatment<sup>1</sup>. It remains to be determined the best treatment for patients with chronic, stable, coronary artery disease.

Results of three large randomized clinical trials for the management of chronic and stable coronary artery disease<sup>2-6</sup> stimulated debates on the role of myocardial revascularization versus optimal medical treatment. MASS II<sup>2-4</sup> compared myocardial revascularization therapies with medical therapy alone for treating multivessel coronary artery disease with stable angina and preserved ventricular function. At the 10-year follow-up<sup>4</sup>, compared with CABG, MT was associated with a significantly higher incidence of subsequent myocardial infarction, a higher rate of additional revascularization, a higher incidence of cardiac death, and consequently an increased risk of combined events; PCI was associated with an increased need for further revascularization, a higher incidence of myocardial infarction, and an increased risk of combined events compared with CABG; and CABG was better than MT at eliminating anginal symptoms. The COURAGE<sup>5</sup> trial was designed to determine whether the optimal clinical therapy would be better alone or combined with percutaneous revascularization in reducing the risk of all-cause death and nonfatal myocardial infarction. After average follow-up of 4.6 years, PCI did not reduce the risk of death, myocardial infarction or other major cardiovascular events when associated to medical treatment. Results of analyses have recently been published for ischemic and non-ischemic patients, randomized for medical and percutaneous treatment, and there was no advantage of any treatment in patients with and without baseline ischemia<sup>7,8</sup>. Further studies are required given the small number of patients of this post-hoc analysis and ISCHEMIA<sup>9</sup> clinical trial aims to answer this question. The BARI-2D<sup>6</sup> investigated whether percutaneous or surgical revascularization combined with optimal medical therapy would be better than optimal medical therapy alone in patients with stable coronary artery disease diagnosed by coronary angiography and type 2 diabetes mellitus and the results were not significantly different among the groups. Furthermore, patients with more complex coronary artery disease who underwent surgical intervention showed greater benefits with early revascularization.

Several trials compared PCI versus CABG strategy in treatment of patients with multivessel CAD<sup>10-20</sup>. There were no significant differences between the trials as for mortality and myocardial infarct, although free-time of repeated procedures and angina was higher in the surgical arms. The SYNTAX Study<sup>21</sup> was the first study to compare the clinical results of the best technology for percutaneous coronary intervention using pharmacological stents and the best practice currently available for myocardial revascularization surgery, in patients with multivessel or left main coronary artery disease. At the end of five years of follow-up of the study, the MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebral Events) rate was significantly higher in patients subjected to percutaneous revascularization compared to surgical revascularization, and the incidence of stroke was similar between the groups<sup>22</sup>. The SYNTAX Score (SXscore) was developed to characterize coronary vessels, considering the number of lesions and their functional impact, location and complexity, with the intention to stratify patients for the selection of the best procedure<sup>23</sup>. For patients with low SXscore, the MACCE rates were similar between the groups, with higher repeat revascularization rates, evidencing the superiority of surgical treatment for the intermediate and high scores in terms of MACCE, death, MI and repeat revascularization<sup>22</sup>. More recently, two studies selected patients with left main coronary artery disease to compare percutaneous treatment with everolimus-eluting stents versus surgical revascularization, considering the endpoint comprised of death from any cause, stroke and MI. After a 3-year follow-up in EXCEL<sup>24</sup>, for patients with SXscore equal to or lower than 32, the results for PCI was non-inferior than CABG. As the survival benefit conferred on surgery tends to appear after 5 years of follow-up, it is necessary to wait future results for more accurate conclusions. Also in NOBLE<sup>25</sup>, after 5 years, CABG may be better than PCI, with higher rates for the same composite outcomes plus repeat revascularization, exceeding the non-inferiority limit. Also, corroborating previous findings, a meta-analysis of randomized clinical trials<sup>26</sup>, among patients with multivessel disease, compared with PCI, CABG leads to an unequivocal reduction in myocardial infarction, long-term mortality, and repeated CABG revascularizations, regardless of whether the patients were diabetic. The effectiveness of these therapies in the real world was scarcely investigated. Although the results of several observational studies comparing myocardial revascularization therapies have been published<sup>27-39</sup>, most of these studies had short follow-up periods (12 to 24 months).

The evidences herein revised demonstrate that revascularization is beneficial for patients with symptomatic coronary disease, particularly with heart failure, and that surgery is superior to

PCI for certain anatomical conditions and in the presence of diabetes. It remains to be established if any method of revascularization is superior to medical treatment for patients with chronic, stable coronary artery disease. Outside the randomized clinical trials context, however, less is known about the comparative clinical effectiveness of the three therapies in either patients with traditional indication for revascularization by any method and particularly in patients with stable disease. Within this context, this cohort compared medical treatment alone, PCI and CABG for evaluate the effectiveness of three possible therapeutic strategies in preventing death and MACCE in patients with chronic CAD referred for diagnostic angiography.

## **2 Methods**

Study design: cohort study.

### **2.1 Population**

Patients with suspected coronary heart disease (CHD) referred for elective diagnostic coronary angiography in a reference tertiary university-affiliated hospital from November 2006 to July 2014 were sequentially enrolled in the study. Patients were referred by cardiologists and clinicians from the public health system and private practices. Data for this analysis were prospectively collected, and included the clinical indication of the cardiologist and a summary clinical evaluation done at the cath lab. All patients with 40 years of age or over were enrolled without questioning the clinical decision to order the coronary angiogram. Patients with acute coronary syndromes, valvar heart disease, aortic diseases, previous coronary revascularization, class III or IV heart failure, chronic renal disease (previous medical diagnosis or serum creatinine greater than 1.5 mg/dL), history of cancer, or severe psychiatric illness were excluded.

### **2.2 Baseline evaluation**

The baseline interviews were performed immediately before the coronary angiography, pertaining demographic information, lifestyle characteristics, education and past medical history, using a standardized questionnaire. Demographic data were gathered by self-report skin color, education by self-report years of schooling, and age was calculated subtracting birth from interview date.

Weight was measured (with subject in light clothing and barefoot) to the nearest 100 g with a scale (Plenna®, model TINN 00088 Plenna – S.A., São Paulo, Brazil), and height was measured maintaining the Frankfort plane, to the nearest 1 cm. Body mass index was calculated with the average of three measurements.

Three blood pressure measurements were performed using a validated automatic device (OMRON-CP705, Dupont, France)<sup>40</sup> according to guidelines<sup>41</sup>. Hypertension was defined as the average of the last two among three blood pressure measurements greater than 140/90 mmHg, or the use of blood pressure-lowering medication.

Blood samples were collected before coronariography to measure the lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein, creatinine, and glucose. Diabetes mellitus was defined as subject's report of a physician's diagnosis of diabetes or use of medication for diabetes (hypoglycemic agents or insulin). Subjects who reported having smoked at least 100 cigarettes during their lifetime were identified as ever smoking. Current smokers were those who reported smoking every day or some days at the time of the interview<sup>42</sup>.

The SXscore was calculated to evaluate the presence e severity of coronary disease, with higher scores indicating more complex coronary disease. Angiographic visual analysis was independently done by two certified interventional cardiologists, blinded for clinical features, for the assessment of the SXscore, trained using the SXscore tutorial<sup>43</sup>. In case of disagreements, a third interventionist was consulted and the final decision was reached by consensus. For each patient was calculated prospectively by scoring all coronary lesions producing a  $\geq 50\%$  diameter stenosis in vessels  $\geq 1.5$  mm, using the SXscore calculator<sup>43</sup>. Subsequently, they were categorized as high ( $>32$ ), intermediate (23-32) and low SXscore ( $<23$ )<sup>44</sup> and no significant CAD (reference category). The SXscore was not used for therapeutic decision.

Assessment of ten-year risk for a first hard atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) event (defined as first occurrence of nonfatal myocardial infarction or CHD death, or fatal or nonfatal stroke) was calculated according to the Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk<sup>45</sup> using a calculator available at <http://www.cardiosource.org/scienceand-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx>.



### **2.3 Criteria for treatment allocation**

The coronary angiogram was evaluated by the routine of the Hemodynamic Service. Patients without coronary artery diameter stenosis above 50% were not considered for surgical or percutaneous treatment<sup>46</sup>. The physicians received the interpretation of the examination and were informed about the therapeutic decision, usually with the recommendation optimizing the clinical treatment.

The therapeutic decision for patients with coronary lesions of at least 50% in at least one proximal epicardial coronary artery and objective evidence of myocardial ischemia (substantial changes in ST-segment depression or T-wave inversion on the resting electrocardiogram or inducible ischemia with either exercise or pharmacologic vasodilator stress) or at least one coronary stenosis of at least 70% and classic angina without provocative testing, was preliminarily assessed by the interventional cardiologist and were selected for the revascularization procedure<sup>46</sup>. Complex lesions that could be treated by either method, were evaluated by the surgeon as well, and the clinician. The final allocation of these patients to the therapeutic alternatives was done according the decision of the heart team or let to the discretion of attending physicians. Scores of coronary lesion severity were not used and the Syntax score was not available.

### **2.4 Outcome definitions**

The endpoints were all-cause and cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure, late revascularization and combinations of these outcomes as major adverse cardiac and cerebral events: MACCE-1 was defined by cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and stroke; MACCE-2 was MACCE-1 plus late revascularization.

Deaths were classified according to the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) protocol<sup>47,48</sup>. Myocardial infarction and revascularization followed by death in the same hospitalization were adjudicated as cardiovascular death. Sudden death was defined, additionally, as cardiovascular death, unless obvious noncardiac causes could be identified.

Heart failure (HF) was defined by history and medical records. Incident heart failure was defined by hospitalization.

Myocardial infarction was diagnosed by an increase or decrease of biomarkers, in the presence of symptoms, and ECG abnormalities suggestive of ischemia<sup>48,49</sup>. Some patients were treated for acute MI in other hospitals and the diagnosis was defined on the basis of the discharge diagnosis. Stroke was diagnosed by computed tomography (CT) scanning and clinical findings compatible with the disease and medical records<sup>50,51</sup>. Late revascularization was done either by PCI or CABG. Percutaneous and surgical revascularizations based on diagnostic angiography findings, performed until three months after the angiography, were defined as index procedures and not considered outcomes. Interventions performed during follow-up, non-directly related to the diagnostic angiography, were defined as late revascularizations and included in the MACCE-2 outcome.

## **2.5 Follow-up participants**

The follow-up of participants combined different strategies: telephone interviews, registered letters, medical records, death certificates, and interviews of next-of-keen in some cases.

Death certificates were obtained at the State Health Department or hospital records. Verbal autopsy<sup>52</sup> with next-of-keen were done, including information on hospitalizations, physician visits, coronary artery disease symptoms, other diseases and treatments, circumstances surrounding the death, and the use of emergency medical services.

All data were evaluated by at least two authors independently, with control of quality on data entry to verify amplitude and consistency. For quality control of the team's performance, 20% of the protocols were randomly selected to be reviewed by the main investigator.

The methodology of this study was based on the STROBE guidelines (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)<sup>53</sup>.

## **2.6 Statistical analysis**

The sample size calculation was performed in the PEPI program (Programs for Epidemiologists) version 4.0. The estimate was based on studies by Hueb et al<sup>18-20</sup>, maintaining statistical power of 80% and a significance of 5%, with a minimum difference in the incidence of the composite endpoint consisting of death or cardiovascular death, myocardial infarction and refractory angina with revascularization of 12% among the

treatment groups. Thus, a minimum of 366 subjects with CAD was estimated, with more 20% to account for potential losses (total of 440 participants).

The main comparisons in the incidence of cardiovascular events were done between patients with evidence of coronary artery disease (any stenosis in epicardial vessels) submitted to clinical, percutaneous or surgical treatments. Incidence of cardiovascular events was also recorded in the cohort of participants without coronary artery disease in the coronary angiography.

Quantitative variables were described by mean and standard deviation, in cases of symmetrical distribution, or median and interquartile range, in case of asymmetric distribution, and qualitatives through absolute and relative frequencies. Both groups were compared using Analysis of Variance (ANOVA) and the Scheffé test (symmetrical distribution), or the Kruskal-Wallis test followed by the Dunn's test (asymmetrical distribution), in case of quantitative variables, and the Pearson's chi-squared test or the Fisher's exact test for qualitative variables (rates and proportions).

Crude and adjusted incidence of all-cause mortality, cardiovascular mortality, MI, stroke, revascularization, MACCE-1 and MACC-2 by treatment were computed.

The association between treatments and outcomes was explored in Cox proportional hazard models and described by Kaplan-Meier survival curves.

Unadjusted survival curves and of models adjusting for confounding were computed. Model 1 included sociodemographic variables; model 2 included the variables from model 1 plus clinical variables; model 3 added the angiographic evaluation (SXscore). Models were run in stratified analyses for clinical baseline conditions (MI, DM and categories of SBP). The variables included in the models were those traditionally associated with the incidence of cardiovascular outcomes and those that achieved P value greater or equal 0.2 in the crude analysis.

The level of significance was 5% and data were analyzed with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 21.0.

## **2.7 Ethical aspects**

The study protocol was approved by the hospital's Ethics Committee, registered under no. 13-0171, which is accredited by the Office for Human Research Protections as an Institutional Review Board. All participants provided informed consent.

## **3 Results**

### **3.1 Baseline characteristics and angiographic data**

Study flowchart is presented in Figure 1. From 1,028 patients electively submitted to diagnostic coronary angiography, 814 were included in the cohort and were followed up on average for  $6 \pm 1.9$  years (median 5.7 years), from 0.02 to 9.8 years. For vital status the follow-up was 100%. For non-fatal outcomes, 93,4% of patients had detailed information collected.

Table 1 shows the baseline clinical and angiographic characteristics according therapeutic options and the cohort without CAD. As expected, patients with CAD had higher prevalence of traditional risk factors than patients without CAD, for example, diabetes mellitus and blood glucose, hypertension and systolic blood pressure and smoking, 10-year ASCVD risk, and morbidity, as heart failure. The complaints of chest pain and dyspnea, however, were more frequent among participants without CAD.

Among patients with CAD, those subjected to surgical revascularization presented a higher prevalence of heart failure and lower ejection fraction when compared to those patients in the group subjected to percutaneous revascularization.

Patients undergoing medical treatment alone presented lower SXscore than the other groups and those subjected to CABG presented significantly higher scores. When SXscore was stratified into categories, the group subjected to medical treatment alone and to PCI showed more individuals in the low category and the group subjected to CABG showed higher prevalence in intermediate and high categories.

### 3.2 Incidence of major cardiovascular events

Table 2 shows the incidence of outcomes in patients with and without CAD. All-cause death was significantly more frequent in patients subjected to medical treatment and to CABG. Cardiovascular death was higher in patients submitted to CABG than others groups. The incidence of MI and MACCE-2 was higher patients subjected to myocardial revascularization procedures than in patients without CAD. Late revascularizations, surgical or percutaneous, were more frequent in patients initially subjected to PCI. HF and MACCE-1 were more frequent in patients subjected to CBAG. Patients without CAD had, in general, a better prognosis than patients with CAD treated by any method.

Figure 2 shows the event-free survival curves for all-cause death, cardiovascular death, MACCE-1 and MACCE-2. All-cause death (Panel A), cardiovascular death (Panel B) and MACCE-1 (panel C) was not different by treatment strategies. The groups presented shorter MACCE-2-free time were the one subjected to CABG and PCI, but only those submitted to PCI had a significantly higher risk than those submitted to clinical treatment (Panel D).

Table 3 shows the risks of death and major cardiovascular events by treatment, taking medical treatment as reference. Deaths by any cause were less frequent in patients submitted to PCI, being marginally significant in the full model. CABG showed a qualitatively similar but not significant association with all-cause deaths in the full model. PCI was also associated with lower incidence of CV deaths, while the estimates for CABG were all in the risk side in the three models, but the estimates were not formally significant. The associations with myocardial infarction, stroke and heart failure were not significant for PCI and CABG, while the HR for late revascularization was significantly higher in the PCI group. PCI had protective but no significant association with the combined incidence of cardiovascular outcomes (MACCE-1), but was a risk for the incidence of these events plus late revascularization. Surgery did not protect against the incidence of major cardiovascular events combined (MACCE-1) or associated with late revascularization (MACCE-2).

The risks for MACCE-2 were significantly higher for patients treated by PCI than CABG in patients with diabetes (but both significantly higher than in patients treated clinically) (Figure 3). There was no significant interaction with LVEF, systolic BP and previous MI. For other outcomes (all-cause death, cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure

and MACCE-1), there was no interaction between those conditions and the association with PCI and CABG.

## **4 Discussion**

This real world cohort investigated the influence of the diagnosis of CAD and of therapeutic alternatives on the prognosis of patients referred for coronary angiography for suspicion of coronary artery disease. All comers were meticulously evaluated at baseline and followed by on average for  $6 \pm 1.9$  years. After adjusting for an extensive set of potential confounding variables, patients submitted to PCI had lower all-cause mortality rate than patients treated clinically. Non-significant trend for lower cardiovascular mortality was also observed in patients treated by PCI. The benefit in the prevention of all-cause mortality occurred at the expense of repeated revascularization procedures. Patients treated by CABG had more severe disease and higher comorbidity than patients treated clinically or by PCI. Even after adjusting for the worse baseline prognosis, patients submitted to CABG did not have a better prognosis than patients treated clinically. On the contrary, patients treated by surgery had higher risk for the occurrence of cardiovascular mortality combined with the incidence of major cardiovascular events. These results were not influenced by the presence of diabetes mellitus, blood pressure levels, left ventricular ejection fraction and previous MI. The incidence of non-fatal cardiovascular events was not influenced by PCI or CABG. Patients without CAD in the angiogram had an overall better prognosis than their counterparts with CAD, despite of having more frequently complaints of dyspnea and chest pain at the baseline evaluation.

The higher risk for cardiovascular mortality associated with major non-fatal CV events in patients submitted to CABG may have resulted from residual confounding, i.e., the absence of control for confounding not available in the database. Nonetheless, most clinical and angiographic differences between patients treated clinically or CABG was included in the models. Strictly, it is unlikely that the risks of surgery identified in the full model would turn to protection with the adjustment of unknown confounders. The interpretation that CABG was not able to diminish the worse baseline prognosis of patients submitted to surgery in comparison with those treated clinically is valid. In some way, our findings confirm the results of the classical Coronary Artery Surgery Studies (CASS)<sup>54,55</sup>, Veterans Administration Cooperative Study<sup>56</sup> and European Coronary Surgery Study<sup>57</sup> that did not demonstrate superiority of surgery over clinical treatment in the main cohorts. The beneficial effects in

patients with multiarterial disease (or main left disease), particularly in patients with heart failure<sup>54-57</sup>, could not be explored in our cohort, because the small sample and relatively good health status of our patients.

Overall, our findings are in agreement with MASS II<sup>2-4</sup>, COURAGE<sup>5</sup> and the BARI-2D<sup>6</sup>. In the BARI-2D<sup>6</sup>, a strategy of revascularization associated to medical-therapy was no better than medical-therapy alone to reduce the risk of death or major cardiovascular events (MACE: death, MI, or stroke). Similarly, in the COURAGE trial<sup>5</sup>, PCI did not reduce the risk of death or MI, even in those with diabetes. Furthermore, medical-therapy was associated with the incidence of long-term events similar to those for PCI, like in 5 and 10-year follow-up results of the MASS II trial<sup>3,4</sup>. Also, many studies do not show association of the combination of percutaneous and medical treatment with the reduction of the major cardiovascular endpoints compared to the medical treatment alone<sup>5,26,58,59</sup>. Even when adjusted for all confounders, the risk of late revascularization remains high for patients subjected to PCI against the medical treatment, meaning that PCI, by itself, is an important risk factor for this outcome<sup>26,35, 60-62</sup>. Recently, analyses of patients with and without baseline ischemia, randomized to clinical and percutaneous treatment<sup>7,8</sup>, were published, with no advantage of any treatment for this sample. Subgroup analysis in patients with ischemia from COURAGE<sup>63</sup> and a meta-analysis of the COURAGE with four additional studies<sup>8</sup> demonstrated that revascularization was ineffective in preventing events in patients with asymptomatic or mildly symptomatic CAD. The ongoing ISCHEMIA<sup>9</sup> clinical trial intends to answer this question definitively.

There are many clinical trials comparing the effectiveness of PCI and CABG<sup>24-26, 38, 64-79</sup>. Our study was not primarily designed to investigate this question and lacks statistical power for direct comparisons. The trend for beneficial effects of PCI over all-cause and cardiovascular mortality, in comparison with the reduced evidence of beneficial effects of surgery, was in someway unexpected. Although the patients subjected to surgical treatment have presented higher probability of death, there was no significant difference among the groups during the follow-up period, similar to the results of the 5-year follow-up of the SYNTAX trial<sup>67</sup> and of a meta-analysis of randomized trials conducted by Sipahi et al<sup>26</sup>, except for cardiovascular death. Results of the final follow-up of the SYNTAX trial<sup>67</sup> and NOBLE trial<sup>25</sup> showed that the surgical group presented significantly less MACCE than the group subjected to percutaneous treatment, in patients with more complex coronary artery disease, similar to the

present study. Also, meta-analyses of observational studies<sup>38</sup> or randomized clinical trials<sup>64,65,72</sup>, comparing surgical to percutaneous treatment, the long-term mortality and outcomes was similar among the treatments in patients with multivessel CAD, except for late revascularization. The present cohort showed that, in the real world, the percutaneous treatment is associated with a four-fold increased risk of repeat revascularization when compared to medical-therapy alone. Similar data were found in a meta-analysis of observational studies of 24,268 patients with multivessel CAD treated with surgery or drug-eluting stents, in which the frequency of repeat revascularization was, also, roughly 4-fold higher after DES implantation<sup>38</sup>. The possibility of residual confounding cannot be fully discarded in our study, and the severity of disease and anatomy can be the underlining reason for the indirect superiority of PCI over CABG.

Our study has limitations that deserve mention. The non-randomized design precludes to fully controlling for confounding. Even with adjustment for a full set of risk factors, the possibility of residual confounding cannot be ruled out. On the other hand, the proposal of the study was to assess beneficial effects of treatments in the real world. The only design with more power to identify the superiority of any therapeutic alternative would be the pragmatical clinical trial, but none was published to date in the field. Our sample size was small for patients submitted to CABG. In face of the higher incidence of combined cardiovascular morbidity and death in patients submitted to surgery, it is unlikely that this risk would be reversed in a study with larger sample size. And finally, our study was performed at a single center.

## **5 Conclusions**

Patients with confirmed CAD by elective coronary angiography did not have better prognosis when submitted to CABG comparatively to medical treatment. Patients treated with PCI had a trend for lower incidence of all-cause and cardiovascular death, but at the expense of additional procedures for revascularization. These findings are overall in line with the best evidence from randomized clinical trials. Patients without significant CAD at the angiography had, in general, a similar prognosis than their counterparts subjected to medical treatment alone. Unless new findings from randomized clinical trial shows the superiority of surgical or percutaneous therapies, patients with chronic, stable, coronary heart disease should be preferentially managed with medical therapy.



Table 1. Baseline clinical and angiographic characteristics

Baseline characteristics <sup>#</sup>	MT alone (n=124)	PCI (n=251)	CABG (n=79)	Without CAD (n=360)	P value
Age (years)	61.9 ± 10.2 <sup>b</sup>	60.8 ± 9.4 <sup>ab</sup>	61.7 ± 8.4 <sup>b</sup>	58.1 ± 10.3 <sup>a</sup>	<0.001
Male	69 (55.6)	173 (68.9)*	54 (68.4)*	165 (45.8)**	<0.001
Race white	87 (70.2)	176 (70.1)	61 (77.2)	269 (74.7)	0.424
Years at school	5 (3 - 8) <sup>ab</sup>	5 (4 - 9) <sup>b</sup>	6 (4 - 10) <sup>ab</sup>	5(3 - 8) <sup>a</sup>	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.9 ± 5.2 <sup>ab</sup>	28.1 ± 4.3 <sup>ab</sup>	27.4 ± 4.2 <sup>a</sup>	29.3 ± 5.6 <sup>b</sup>	0.002
SBP (mmHg)	141.9 ± 23.5 <sup>ab</sup>	141.1 ± 23.9 <sup>ab</sup>	144.8 ± 20.6 <sup>b</sup>	137.9 ± 21.1 <sup>a</sup>	0.036
DBP (mmHg)	79.7 ± 11.9	81.5 ± 12.9	83.2 ± 11.6	80.5 ± 11.6	0.154
Diabetes mellitus	42 (33.9)	71 (28.3)	31 (39.2)*	81 (22.5)**	0.006
Hypertension	114 (91.9)	236 (94)*	76 (96.2)*	293 (81.4)**	<0.001
Previous myocardial infarction	45 (36.3)**	127 (50.6)	51 (64.6)*	-	<0.001
LVEF (%)	62.6 ± 14.1 <sup>ab</sup>	63.2 ± 14.7 <sup>b</sup>	58.3 ± 15.9 <sup>a</sup>	67.5 ± 10.7 <sup>c</sup>	<0.001
HF	19 (15.3)	40 (15.9)	17 (21.5)*	27 (7.5)**	0.001
Glucose (mg/dL)	103.4 ± 33.1 <sup>a</sup>	106.5 ± 27.8 <sup>ab</sup>	114.7 ± 45.9 <sup>b</sup>	103.0 ± 27.4 <sup>a</sup>	0.016
Total Cholesterol (mg/dL)	170.4 ± 47.3	170.6 ± 45.3	176.6 ± 51.8	172.0 ± 40.0	0.734
HDL-C (mg/dL)	41.4 ± 11.1 <sup>ab</sup>	39.7 ± 9.9 <sup>a</sup>	40.7 ± 10.1 <sup>a</sup>	44.5 ± 11.4 <sup>b</sup>	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	119.5 (87.0-173.8)	125 (90.0-169.0)	122 (91-176)	115 (81-158.0)	0.238
Creatinine (mg/dL)	0.69 ± 0.21	0.71 ± 0.21	0.72 ± 0.22	0.66 ± 0.24	0.105
hs-CRP (mg/dL)	2.5 (0.8-5.8)	2.8 (0.9-7.0)	2.1 (0.8-5.0)	2.2 (0.8-5.1)	0.127
Smoking	85 (68.5)	168 (66.9)*	44 (55.7)	207 (57.5)**	0.026
Current smoking	16 (12.9)	40 (15.9)	3 (3.8)**	51 (14.2)	0.050
Chest Pain	29 (23.4)	44 (17.5)**	15.0 (19)	139 (38.6)*	<0.001
Dyspnea	44 (35.5)	68 (27.1)**	26 (32.9)	167 (46.4)*	<0.001
10-year ASCVD risk	16.7 (8.2 - 24.2) <sup>b</sup>	15.6 (9.1 - 23.4) <sup>b</sup>	19.6 (11.2 - 28.1) <sup>b</sup>	10.9 (5.8 - 11.7) <sup>a</sup>	<0.001
SXscore <sup>1</sup>	4.3 (0 - 11) <sup>a</sup>	8(5 - 13) <sup>b</sup>	21.5 (13 - 26.5) <sup>c</sup>	-	<0.001
Low SXscore	117 (94.4)*	235 (93.6)*	49 (62)**	-	
Intermediate SXscore	5 (4)**	15 (6)**	21 (28.6)*	-	<0.001
High SXscore	2 (1.6)	1 (0.4)**	9 (11.4)*	-	
Indication of coronary angiography					
Suggestive symptoms of CAD	100 (80.6)**	209 (83.3)**	72 (91.1)	338 (93.9)*	<0.001
With a positive noninvasive test	50 (40.3)	86 (34.3)**	38 (48.1)	160 (44.4)	0.043
Other complaints	11 (8.9)	16 (6.4)	8 (10.1)	32 (8.9)	0.616

\* Statistically significant positive association by adjusted residuals test to 5% of significance.

\*\* Statistically significant negative association by adjusted residuals test to 5% of significance.

<sup>abc</sup> Equal letters do not differ by the Scheffé's or Dunn's Test at 5% significance..

<sup>1</sup> Low SXscore < 23; Intermediate SXscore = 23 - 32; High SXscore > 32.

<sup>#</sup>Variables were described by mean ± SD, median (P25-P75) or as number (percentage).

Abbreviations: ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BMI = body mass index; CABG = coronary artery bypass grafting; CAD = coronary artery disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; DBP = diastolic blood pressure; HF = heart failure; LVFE = left ventricular fraction ejection; MT = medical-therapy; PCI = percutaneous coronary intervention; SBP = systolic blood pressure; SXscore = SYNTAX score.

Table 2. Major clinical outcomes according to the treatment of the patients

Type of Event <sup>#</sup>	MT alone (n=124)	PCI (n=251)	CABG (n=79)	Without CAD (n=360)	P value
All-cause death	24 (19.4)*	25 (10)	16 (20.3)*	41 (11.4)	0.012
Cardiovascular death	11 (8.9)	13 (5.2)	13 (16.5)*	29 (8.1)	0.016
Myocardial infarction	13 (10.5)	28 (11.2)*	15 (19)*	2 (0.6)**	<0.001
Stroke	4 (3.2)	7 (2.8)	6 (7.6)	16 (4.4)	0.268
Heart failure	19 (15.3)	40 (15.9)	17 (21.5)*	27 (7.5)**	0.001
Late Revascularization	18 (14.5)	66 (26.3)*	9 (11.4)	3 (0.8)**	<0.001
MACCE-1	24 (19.4)	39 (15.5)	24 (30.4)*	41 (11.4)**	<0.001
MACCE-2	30 (24.2)	82 (32.7)*	30 (38)*	42 (11.7)**	<0.001

\* Statistically significant positive association by adjusted residuals test to 5% of significance.

\*\* Statistically significant negative association by adjusted residuals test to 5% of significance.

MACCE = major adverse cardiac and cerebral events; MACCE-1 = composite of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke; MACCE 2 = all components of MACCE-1 plus late revascularization; MT = medical-therapy.

<sup>#</sup> Variables were described as number (percentage).

Table 3. Cox regression analysis to evaluate the effect of the treatment on the outcomes after diagnostic coronary angiography with adjustment for confounding factors.

Outcome	Models <sup>1</sup>	PCI*		CABG*	
		HR (95% IC)	P value	HR (95% CI)	P value
All-cause death	1	0.49 (0.28 – 0.87)	0.014	1.15 (0.61 – 2.17)	0.676
	2	0.41 (0.16 – 1.05)	0.062	0.88 (0.28 – 2.74)	0.828
	3	0.41 (0.16 – 1.03)	0.057	0.72 (0.20 – 2.64)	0.622
Cardiovascular death	1	0.61 (0.27 – 1.36)	0.226	2.21 (0.98 – 4.98)	0.056
	2	0.26 (0.05 – 1.41)	0.120	2.28 (0.49 – 10.59)	0.293
	3	0.27 (0.05 – 1.43)	0.123	2.53 (0.42 – 15.10)	0.309
Myocardial infarction	1	1.10 (0.57 – 2.14)	0.772	1.94 (0.92 – 4.10)	0.082
	2	1.12 (0.38 – 3.29)	0.835	2.07 (0.66 – 6.47)	0.211
	3	1.12 (0.38 – 3.29)	0.839	1.66 (0.45 – 6.10)	0.447
Stroke	1	0.91 (0.26 – 3.12)	0.879	2.53 (0.71 – 9.03)	0.154
	2	0.67 (0.06 – 7.18)	0.670	8.67 (0.91 – 82.98)	0.061
	3	0.69 (0.06 – 7.54)	0.760	9.97 (0.57 – 174.58)	0.115
Heart failure	1	1.10 (0.63 – 1.92)	0.740	1.71 (0.87 – 3.34)	0.119
	2	1.31 (0.52 – 3.28)	0.566	1.99 (0.78 – 5.08)	0.152
	3	1.34 (0.53 – 3.39)	0.542	1.66 (0.61 – 4.53)	0.328
Late revascularization	1	1.78 (1.05 – 3.03)	0.034	0.85 (0.38 – 1.90)	0.689
	2	4.15 (1.67 – 10.29)	0.002	2.08 (0.63 – 6.88)	0.230
	3	3.63 (1.46 – 9.04)	0.006	1.24 (0.34 – 4.55)	0.750
MACCE-1	1	0.82 (0.49 – 1.37)	0.448	1.78 (1.01 – 3.14)	0.048
	2	0.80 (0.34 – 1.89)	0.603	2.57 (1.05 – 6.30)	0.039
	3	0.77 (0.32 – 1.84)	0.562	2.15 (0.73 – 6.31)	0.165
MACCE-2	1	1.31 (0.86 – 1.99)	0.216	1.82 (1.09 – 3.02)	0.021
	2	2.56 (1.27 – 5.17)	0.009	3.28 (1.45 – 7.41)	0.004
	3	2.35 (1.16 – 4.77)	0.018	2.17 (0.86 – 5.49)	0.100

\* Medical treatment as reference treatment.

<sup>1</sup>Model 1: adjusted for age, sex, and school degree; Model 2: adjusted for age, sex, school degree, BMI, DM, hypertension, chest pain, HDL-C, creatinine, hs-CRP, smoking, HF, LV ejection fraction and MI before the index procedure; and Model 3: adjusted for age, sex, school degree, BMI, DM, hypertension, chest pain, HDL-C, creatinine, hs-CRP, smoking, HF, LVEF, MI before the index procedure and SXscore.

MACCE = major adverse cardiac and cerebral events; MACCE-1 = composite of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke; MACCE-2: outcomes of MACCE-1 plus late revascularization.

Abbreviations as in Table 1.

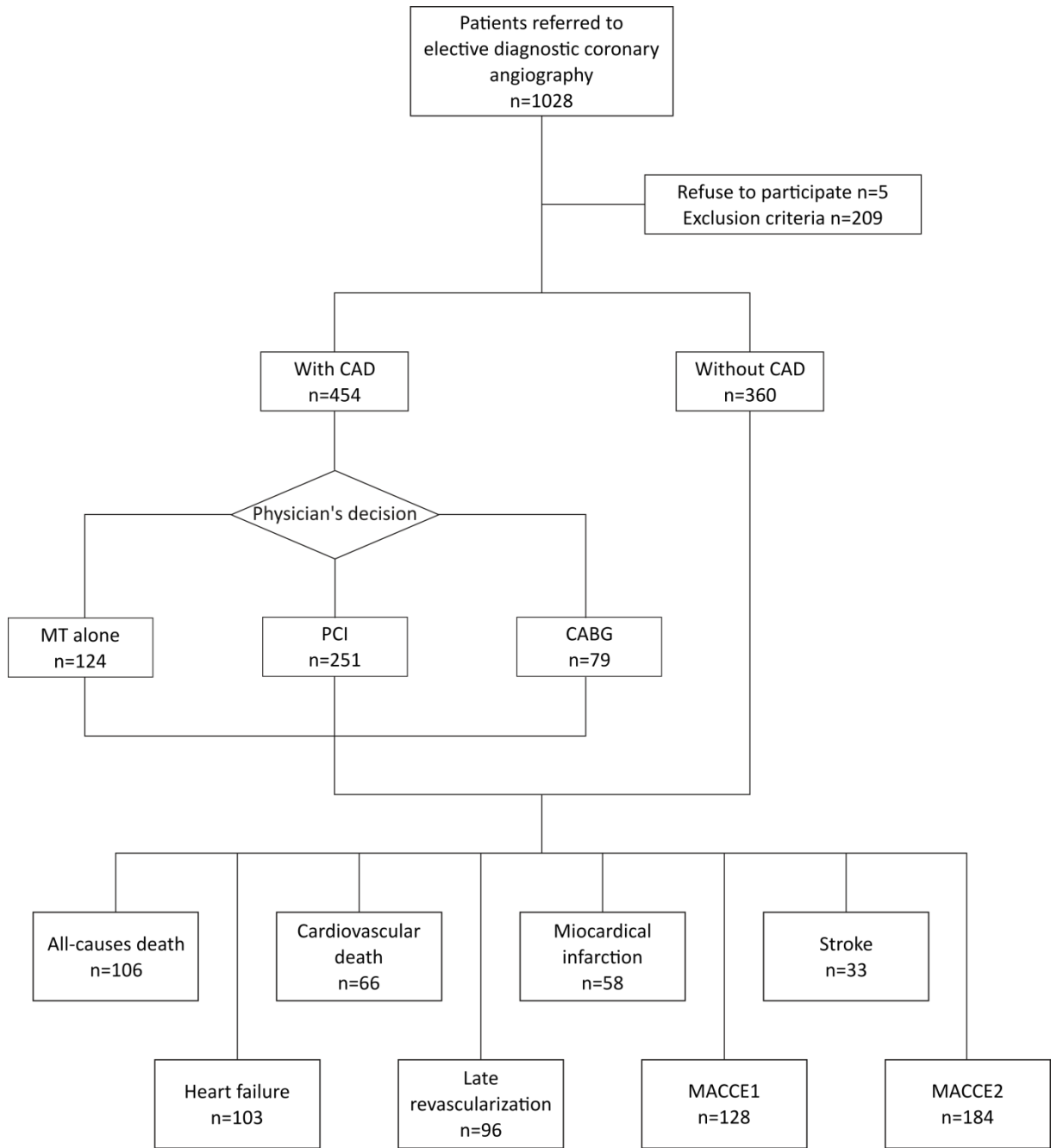
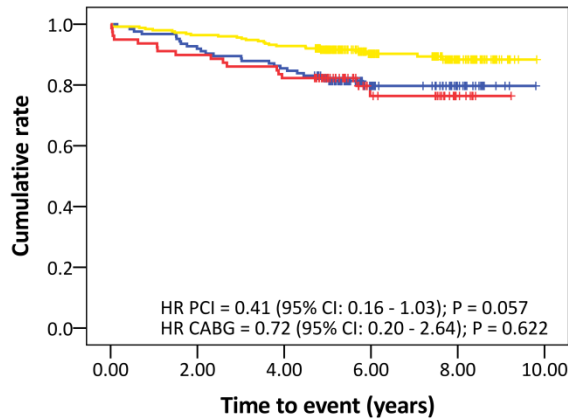
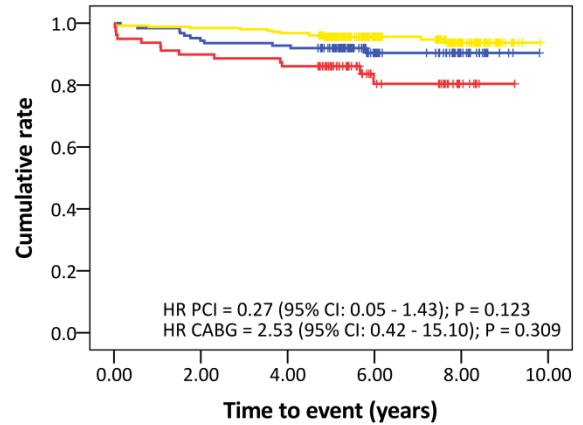


Figure 1. Study flowchart. PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting; CAD: coronary artery disease; MACCE: major adverse cardiac and cerebral events, as defined in methods section.

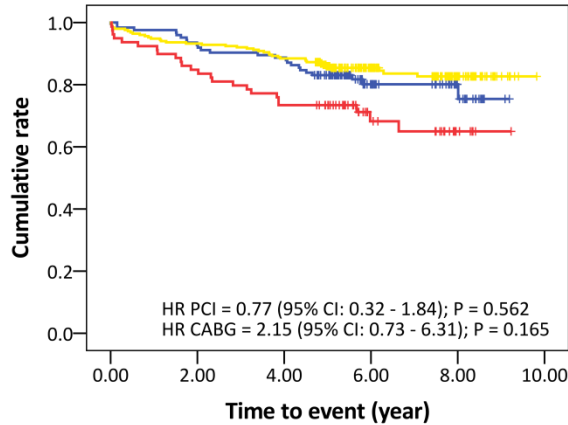
**A. All-cause death free-time**



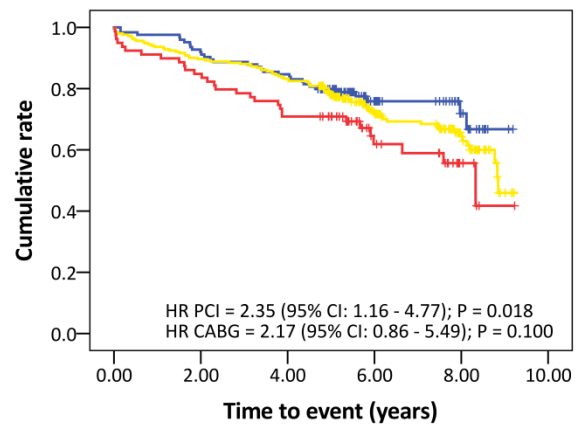
**B. Cardiovascular death free-time**



**C. MACCE 1 free-time**



**D. MACCE 2 free-time**



— MT      — PCI      — CABG

Figure 2. Event-free survival curves for all-cause death, cardiovascular death, MACCE-1, and MACCE-2 adjusted for age, sex, school degree, BMI, DM, hypertension, chest pain, HDL-C, creatinine, hs-CRP, smoking, HF, LVEF, MI before the index procedure and SXscore. CABG: coronary-artery bypass grafting; MT: medical-therapy; PCI: percutaneous coronary intervention. Abbreviations as in Table 1.

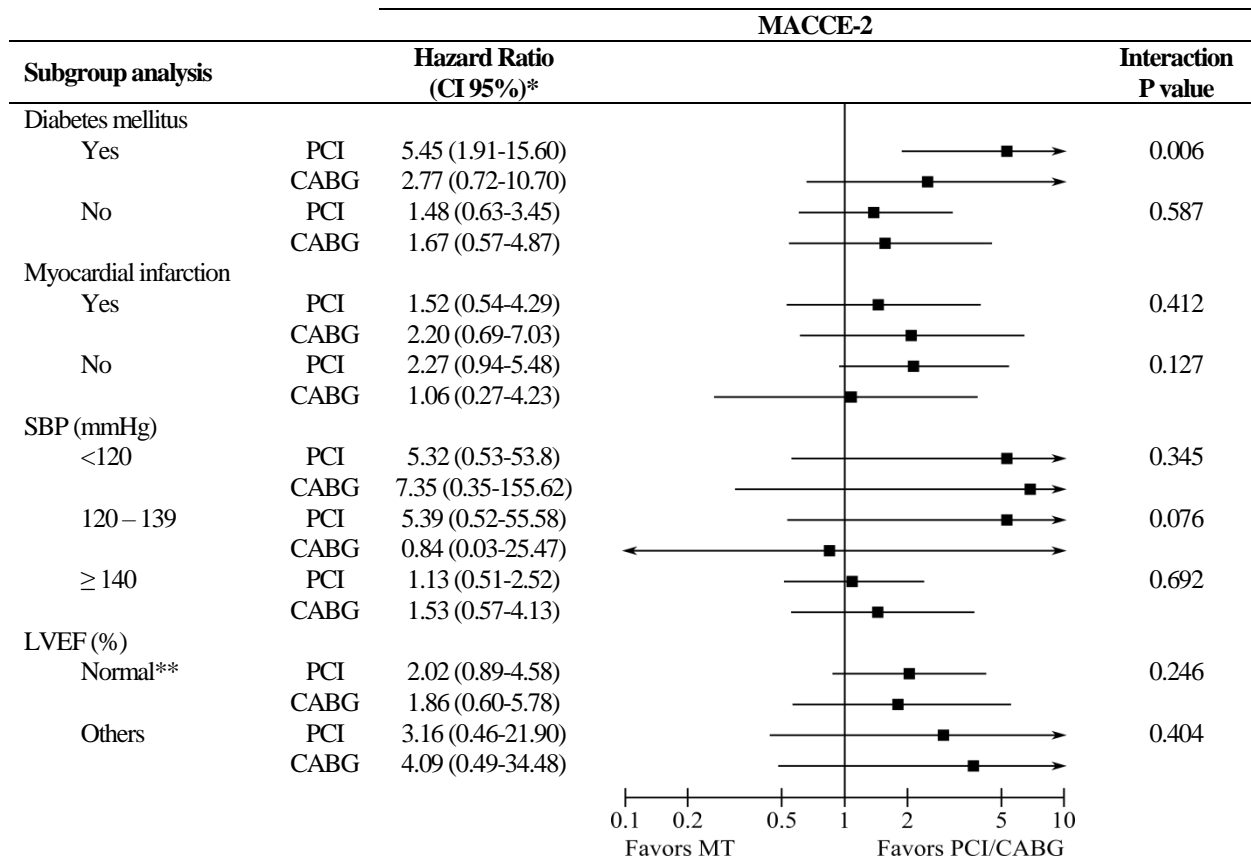


Figure 3. Hazard ratio for MACCE-2 in participants stratified by diabetes mellitus, myocardial infarction, categories of systolic blood pressure, and left ventricular ejection fraction. \*Adjusted for model 3 as table 3. \*\*Normal for male  $\geq 52\%$  and for female  $\geq 54\%$ <sup>80</sup>. Abbreviations as in Table 1.

## References

1. Fihn SD et al and ACC/AHA TASK FORCE MEMBERS. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014; 130: 1749-67.
2. Hueb W 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. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743-51.
3. Hueb W et al. Five-Year Follow-Up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation*, 2007; 115: 1082-9).
4. Hueb W 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.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al., for COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
6. BARI 2D Study Group and FRYE, Robert L. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
7. Leslee SJ et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012; 164: 243-50.
8. Stergiopoulos K et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia. A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*, 2014; 174 (2): 232-40.
9. Reynolds HR et al. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). [Accessed in 2012 Oct 15]. Available from:  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522?term=ISCHEMIA+TRIAL&rank=3>.

10. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet*, 1993; 343: 573-80.
11. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N et al, on behalf of the ERACI Group. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22: 1060-7.
12. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs. Bypass Revascularization Investigation). *Lancet*, 1995; 346: 1179-84.
13. King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS. A randomized trial comparing the coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1044-50.
14. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T et al. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1037-43.
15. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*, 1996; 335: 217-25.
16. Zhang Z, Mahoney EM, Stables RH et al. Disease-specific health status after stent-assisted percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery: one-year results from the Stent or Surgery trial. *Circulation*, 2003; 108: 1694-700.
17. 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 II):II-21-II-23.
18. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30 day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 51-8.
19. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1117-24.
20. Morrison DA, Sethi G, Sacks J et al, for the Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia



and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 143-9.

21. Ong ATL et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006; 151: 1194-204.
22. Head SJ et al. Coronary artery by-pass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014, 35: 2821-30.
23. Sianos G et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointerv* 2005; 1:219-27.
24. Stone GW et al for the EXCEL Trial Investigators. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. This article was published on October 31, 2016, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1610227
25. Mäkikallio T et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; Published online October 31, 2016, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32052-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32052-9).
26. Sipahi I et al. 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 Intern Med*, 2014; 174 (2): 223-30.
27. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, Mock MB, Holmes DR, Schaff HV et al. Medical versus early surgical therapy in patients with triple-vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg*, 1987; 44 (5): 471-86.
28. Muhlbaier LH, Pryor DB, Rankin JA et al. Observational comparison of event-free survival with medical and surgical therapy in patients with coronary artery disease. 20 years of follow-up. *Circulation*, 1992; 86: II198-204.
29. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*, 1995; 91(9): 2335-44.
30. Myers WO et al. CASS Registry. Long Term Surgical Survival. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33(2): 488-98.

31. Javaid A, Steinberg DH, Buch AN et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:I200-6.
32. Briguori C, Condorelli G, Airoidi F et al. Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;99:779-84.
33. Lee MS, Jamal F, Kedia G et al. Comparison of bypass surgery with drug-eluting stents for diabetic patients with multivessel disease. *Int J Cardiol.* 2007;123: 34-42.
34. Varani E, Balducelli M, Vecchi G et al. Comparison of multiple drug-eluting stent percutaneous coronary intervention and surgical revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: one-year clinical results and total treatment costs. *J Invasive Cardiol.* 2007;19:469-75. ‘
35. Hannan EL et al. Drug-Eluting Stents vs. Coronary-Artery Bypass Grafting in Multivessel Coronary Disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 331-41.
36. Park DW, Yun SC, Lee SW et al. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2008;117:2079-86.
37. Yang JH, Gwon HC, Cho SJ et al. Comparison of coronary artery bypass grafting with drug-eluting stent implantation for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:65-70.
38. Benedetto U, Melina G, Angeloni E et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24,268 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:611-5.
39. Tarantini G, Ramondo A, Napodano M et al. PCI versus CABG for multivessel coronary disease in diabetics. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73:50-8.
40. O’Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996; 1(1):55-61.
41. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2013; 34 (28): 2159-219.

42. Porter S et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of current cigarette smoking among adults and changes in prevalence of current and some day smoking-United States, 1996-2001. *JAMA* 2003; 289 (18):2355-6.
43. SYNTAX Score Working Group. SYNTAX Score. [Accessed in 2015 Nov 10]. Available from: <http://www.syntaxscore.com>.
44. Serruys PW et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
45. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): S49-73.
46. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization .The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 517-92.
47. National Heart, Lung, and Blood Institute. ARIC manuals of operation: n° 1, general description and study management; n° 2, cohort component procedures; n° 3, surveillance component procedures; n° 4, pulmonary function assessment; n° 5, electrocardiography; n°, ultrasound assessment; n° 7, blood collection and processing; n° 8, lipid and lipoprotein determinations; n° 9, hemostasis determinations; n° 10, clinical chemistry determinations; n° 11, sitting blood pressure and postural changes in blood pressure and heart rate; n° 12, quality assurance. ARIC Coordinating Center, School of Public Health, University of North Carolina, Suite 203, NCNB Plaza, 137 E. Franklin St., Chapel Hill, NC 27514. [Accessed in 2016 Set 30]. Available from: <http://www.csc.unc.edu/aric/visit/>.
48. The ARIC Investigators (School of Public Health, U. of North Carolina, Suite 203, NCNB Plaza, 137 E. Franklin St., Chapel Hill, NC 27514). The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989; 129:687-702.
49. Thygesen K et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
50. Powers WJ et al. and on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline

for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-35.

51. Hemphill C et al. and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46:2032-60.
52. Murray C J et al. Validation of the symptom pattern method for analyzing verbal autopsy data. *PLoS Med* 2007; 4(11): e327.
53. Von Elm E et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344-9.
54. The Principal Investigators of CASS and Their Associates. The National Heart, Lung, and Blood Institute. Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1981; 63 (suppl I): I1-I81.
55. CASS Principal Investigators and Their Associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68: 939-50.
56. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med*, 1984; 311:1333-9.
57. Varnauskas E and The European Coronary Surgery Study Group. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988; 319: 332-7.
58. Henderson RA et al. Seven-Year Outcome in the RITA-2 Trial: Coronary Angioplasty Versus Medical Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161-70).
59. Chang M et al. Outcomes of Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Drug-Eluting Stents in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2017; 1-6.
60. Chieffo A et al. 5-Year Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stent Implantation Versus Coronary Artery Bypass Graft for Unprotected Left Main Coronary Artery Lesions. The Milan Experience. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 3: 595-601.
61. Morice MC et al. Five-Year Outcomes in Patients With Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the

Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery Trial. *Circulation*. 2014;129:2388-94.

62. Lim, JY et al. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2014 Aug;23(8):717-25.
63. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012; 164: 243-250.
64. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009;373:1190-7.
65. Athappan G et al. Left Main Coronary Artery Stenosis A Meta-Analysis of Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013;6:1219-30.
66. Sá MPBO et al. Meta-analysis of 5674 patients treated with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents or coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 43: 73-80.
67. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
68. Park SJ, Ahn JM, Kim YH et al., BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204-12.
69. Park SJ, Kim YH, Park DW et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718-27.
70. Ahn JM, Roh JH, Kim YH et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2198-206.
71. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.

72. Lee CW et al. Coronary Artery Bypass Surgery Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Left Main or Multivessel Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016; 9: 2481-9.
73. Huang F et al. Comparison of bypass surgery and drug-eluting stenting in diabetic patients with left main and/or multivessel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Cardiol J* 2015; 22, 2: 123-34.
74. Mack MJ et al. Analysis of Stroke Occurring in the SYNTAX Trial Comparing Coronary Artery Bypass Surgery and Percutaneous Coronary Intervention in the Treatment of Complex Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013; 6:344-54.
75. Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: Angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 75-86.
76. Mack MJ et al. Bypass versus Drug Eluting Stents at three Years in SYNTAX Patients With Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 2140-6.
77. BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
78. Farkouh ME et al for the FREEDOM Trial Investigators. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-84.
79. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet*. 2009; 373: 1190-7.
80. Lang RM et al. Guidelines and Standards. 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.

## **Artigo 2**

### **The Performance of SYNTAX Score Versus Standard Coronary Angiogram Overview in the Prediction of Cardiovascular Events in a Cohort of Patients with Stable Coronary Heart Disease Submitted to Clinical, Percutaneous or Surgical Treatment**

## **Title**

The performance of SYNTAX Score versus the standard coronary angiogram overview in the prediction of cardiovascular events in a cohort of patients with stable coronary heart disease submitted to clinical, percutaneous or surgical treatment

## **Author names and affiliations**

Adriana Silveira de Almeida<sup>1</sup>, Sandra Cristina Costa Fuchs<sup>2</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Cardiothoracic Surgery Physician. Master's degree in Cardiology and Cardiovascular Sciences, and a PhD student at Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2o andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>3</sup> Professor of Medicine. Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600, 2o andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

\*Other authors will be named in the final version.

## **Corresponding author**

Adriana Silveira de Almeida

E-mail: [adrianasdealmeida@gmail.com](mailto:adrianasdealmeida@gmail.com)

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS – Brazil



## **Abstract**

*Objective:* To evaluate the performance of the SXscore versus the standard evaluation of the coronary angiogram in the prediction of major cardiovascular outcomes in patients with chronic coronary artery disease (CAD) referred for diagnostic angiography.

*Methods:* This is a prospective cohort study of 454 patients with CAD referred for elective diagnostic coronary angiography from 2006 to 2014, at a University-affiliated hospital, which were followed on average for  $6 \pm 1.9$  years. Agreement between the scores was evaluated by Kappa statistics. The performance of the scores to predict all-cause death and major adverse cardiac and cerebral events (MACCE) was evaluated by Cox proportional hazard models. The area under the ROC curves (c-statistics) were computed for the two predictive scores and compared by the DeLong test.

*Results:* The kappa statistics was not significant in patients submitted to medical treatment, poor for patients treated by PCI and fair for the whole sample and treated with CABG. Patients with moderate to high SXscores or with left main or multivessel CAD (LMMCAD) had higher rates of all-cause death and MACCE than their counterparts with low SXscore or without LMMCAD. However, when adjusted for demographic and clinical factors, only LMMCAD remained a statistically significant risk factor for all-cause death in the total sample (HR = 2.81; 95%CI = 1.17 – 6.74) and for MACCE in patients undergoing clinical treatment (HR = 8.72; 95%CI = 1.73 – 44.10). C-statistics for the prediction of all-cause death were significant for LMMCAD and presented a trend for significance for SXscore; for MACCE, the C-statistics was significant for SXscore and presented a trend for significance for LMMCAD; the ROC curves were not statistically significant for any outcome.

*Conclusions:* Risk stratification by SXscore and by the standard coronary angiogram overview had low agreement in the classification of patients submitted to coronary angiography for suspicion of CAD. Severity of coronary atherosclerosis defined by the standard coronary angiogram evaluation and by the Syntax score provides similar prediction of the occurrence of most cardiovascular events in patients submitted to clinical, PCI and CABG therapies. C-statistics for prediction of all-cause deaths and MACCE were marginally significant for both scores and not different between the scores. Standard evaluation of the coronary angiogram is easier to do and have a similar performance to the SXscore to predict all-cause mortality and major cardiovascular events.

*Keywords:* Coronary Artery Disease, Coronary Heart Disease, SYNTAX Score, Coronary Artery Bypass Grafting, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, Percutaneous Coronary Intervention, Myocardial revascularization, Stable coronary artery disease

## **Abbreviations**

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease

BMI = body mass index

CABG = coronary-artery bypass grafting

CAD = coronary artery disease

CHD = coronary heart disease

DBP = diastolic blood pressure

DM = diabetes mellitus

HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol

HF = heart failure

hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein

LM = left main coronary artery

LVEF = left ventricular ejection fraction

MACCE = major adverse cardiac or cerebral events

LMMCAD = left main or multivessel CAD

MI = myocardial infarction

MT = medical-therapy

PCI = percutaneous coronary intervention

SBP = systolic blood pressure

SXscore = SYNTAX score

SYNTAX = SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus<sup>®</sup> and Cardiac Surgery Study

## **Conflicts of interest**

All authors declare they had no potential conflicts of interest and financial disclosures in regard to the subject of this article.

## **Disclosure**

ASA, FDF and SCCF have participated on (1) the conception and design of the study, analysis and interpretation of data, (2) drafting the article and revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

ASA has participated on (1) acquisition of data.

All authors have approved the final article.

## 1 Introduction

Coronary disease is the main cause of ischemic heart disease and death in developed countries<sup>1,2</sup>. Although, nowadays, no imaging technique can accurately identify the vulnerable plaque to prevent acute cardiac events, the conventional coronary angiography allows visualizing the coronary tree and detecting the likely culprit and other stenotic coronary plaques<sup>1</sup>. Currently, coronary angiography is the gold standard for evaluating coronary artery disease (CAD)<sup>3</sup>. Coronary anatomy combined with clinical data drive the decisions on the treatment for patients with coronary artery disease. Such exams are performed, mostly, to determine the presence and severity of coronary stenosis, playing a key role in the selection of patients for revascularization<sup>4-6</sup>. In the clinical practice, the severity of stenosis is determined during or right after a procedure and it is more commonly based on the visual estimate by physicians, with an inherent subjectivity problem in the assessment of the vessels. The rapid development of new interventions and devices for myocardial revascularization has required standardized methods of CAD evaluation and the effectiveness of these new interventions has impacted the natural history of the disease<sup>3</sup>. Intuitively, the characteristics and number of coronary lesions with significant stenosis would predict outcomes of patients presenting with coronary artery disease<sup>3</sup>.

Since the introduction of coronary angiography, several scores of severity coronary heart disease were proposed to predict survival in subsets of patients. The original characterization of the severity of CAD was the description of the number of coronary arteries with severe lesions<sup>7</sup>. Among them, the SDTML disease classification (Single-, Double-, Triple-vessel and Main Left) and the score of Gensini<sup>8</sup>. Many different arteriographic indices have been developed to predict survival in subsets of patients<sup>8-12</sup>. With the data of the CASS study, Ringqvist and co-workers proposed another prognostic score<sup>13</sup> obtained from a combination of left ventricular function and arteriographic extent of disease. Nonetheless, these scores did not gain clinical utility, and the description of the severity of coronary atherosclerosis has been predominantly based on the number, sites, and percentage of coronary occlusion by the atherosclerotic plaque.

The SYNTAX Score (SXscore)<sup>14</sup>, the first developed for risk stratification for patients submitted to coronary artery bypass grafting (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI), was developed by the SYNTAX Study<sup>15-18</sup> to characterize the severity of coronary

atherosclerosis, considering the number of lesions and their functional impact, location and complexity, with the intention to stratify patients for the selection of the best procedure. The prognostic performance of SXscore has been validated in different contexts, including in patients with left main or multivessel coronary artery disease who underwent PCI or CABG.

One characteristic of studies comparing surgical or percutaneous coronary interventions and optimal medical treatment is the heterogeneity in the severity of the coronary artery disease of the participants. In addition, the lack of an ideal classification of coronary artery disease severity and of the comparison of the complexity of lesions based on pre-treatment angiographic criteria determines limitations to clinical interpretation; an issue SXscore aims to solve. As far we know, there is no comparative assessment of the performance of standard coronary artery disease severity evaluation and the SXscore in the prediction of cardiovascular events in patients with chronic, stable, coronary artery disease submitted to CABG, PCI or medical-therapy (MT). Within this context, the purpose of this cohort was evaluates, in the real world, the performance of the SXscore versus the standard evaluation of the coronary angiogram in the prediction of major cardiovascular outcomes in patients with chronic CAD referred for diagnostic angiography.

## **2 Methods**

Design: cohort study.

### **2.1 Population**

Patients with suspected cardiovascular heart disease (CHD) referred for elective diagnostic coronary angiography in a reference tertiary university-affiliated hospital from November 2006 to July 2014 were sequentially enrolled in the study. Patients were referred by cardiologists and clinicians from the public health system and private practices. Data for this analysis were prospectively collected, and included the clinical indication of the cardiologist and a summary clinical evaluation done at the cath lab. All patients with 40 years of age or over were enrolled without questioning the clinical decision to order the coronary angiogram. Patients with acute coronary syndromes, valvar heart disease, aortic diseases, previous coronary revascularization, class III or IV heart failure, chronic renal disease (previous medical diagnosis or serum creatinine greater than 1.5 mg/dL), history of cancer, or severe psychiatric illness were excluded.

## 2.2 Baseline evaluation

The baseline interviews were performed immediately before the coronary angiography, pertaining demographic information, lifestyle characteristics, education and past medical history, using a standardized questionnaire. Demographic data were gathered by self-report skin color, education by self-report years of schooling, and age was calculated subtracting birth from interview date.

Weight was measured (with subject in light clothing and barefoot) to the nearest 100 g with a scale (Plenna®, model TINN 00088 Plenna – S.A., São Paulo, Brazil), and height was measured maintaining the Frankfort plane, to the nearest 1 cm. Body mass index was calculated with the average of three measurements.

Three blood pressure measurements were performed using a validated automatic device (OMRON-CP705, Dupont, France)<sup>19</sup> according to guidelines<sup>20</sup>. Hypertension was defined as the average of the last two among three blood pressure measurements greater than 140/90 mmHg, or the use of blood pressure-lowering medication.

Blood samples were collected before coronariography to measure the lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein, creatinine, and glucose.

Diabetes mellitus was defined as subject's report of a physician's diagnosis of diabetes or use of medication for diabetes (hypoglycemic agents or insulin).

Heart failure (HF) was defined by history and medical records.

Subjects who reported having smoked at least 100 cigarettes during their lifetime were identified as ever smoking. Current smokers were those who reported smoking every day or some days at the time of the interview<sup>21</sup>.

The SXscore was calculated to evaluate the presence e severity of coronary disease, with higher scores indicating more complex coronary disease. Angiographic visual analysis was independently done by two certified interventional cardiologists, blinded for clinical features, for the assessment of the SXscore, trained using the SXscore tutorial<sup>22</sup>. In case of disagreements, a third interventionist was consulted and the final decision was reached by consensus. For each patient was calculated prospectively by scoring all coronary lesions producing a  $\geq 50\%$  diameter stenosis in vessels  $\geq 1.5$  mm, using the SXscore calculator<sup>22</sup>.

Subsequently, they were categorized as high (>32), intermediate (23-32) and low SXscore (<23)<sup>23</sup> and no significant CAD (reference category). Thus, higher scores indicate a more complex condition a potentially with worst prognosis. The SXscore was not used for therapeutic decision.

Multivessel coronary artery disease is characterized by involvement of greater than 1 epicardial coronary artery or the unprotected left main<sup>24</sup>. Considering standard coronary angiogram overview, left main or multivessel CAD of intermediate and high risk was defined, through visual characterization, with reduction of the vessel diameter of at least 50% in vessels  $\geq 1.5$  mm, as follows: 1) stenosis de left main coronary artery disease; or 2) stenosis of three main vessels (coronary anterior descending, circumflex and right); or 3) stenosis of two main vessels, provided that one of them is the proximal anterior descending artery. The degree of stenosis, on visual analysis, was classified as 0%, lower 20% (wall irregularities), lower than 50% (without significant disease), and higher than 50% (significant disease)<sup>1</sup>. Angiographic visual analysis was independently done by two certified interventional cardiologists and a cardiovascular surgeon, blinded for clinical features. In case of disagreements, a fourth interventionist was consulted and the final decision was reached by consensus of all, with the purpose of minimizing significant potential intraobserver and interobserver variability.

Assessment of ten-year risk for a first hard atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) event (defined as first occurrence of nonfatal myocardial infarction or CHD death, or fatal or nonfatal stroke) was calculated according to the Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk<sup>25,26</sup> using a calculator available at <http://www.cardiosource.org/scienceand-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx>.

### **2.3 Criteria for treatment allocation**

The coronary angiogram was evaluated by the routine of the Hemodynamic Service. Patients without coronary artery diameter stenosis above 50% were not considered for surgical or percutaneous treatment<sup>7</sup>. The physicians received the interpretation of the examination and were informed about the therapeutic decision, usually with the recommendation optimizing the clinical treatment.



The therapeutic decision for patients with coronary lesions of at least 50% in at least one proximal epicardial coronary artery and objective evidence of myocardial ischemia (substantial changes in ST-segment depression or T-wave inversion on the resting electrocardiogram or inducible ischemia with either exercise or pharmacologic vasodilator stress) or at least one coronary stenosis of at least 70% and classic angina without provocative testing was preliminarily assessed by the interventional cardiologist and were selected for the revascularization procedure<sup>7</sup>. Complex lesions that could be treated by either method, were evaluated by the surgeon as well, and the clinician. The final allocation of these patients to the therapeutic alternatives was done according the decision of the heart team or let to the discretion of attending physicians. Scores of coronary lesion severity were not used and the Syntax score was not available.

## **2.4 Outcome definitions**

The primary endpoint of this study was all-cause death and major adverse cardiac and cerebral events (MACCE), defined by cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, stroke, and late revascularization. Furthermore, cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure and late revascularization were considered as isolated outcomes.

Deaths were classified according to the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) protocol<sup>27,28</sup>. Myocardial infarction and revascularization followed by death in the same hospitalization were adjudicated as cardiovascular death. Sudden death was defined, additionally, as cardiovascular death, unless obvious noncardiac causes could be identified.

Myocardial infarction was diagnosed by an increase or decrease of biomarkers, in the presence of symptoms, and ECG abnormalities suggestive of ischemia<sup>28,29</sup>. Some patients were treated for acute MI in other hospitals and the diagnosis was defined on the basis of the discharge diagnosis.

Stroke was diagnosed by computed tomography (CT) scanning and clinical findings compatible with the disease and medical records<sup>30-31</sup>.

Incident heart failure was defined by hospitalization.

Late revascularization was done either by PCI or CABG. Percutaneous and surgical revascularizations based on diagnostic angiography findings, performed until three months

after the angiography, were defined as index procedures and not considered outcomes. Interventions performed during follow-up, non-directly related to the diagnostic angiography, were defined as late revascularizations and included in the primary outcome.

## **2.5 Follow-up participants**

The follow-up of participants combined different strategies: telephone interviews, registered letters, medical records, death certificates, and interviews of next-of-keen in some cases.

Death certificates were obtained at the State Health Department or hospital records. Verbal autopsy<sup>32</sup> with next-of keen were done, including information on hospitalizations, physician visits, coronary artery disease symptoms, other diseases and treatments, circumstances surrounding the death, and the use of emergency medical services.

All data were evaluated by at least two authors independently, with control of quality on data entry to verify amplitude and consistency. For quality control of the team's performance, 20% of the protocols were randomly selected to be reviewed by the main investigator.

The methodology of this study was based on the STROBE guidelines (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)<sup>33</sup>.

## **2.6 Statistical analysis**

The sample for these analyses came from studies planned to evaluate the effectiveness of therapeutic strategies to prevent death and major adverse cardiac and cerebral events in patients with stable coronary artery disease diagnosed by elective coronary angiography<sup>34,35</sup>. The sample sizes were not calculated in advance to reject  $H_0$ . Anyway, the similar c-statistics for both methods strongly suggest that the absence of statistical power was not responsible for the lack of inferiority of any prognostic score.

Quantitative variables were described by mean and standard deviation, in cases of symmetrical distribution, or median and interquartile range, in case of asymmetric distribution, and qualitatives through absolute and relative frequencies. Both groups were compared using Analysis of Variance (ANOVA) and the Scheffé test (symmetrical distribution), or the Kruskal-Wallis test followed by the Dunn's test (asymmetrical distribution), in case of quantitative variables, and the Pearson's chi-squared test or the Fisher's exact test for qualitative variables (rates and proportions).

Exposure was defined by the presence of high Syntax score ( $\geq 23$ ), yes or no, and by the presence of left main or multivessel CAD, yes or no. All analyses were stratified by the therapeutic option (medical, PCI, CABG), in order to control for variation in the effectiveness of the methods.

Agreement between the SXscore and standard coronary angiogram overview was estimated using the kappa measure of concordance. To calculate kappa, WinPEPI (Program for epidemiologists for windows) version 11.43 was used. A kappa ranging below 0.21 was classified as “poor”, from 0.21 to 0.40 was classified as “fair”, from 0.41 to 0.60 as “moderate”, from 0.61 to 0.80 as “good”, and 0.81 to 1.00 as “very good”<sup>36</sup>.

The Kaplan-Meier curve was used to assess time until all-cause death, cardiovascular death, MI, stroke, late revascularization and MACCE. Was applied the chi-square log-rank test to compare curves between groups. For this purpose, the SXscore was categorized into low (SXscore < 23) and intermediate-high (SXscore  $\geq 23$ ).

The association between treatments and outcomes was explored in Cox proportional hazard models and described by Kaplan-Meier survival curves. Analyses were stratified by SXscore and by the presence or absence of left main or multivessel CAD and adjusted for the type of treatment and clinical variables.

The receiver-operating characteristic (ROC) curves were used to estimate the predictive performance of each method of assessment of the coronary disease of the study, which were compared using the DeLong Test<sup>37</sup> by the Program for the Epidemiological Analysis of Tabulated Data (EPIDAT) version 3.1. The area under the ROC curves (c-statistics), with 95% CI, sensitivity and specificity for each method, were calculated. After, the best cut point for each curve was determined in order to try to equilibrate sensitivity and specificity. Values for the area under the curve below 0.7 suggest no discrimination<sup>38</sup>.

The level of significance was 5% and the other data were analyzed with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 21.0.

## **2.7 Ethical aspects**

The study protocol was approved by the hospital's Ethics Committee, registered under no.13-0171, which is accredited by the Office for Human Research Protections as an Institutional Review Board. All participants provided informed consent.

## **3 Results**

### **3.1 Baseline characteristics and angiographic data**

Study flowchart is presented in Figure 1. From 1,028 patients electively submitted to diagnostic coronary angiography, 454 were included in the cohort and were followed up on average for  $6 \pm 2.0$  years (median 5.7 years), from 0.02 to 9.8 years.

Table 1 shows the baseline clinical and angiographic characteristics according to patient categories classified by the treatment.

As to SYNTAX, low scores were more frequently associated with patients who received clinical treatment only and PCI, while patients who underwent CABG showed intermediate and high scores more frequently. Left main or multivessel CAD was also more frequent in the CABG group when compared to the other groups.

The kappa statistics was not significant in patients submitted to medical treatment, poor for patients treated by PCI and fair for the whole sample and treated with CABG. This study reports the lack of substantial agreement between SXscore and standard coronary angiogram overview ( $\text{kappa} < 0.3$ ), as shown in Table 2.

### **3.2 Survival and events-free outcomes**

As shown in Table 3, both the SXscore and left main or multivessel CAD could have helped select the type of treatment for preventing the endpoints all-cause death, cardiovascular death, myocardial infarction and MACCE, since these occurred earlier in patients with intermediate and high scores in SXscore or in those with diagnosis of left main or multivessel CAD in the total sample.

When the type of treatment is assessed, the SXscore helped in the prediction of all-cause death, stroke and MACCE only for the patients subjected to percutaneous treatment.

Similarly, left main or multivessel CAD diagnosis could have helped in the prediction of all-cause death and cardiovascular death in those subjected to percutaneous treatment.

Cumulative survival Kaplan-Meier curves stratified by types of treatment, SXscore and left main or multivessel CAD diagnosis are shown in Figure 2. Panels A, C, E, and G show a significant difference between the groups. In the total sample, patients presenting intermediate or high SXscores had a risk of death 1.94-fold higher when compared to patients in the same group who had low SXscores (Panel A). Additionally, patients with left main or multivessel CAD showed a risk of death 2.07-fold higher when compared to patients without the disease (Panel E). When the type of treatment was assessed, patients who underwent PCI and had intermediate or high SXscores had a risk of death 3.43-fold higher when compared to patients in the same group who had low SXscores (Panel C) and patients with left main or multivessel CAD showed a risk of death 2.75-fold higher when compared to patients without the disease (Panel G).

Figure 3 shows Kaplan-Meier curves for time until the occurrence of MACCE stratified by types of treatment, SXscore and left main or multivessel CAD diagnosis. Panels A and C show a significant difference between the groups. In the total sample, patients presenting an intermediate or high SXscore presented a 70% higher risk of MACCE when compared to those with lower risk (Panel A). Patients who underwent PCI and had intermediate or high SXscores had a risk of MACCE 2.48-fold higher when compared to patients in the same group who had low SXscores (Panel C). Those patients with left main or multivessel CAD tended to present a higher risk of MACCE in the total sample when compared to those without the multivessel disease (Panel E).

As observed in Table 4, after the adjustment for confounding factors, the presence of left main or multivessel CAD remained helping in the prediction of all-cause death, showing a 2.81-fold higher risk for this endpoint when compared to those without the disease. Also, when the patients subjected to medical treatment alone were assessed, those with left main or multivessel CAD had a 8.72-fold higher risk of MACCE when compared to those without the left main or multivessel CAD. For the SXscore, the differences among the groups (intermediate and high SXscore versus the low one) did not remain significant, but bordering for all-cause death in the group undergoing medical treatment, and for MACCE in the group subjected to percutaneous revascularization (Table 4).

The comparison of the ROC curves of the two methods in predicting all-cause death and MACCE is shown in Figure 4. The area under the curve of both methods represents values below expected ( $< 0.7$ ) and there was no statistically significant difference among them in the prediction of these two endpoints.

## 4 Discussion

Complexity of disease and lesion characteristics are well recognized predictors of periprocedural complications and long-term mortality. The SXscore was developed to comprehensively assess lesion characteristics and is based on the combination of classifications from the American Heart Association/American College of Cardiology, modified BARI classification, chronic total occlusion and bifurcation scores, and Leaman classification<sup>39</sup>. Before the present study, the SXscore had previously been associated with the occurrence of major ischemic events, mostly in stable patients with left main or multivessel CAD<sup>40-45</sup>. It has previously been applied in both the SYNTAX trial and the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II), both of which demonstrated the good predictive value of the SXscore in patients with multivessel disease, with the highest tertile patients having significantly more MACE during short-term<sup>45,46</sup> and long-term<sup>47</sup> follow-up. More recently, the SXscore was found to independently predict major ischemic events and mortality in the all-comers population of the LEADERS trial<sup>48</sup>, comparing outcomes between percutaneous procedures with 2 types of eluted stents, with up to 360 months of follow-up. Moreover, Palmerini et al<sup>49</sup>, in a substudy of the ACUITY trial, evaluated the prognostic value of the SXscore in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention and concluded that the SXscore was an independent predictor of the 1-year rates of death, myocardial infarction, and target vessel revascularization. In the present study, SXscore was able to predict risk of all-cause death and MACCE in the adjusted total sample for the type of treatment and for those undergoing percutaneous intervention over the follow-up time. The presence of left main or multivessel CAD had similar behavior for all-cause death, not influencing the risk of MACCE in this series.

It is known that patients with higher SXscore and with left main or multivessel CAD were the most severe in this case-based reasoning. Thus, the adjustment by demographic and clinical data was necessary for controlling confounders. After the adjustment, only the population assessed with the presence of left main or multivessel CAD remained presenting significant

risk factor for death in the total sample and for MACCE in the patients subjected to medical treatment, which did not occur with the SXscore. These findings evidenced that the SXscore was more susceptible to the influence of demographic and clinical factors, losing significance after the adjustment for confounders.

Comparing the ROC curves, there was no statistically significant difference between the performance of the SXscore and the standard evaluation of the coronary angiography in predicting the endpoints all-cause death and MACCE. However, it is important to highlight that the analysis of the ROC curve cannot be adjusted for possible confounding factors, which could change the results of the C-statistics.

As expected with any scoring system, the SXscore has limitations, as well as the standard visual assessment. First, they are a purely anatomic score and do not integrate clinical variables that could be relevant for the patient's risk stratification. Second, they are subject to interobserver variability, inherent to the visual estimate of the vessels stenosis. However, the SXscore, or any other derived scoring, is not capable of taking into account the variation in the patient's coronary anatomy (diameters of the vessel, presence and location of the main branches, myocardial perfusion area, and others) or the impact of the presence or absence of viability beyond the stenosis, which is possible to assess by standard visual assessment performed by an experienced hemodynamic specialist. Also, these scores are subject to the inability to properly weigh significant differences in the skills of the assessor, experience in performing complex procedures and impact of novel revascularization techniques or in the improvement of the technology of the devices. Finally, while the SXscore seems to successfully predict several adverse ischemic events, in different clinical settings, the predictive power of its components is not known. Indeed, the SXscore integrates heterogeneous angiographic variables that can have a different weight with regard to different endpoints associated with ischemic events<sup>50</sup>. These differences between the two methods may be a possible explanation for the low concordance index between them, defined by the kappa coefficient.

This study has limitations that deserve mention. The non-randomized design precludes to fully controlling for confounding. On the other hand, the proposal of the study was to evaluate the performance of the SXscore versus the standard evaluation of the coronary angiogram in the prediction of major cardiovascular outcomes in patients with chronic coronary artery disease in the real world. It is a study performed at a single center.

## **5 Conclusions**

Risk stratification by SXscore and by the standard coronary angiogram overview had low agreement in the classification of patients submitted to coronary angiography for suspicion of CAD. Severity of coronary atherosclerosis defined by the standard coronary angiogram evaluation and by the SXscore provides similar prediction of the occurrence of most cardiovascular events in patients submitted to clinical, PCI and CABG therapies. C-statistics for prediction of all-cause deaths and MACCE were marginally significant for both scores and not different between the scores. Standard evaluation of the coronary angiogram is easier to do and have a similar performance to the SXscore to predict all-cause mortality and major cardiovascular events. Moreover, all-cause death and MACCE seems to be better anticipated by the standard evaluation after adjustment for confounding factors.



Table 1. Baseline clinical and angiographic characteristics

Baseline characteristics <sup>#</sup>	MT alone (n=124)	PCI (n=251)	CABG (n=79)	P value
Age (years)	61.9 ± 10.2	60.8 ± 9.4	61.7 ± 8.4	0.496
Male	69 (55.6)**	173 (68.9)	54 (68.4)	0.032
Race white	87 (70.2)	176 (70.1)	61 (77.2)	0.449
School degree (years)	5 (3 - 8)	5 (4 - 9)	6 (4 - 10)	0.227
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.9 ± 5.2 <sup>b</sup>	28.1 ± 4.3 <sup>ab</sup>	27.4 ± 4.2 <sup>a</sup>	0.050
SBP (mmHg)	141.9 ± 23.5	141.1 ± 23.9	144.8 ± 20.6	0.473
DBP (mmHg)	79.7 ± 11.9	81.5 ± 12.9	83.2 ± 11.6	0.130
Hypertension	114 (91.9)	236 (94)	76 (96.2)	0.460
Diabetes mellitus	42 (33.9)	71 (28.3)	31 (39.2)	0.158
Previous myocardial infarction	45 (36.3)**	127 (50.6)	51 (64.6)*	<0.001
HF	19 (15.3)	40 (15.9)	17 (21.5)	0.452
LVFE (%)	62.6 ± 14.1	63.2 ± 14.9	58.3 ± 15.9	0.054
Glucose (mg/dL)	103.4 ± 33.1	106.5 ± 27.8	114.7 ± 45.9	0.054
Total Cholesterol (mg/dL)	170.4 ± 47.3	170.6 ± 45.3	176.6 ± 51.8	0.575
HDL-C (mg/dL)	41.4 ± 11.1	39.7 ± 9.9	40.7 ± 10.1	0.284
Triglycerides (mg/dL)	119.5 (87.0 - 173.8)	125 (90.0 - 169.0)	122 (91 - 176)	0.896
Creatinine (mg/dL)	0.69 ± 0.21	0.71 ± 0.21	0.72 ± 0.22	0.805
hs-CRP (mg/dL)	2.5 (0.8 - 5.8)	2.8 (0.9 - 7.0)	2.1 (0.8 - 5.0)	0.242
Smoking	85 (68.5)	168 (66.9)	44 (55.7)	0.129
Current smoking	16 (12.9)	40 (15.9)*	3 (3.8)**	0.020
Chest Pain	29 (23.4)	44 (17.5)	15.0 (19)	0.400
Dyspnea	44 (35.5)	68 (27.1)	26 (32.9)	0.218
10-year ASCVD risk	16.7 (8.2-24.2)	15.6 (9.1-23.4)	19.6 (11.2-28.1)	0.061
SXscore <sup>1</sup>	4.3 (0-11) <sup>a</sup>	8(5-13) <sup>b</sup>	21.5 (13-26.5) <sup>c</sup>	<0.001
Low SXscore	117 (94.4)*	235 (93.6)*	49 (62)**	
Intermediate SXscore	5 (4)**	15 (6)**	21 (28.6)*	<0.001
High SXscore	2 (1.6)	1 (0.4)**	9 (11.4)*	
LMMCAD	20 (16.1)**	75 (29.9)**	62 (78.5)*	<0.001
Indication of coronary angiography				
Suggestive symptoms of CAD	100 (80.6)	209 (83.3)	72 (91.1)	0.128
With a positive noninvasive test	50 (40.3)	86 (34.3)	38 (48.1)	0.076
Other complaints	11 (8.9)	16 (6.4)	8 (10.1)	0.469

\* Statistically significant positive association by adjusted residuals test to 5% of significance.

\*\* Statistically significant negative association by adjusted residuals test to 5% of significance.

<sup>abc</sup> Equal letters do not differ by the Scheffé's or Dunn's Test at 5% significance..

<sup>1</sup> Low SXscore < 23; Intermediate SXscore = 23 - 32; High SXscore > 32.

<sup>#</sup>Variables were described by mean ± SD, median (P25-P75) or as number (percentage).

Abbreviations: ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; HDL-C = High-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; DBP = diastolic blood pressure; HF = Heart failure; LVFE = left ventricular fraction ejection; LMMCAD = left main or multivessel CAD; MT = Medical-therapy; SBP = systolic blood pressure; SXscore = SYNTAX score.

Table 2. Agreement between methods to evaluation of cardiovascular events prediction

	Therapeutic method	SXscore $\geq$ 23		Kappa** (95% CI)	P value
		Yes*	No*		
<b>Left main or multivessel CAD</b>	Total sample			0.29 (0.20-0.37)	<0.001
	Yes	43 (9.5)	114 (25.1)		
	No	10 (2.2)	287 (63.2)		
	MT alone			0.07 (-0.11-0.26)	0.178
	Yes	2 (1.6)	18 (14.5)		
	No	5 (4.0)	99 (79.8)		
	PCI			0.18 (0.07-0.28)	<0.001
	Yes	12 (4.8)	63 (25.1)		
	No	4 (1.6)	172 (68.5)		
	CABG			0.24 (0.11-0.38)	0.001
	Yes	29 (36.7)	33 (41.8)		
	No	1 (1.3)	16 (20.3)		

\* Variables were described as number (percentage).

\*\* < 0.21 Poor; 0.21-0.40 Fair; 0.41-0.60 Moderate; 0.61-0.80 Good; 0.81-1.00 Very Good.

Abbreviations as Table 1.

Table 3. Incidence of cardiovascular events and time until the occurrence of outcomes with different types of treatment stratified by the SXscore and presence of multivessel or LM coronary disease

Treatment/Outcome	SXscore<23		SXscore≥23		P value	No left main or multivessel CAD		Left main or multivessel CAD		P value
	n (%)	Free-time: mean (95% CI)	n (%)	Free-time: mean (95% CI)		n (%)	Free-time: mean (95% CI)	n (%)	Free-time: mean (95% CI)	
<b>Total sample (n=454)</b>	<b>n = 401</b>		<b>n = 53</b>			<b>n = 297</b>		<b>n = 157</b>		
All-cause death	53 (13.2)	8.8 (8.6-9.1)	12 (22.6)	7.4 (6.5-8.3)	0.036	33 (11.1)	8.6 (8.4-8.9)	32 (20.4)	8.2 (7.7-8.7)	0.006
Cardiovascular death	28 (7.0)	9.3 (9.1-9.5)	9 (17.0)	7.8 (7.0-8.7)	0.006	14 (4.7)	9.1 (8.9-9.2)	23 (14.6)	8.7 (8.2-9.1)	<0.001
Myocardial infarction	45 (11.2)	8.9 (8.7-9.2)	11 (20.8)	7.7 (6.8-8.5)	0.033	27 (9.1)	8.8 (8.5-9.0)	29 (18.5)	8.3 (7.8-8.8)	0.003
Stroke	14 (3.5)	9.6 (9.4-9.7)	3 (5.7)	8.8 (8.4-9.3)	0.412	9 (3.0)	9.2 (9.1-9.3)	8 (5.1)	9.4 (9.1-9.7)	0.263
Late Revascularization	84 (20.9)	8.1 (7.5-8.8)	9 (17.0)	8.2 (7.9-8.5)	0.752	61 (20.5)	8.2 (7.9-8.4)	32 (20.4)	8.3 (7.8-8.8)	0.952
MACCE	120 (29.9)	7.5 (7.1-7.8)	22 (41.5)	6.2 (5.2-7.2)	0.021	81 (27.3)	7.6 (7.3-7.9)	61 (38.9)	6.8 (6.2-7.4)	0.009
<b>MT alone (n=124)</b>	<b>n = 117</b>		<b>n = 7</b>			<b>n = 104</b>		<b>n = 20</b>		
All-cause death	22 (18.8)	8.4 (7.9-8.9)	2 (28.6)	6.7 (4.4-8.9)	0.470	17 (16.3)	8.1 (7.6-8.6)	7 (35.0)	7.3 (5.8-8.8)	0.051
Cardiovascular death	10 (8.5)	9.1 (8.7-9.5)	1 (4.3)	7.9 (6.6-9.1)	0.629	7 (6.7)	8.7 (8.3-9.1)	4 (20.0)	8.2 (6.8-9.6)	0.051
Myocardial infarction	11 (9.4)	9.2 (8.8-9.5)	2 (28.6)	7.0 (5.1-8.9)	0.091	9 (8.7)	8.7 (8.3-9.0)	4 (20.0)	8.4 (7.1-9.7)	0.107
Stroke	4 (3.4)	-	0 (0.0)	-	-	3 (2.9)	8.9 (8.7-9.2)	1 (5.0)	8.4 (8.1-8.7)	0.621
Late Revascularization	17 (14.5)	8.3 (7.9-8.7)	1 (14.3)	7.9 (6.8-9.1)	0.926	13 (12.5)	8.5 (8.1-8.8)	5 (25)	7.4 (6.5-8.3)	0.075
MACCE	28 (23.9)	7.6 (7.1- 8.1)	2 (28.6)	7.0 (5.1-8.9)	0.862	23 (22.1)	7.8 (7.3-8.3)	7 (35.0)	6.3 (5.0-7.7)	0.132

(to be continued)

Treatment/Outcome	(conclusion)									
	SXscore<23		SXscore≥23		P value	No left main or multivessel CAD		Left main or multivessel CAD		P value
	n (%)	Free-time: mean (95% CI)	n (%)	Free-time: mean (95% CI)		n (%)	Free-time: mean (95% CI)	n (%)	Free-time: mean (95% CI)	
<b>PCI (n=251)</b>	<b>n = 235</b>		<b>n = 16</b>			<b>n = 176</b>		<b>n = 75</b>		
All-cause death	21 (8.9)	9.2 (8.9-9.5)	4 (25.0)	6.3 (4.9-7.6)	0.017	12 (6.8)	8.9 (8.7-9.2)	13 (17.3)	8.5 (7.8-9.2)	0.008
Cardiovascular death	11 (4.7)	9.5 (9.3-9.7)	2 (12.5)	7.9 (6.6-9.2)	0.122	6 (2.4)	9.2 (9.0-9.4)	7 (9.3)	9.1 (8.6-9.6)	0.044
Myocardial infarction	26 (11.1)	8.9 (8.6-9.3)	2 (12.5)	7.8 (6.5-9.2)	0.798	17 (9.7)	8.7 (8.4-9.0)	11 (14.7)	8.6 (8.0-9.3)	0.224
Stroke	5 (2.1)	9.7 (9.5-9.8)	2 (12.5)	7.7 (6.7-8.7)	0.014	3 (1.7)	9.3 (9.2-9.4)	4 (5.3)	9.4 (9.0-9.8)	0.114
Late Revascularization	63 (26.8)	8.0 (7.6-8.3)	3 (18.8)	7.6 (6.4-8.9)	0.783	47 (26.7)	7.9 (7.5-8.3)	19 (25.3)	8.1 (7.4-8.7)	0.717
MACCE	64 (31.5)	7.5 (7.1-7.9)	8 (50.0)	4.9 (3.4-6.5)	0.013	53 (30.1)	7.5 (7.1-8.0)	29 (38.7)	6.9 (6.1-7.8)	0.208
<b>CABG (n=79)</b>	<b>n = 49</b>		<b>n = 30</b>			<b>n = 17</b>		<b>n = 62</b>		
All-cause death	10 (20.4)	7.2 (6.5-7.9)	6 (20.0)	7.5 (6.3-8.7)	0.961	4 (23.5)	6.7 (5.5-7.9)	12 (19.4)	7.7 (6.9-8.5)	0.639
Cardiovascular death	7 (14.3)	7.5 (6.8-8.1)	6 (20.0)	7.5 (6.3-8.7)	0.463	1 (5.9)	7.6 (6.7-8.5)	12 (19.4)	7.7 (7.0-8.5)	0.229
Myocardial infarction	8 (16.3)	7.7 (6.9-8.4)	7 (23.3)	7.5 (6.3-8.6)	0.417	1 (5.9)	7.8 (6.7-8.5)	14 (22.6)	7.6 (6.8-8.3)	0.155
Stroke	5 (10.2)	8.1 (7.5-8.7)	1 (3.3)	9.0 (8.5-9.5)	0.261	3 (17.6)	7.3 (6.1-8.5)	3 (4.8)	8.9 (8.5-9.3)	0.054
Late Revascularization	4 (8.2)	8.5 (8.2-8.8)	5 (16.7)	8.1 (7.2-9.0)	0.259	1 (5.9)	8.1 (7.6-8.7)	8 (12.9)	8.5 (7.9-9.0)	0.524
MACCE	18 (36.7)	6.3 (5.5-7.1)	12 (40.0)	6.2 (4.9-7.5)	0.758	5 (29.4)	6.3 (4.9-7.6)	25 (40.3)	6.4 (5.6-7.3)	0.650

Abbreviations as Table 1.

Table 4. Cox regression analysis to evaluate the predictive effect of SXscore and standard assessment on the outcomes with adjustment for confounding factors.

Treatment	All-cause death				MACCE			
	HR <sub>crude</sub> (95% CI)	P value	HR <sub>adjusted</sub> * (95% CI)	P value	HR <sub>crude</sub> (95% CI)	P value	HR <sub>adjusted</sub> * (95% CI)	P value
MT alone								
SXscore $\geq$ 23	1.69 (0.40-7.21)	0.475	7.93 (0.86-73.3)	0.068	1.14 (0.27-4.79)	0.862	2.99 (0.20-45.80)	0.431
Left main or multivessel CAD	2.34 (0.97-5.66)	0.058	4.13 (0.96-17.7)	0.056	1.89 (0.81-4.43)	0.139	8.72 (1.73-44.10)	0.009
PCI								
SXscore $\geq$ 23	3.43 (1.17-10.00)	0.024	4.83 (0.41-57.00)	0.211	2.48 (1.19-5.18)	0.016	3.16 (0.97-10.30)	0.055
Left main or multivessel CAD	2.75 (1.26-6.03)	0.011	3.65 (0.67-19.9)	0.134	1.34 (0.85-2.13)	0.210	1.28 (0.58-2.86)	0.541
CABG								
SXscore $\geq$ 23	1.03 (0.37-2.82)	0.961	0.75 (0.08-7.22)	0.802	1.12 (0.54-2.33)	0.758	1.73 (0.46-6.51)	0.416
Left main or multivessel CAD	0.76 (0.25-2.38)	0.640	0.66 (0.02-18.6)	0.808	1.25 (0.48-3.28)	0.651	1.36 (0.33-5.56)	0.670
Total sample								
SXscore $\geq$ 23	1.94 (1.03-3.62)**	0.039	1.83 (0.52-6.39)***	0.344	1.70 (1.08-2.69)**	0.022	1.42 (0.97-2.08)***	0.069
Left main or multivessel CAD	2.07 (1.19-3.61)**	0.010	2.81 (1.17-6.74)***	0.021	1.88 (0.86-4.09)**	0.112	1.71 (0.94-3.13)***	0.081

\*Adjusted for age, male, BMI, diabetes mellitus, hypertension, previous myocardial infarction, HDL-C, creatinine, LVEF, current smoking, and chest pain. \*\*Adjusted for therapeutic method.

\*\*\*Adjusted for therapeutic method, age, male, BMI, diabetes mellitus, hypertension, previous myocardial infarction, HDL-C, creatinine, LVEF, current smoking, and chest pain.

Abbreviations as Table 1.

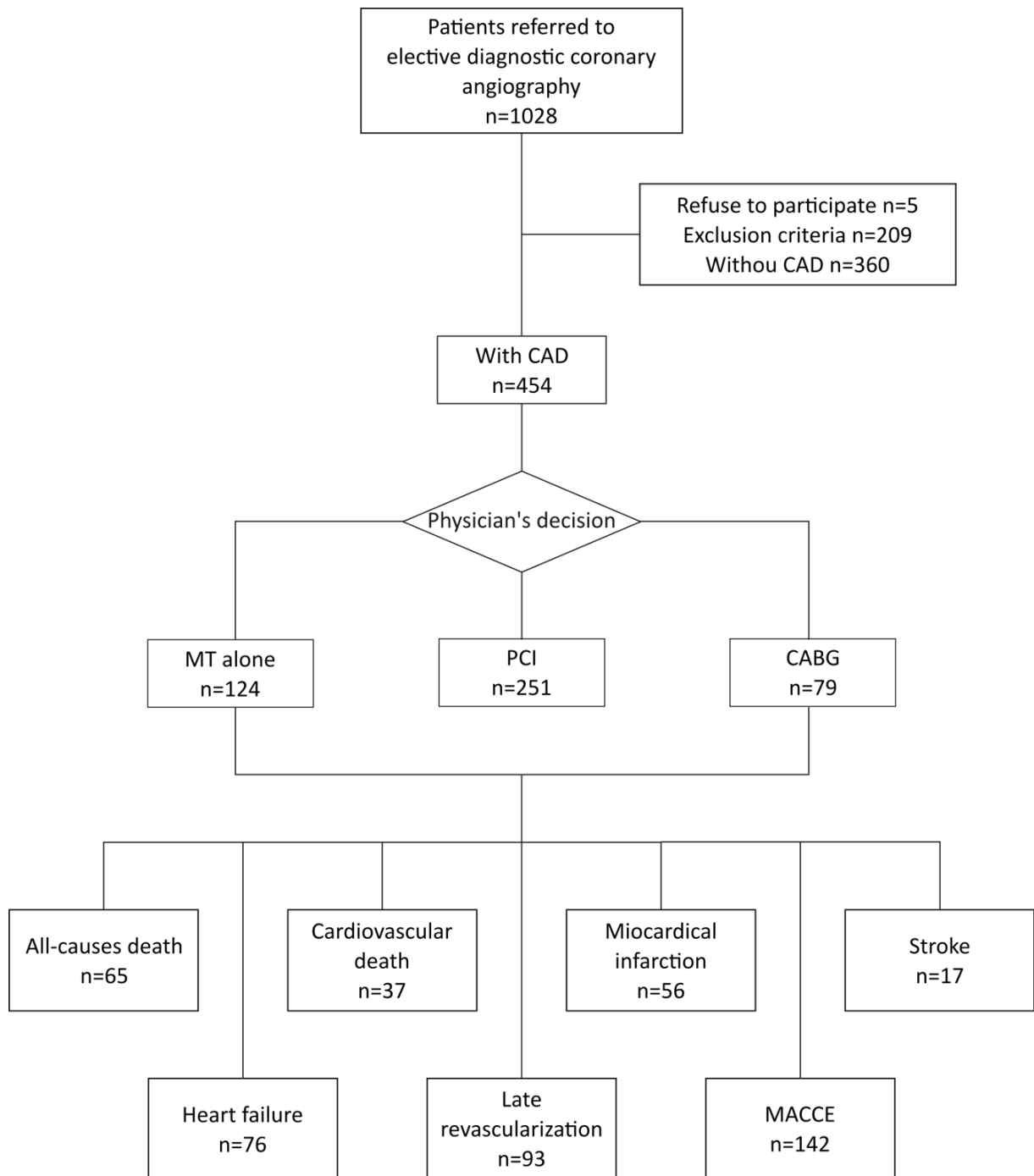


Figure 1. Study flowchart. CABG: coronary artery bypass grafting; CAD: coronary artery disease; MACCE: major adverse cardiac and cerebral events, as defined in methods section. MT: Medical-therapy; PCI: percutaneous coronary intervention.

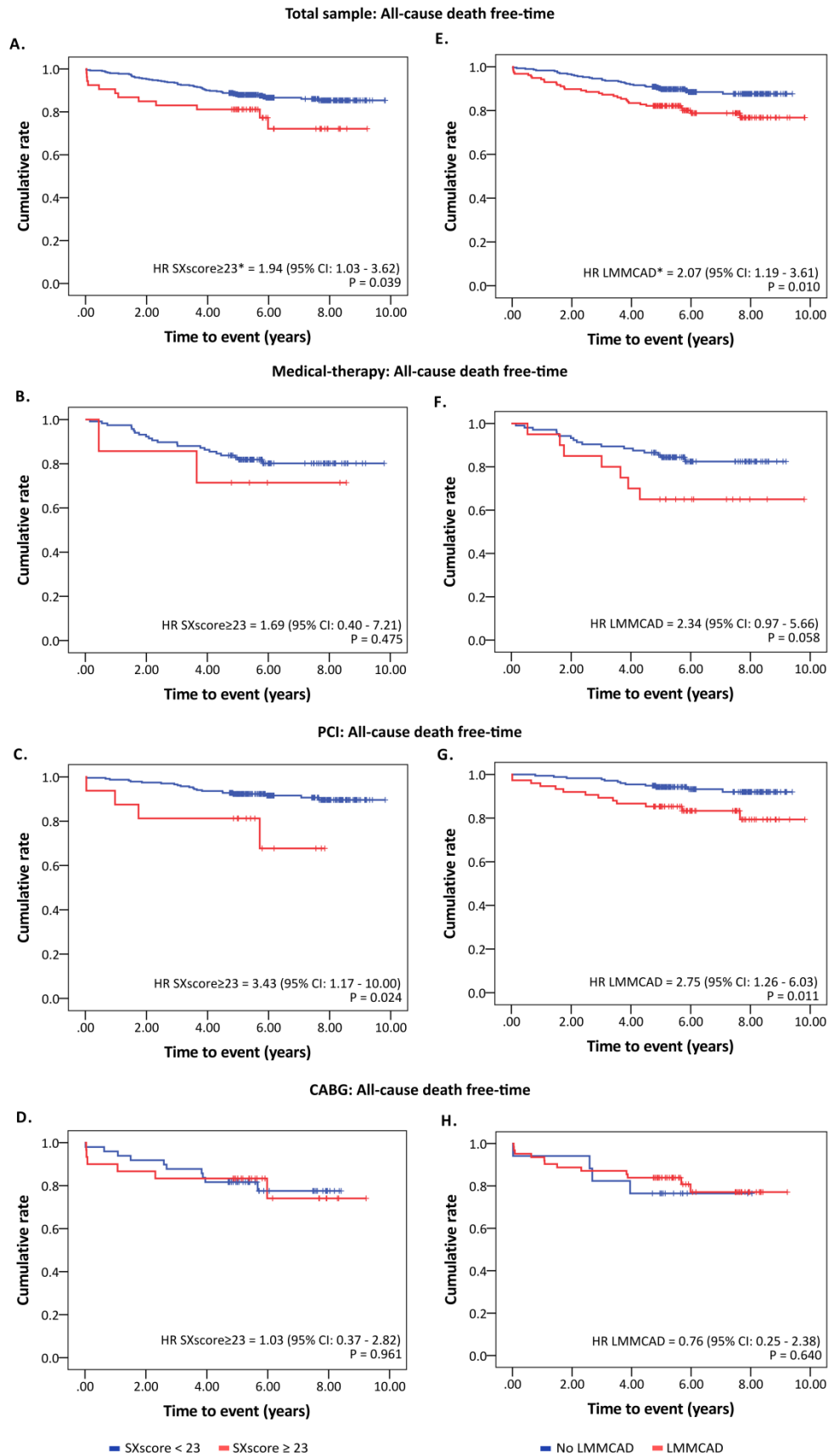


Figure 2. Kaplan-Meier's curve for time-free of all-cause death among the study patients, according to treatment group, and SXscore category (Panels A, B, C and D) or presence of LMMCAD (Panels E, F, G and H). \*Adjusted for therapeutic method. Abbreviations as Table 1.

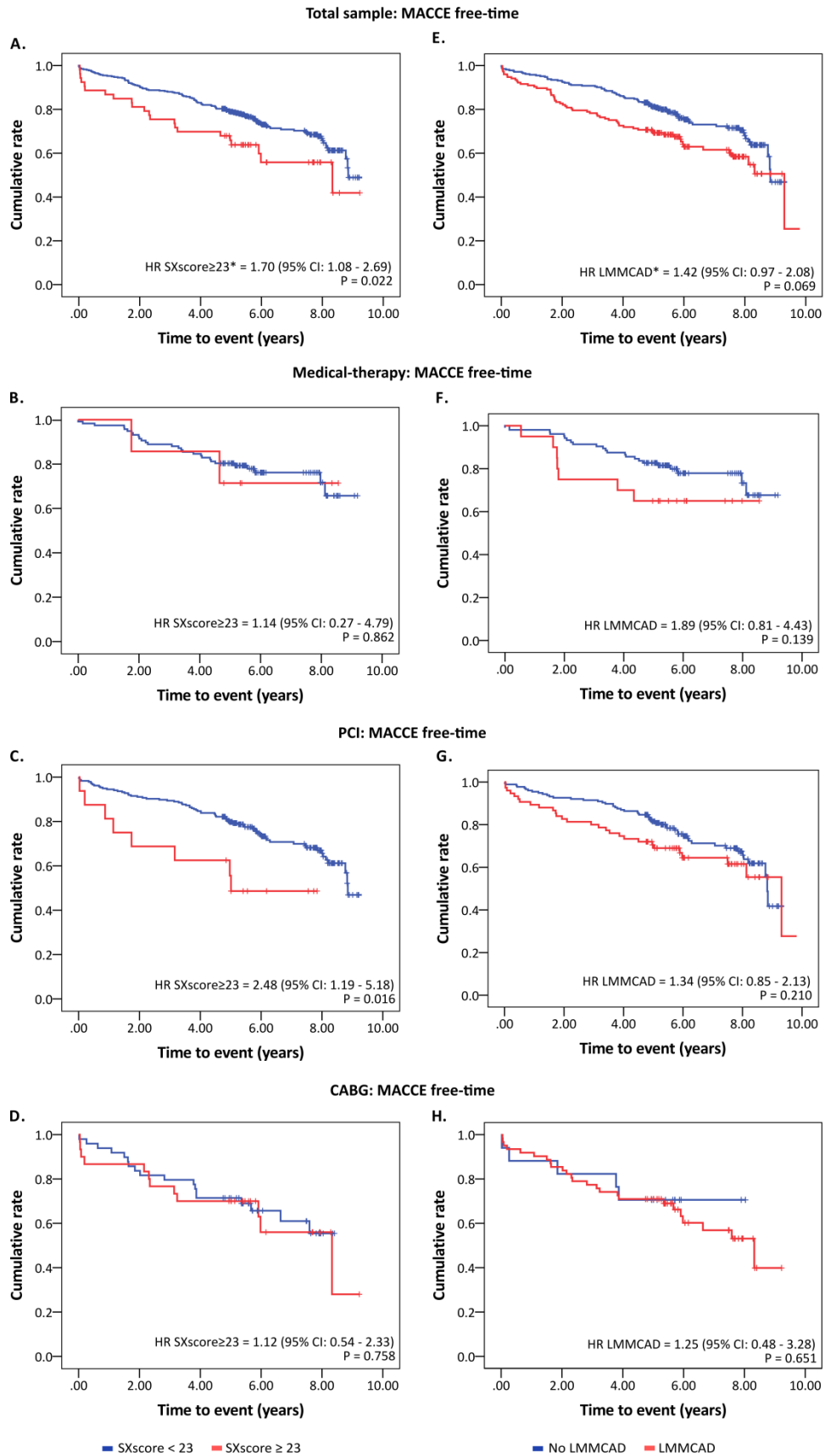
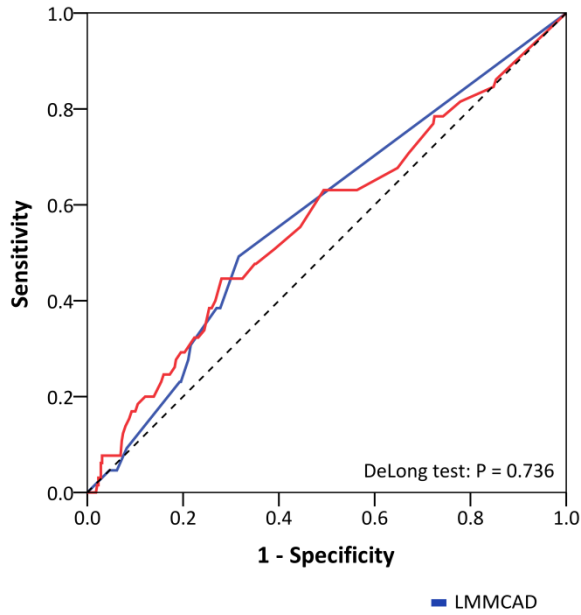


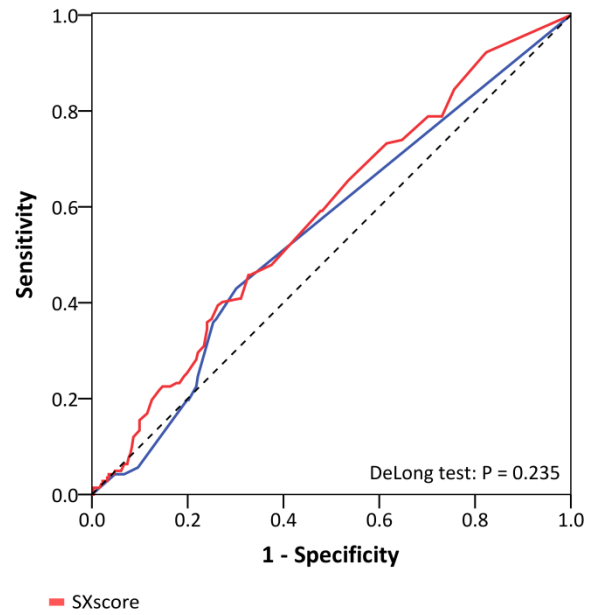
Figure 3. Kaplan-Meier's curve for time-free of major adverse cardiac or cerebral events (MACCE) among the study patients, according to treatment group, and SXscore category (Panels A, B, C and D) or presence of left main or multivessel CAD (Panels E, F, G and H). \*Adjusted for therapeutic method. Abbreviations as Table 1.



ROC curves for all-cause death



ROC curves for MACCE



Type of event	Measure	AUC (95% CI)	P value	Optimal cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
All-cause death	SXscore	0.56 (0.49-0.64)	0.096	9.5	55.4	55.5
	LMMCAD (%)	0.58 (0.50-0.65)	0.050	25.0	49.2	68.4
MACCE	SXscore	0.58 (0.52-0.64)	0.006	9.5	53.5	57.4
	LMMCAD (%)	0.55 (0.49-0.61)	0.093	25.0	43.0	69.9

Figure 4. Receiver Operator Characteristic (ROC) curve analysis demonstrating the association between SXscore and multivessel or left main coronary disease with major outcomes. Abbreviations as Table 1.

## References

1. Malagò R, D'Onofrio M, Tavella D et al. Diagnostic Accuracy in Coronary Stenosis: Comparison Between Visual Score and Quantitative Analysis (Quantitative Computed Tomographic Angiography) in Coronary Angiography by Multidetector Computed Tomography - Coronary Angiography and Quantitative Analysis (Quantitative Coronary Angiography) in Conventional Coronary Angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 652-9.
2. Danchin N et al on behalf of the CLARIFY Investigators. Management of outpatients in France with stable coronary artery disease. Findings from the prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease (CLARIFY) registry. *Archives of Cardiovascular Disease* 2014; 107, 452-61.
3. Ng VG, Lansky AJ. Novel QCA methodologies and angiographic scores. *Int J Cardiovasc Imaging* (2011) 27:157-65.
4. Nallamothu BK et al. Comparison of Clinical Interpretation with Visual Assessment and Quantitative Coronary Angiography in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in Contemporary Practice: The Assessing Angiography (A2) Project. *Circulation* 2013 ; 127(17): 1793-800.
5. Marcus ML, Skorton DJ, Johnson MR, Collins SM, Harrison DG, Kerber RE. Visual estimates of percent diameter coronary stenosis: "a battered gold standard". *J Am Coll Cardiol*. 1988; 11:882-5.
6. Raphael MJ, Donaldson RM. A "significant" stenosis: thirty years on. *Lancet*. 1989; 1(8631):207-9.
7. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization .The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 517-92.
8. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
9. Reeves TJ, Oberman A, Jones WB, Sheffield LT. Natural history of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1974; 33: 423-30.
10. Burggraf GW, Parker JO. Progress in coronary artery disease: angiographic, hemodynamic, and clinical factors. *Circulation* 1975; 51: 146-56.

11. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1970; 83: 78-89.
12. Feuerlicht J, Stone DL, Cattel MR, Donaldson RM, Balcon RA. A computer aided assessment of an index for scoring coronary angiograms. *Computers in Cardiology (IEEE Computer Society Conference)* 1979; 461.
13. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the coronary artery surgery study (CASS). *J Clin Invest* 1983;71: 1854-66.
14. Sianos G et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointerv* 2005; 1:219-27.
15. Kappetein AP et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2125-34.
16. Head SJ et al. Risk Profile and 3-Year Outcomes From the SYNTAX Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting Nested Registries. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 618-25.
17. Head SJ et al. Coronary artery by-pass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trail. *Eur Heart J* 2014; 35: 2821-30.
18. Ong ATL et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006; 151: 1194-204.
19. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996; 1(1):55-61.
20. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2013; 34 (28): 2159-219.
21. Porter S et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of current cigarette smoking among adults and changes in prevalence of current and someday smoking-United States, 1996-2001. *JAMA* 2003; 289 (18):2355-6.

22. Syntax Score Working Group. SYNTAX Score. [Accessed in 2015 Nov 10]. Available from: <http://www.syntaxscore.com>.
23. Serruys PW et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
24. Brar SS et al. Multivessel Disease: Percutaneous Coronary Intervention for Classic Coronary Artery Bypass Grafting Indications. *Angiology* 2008; 59 (Supplement 2): 83S-88S.
25. Goff Jr DC et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S49-S73.
26. American College of Cardiology and American Heart Association. ASCVD Risk Estimator. [Accessed in 2016 Oct 30]. Available from: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>
27. National Heart, Lung, and Blood Institute. ARIC manuals of operation: n° 1, general description and study management; n° 2, cohort component procedures; n° 3, surveillance component procedures; n° 4, pulmonary function assessment; n° 5, electrocardiography; n°, ultrasound assessment; n° 7, blood collection and processing; n° 8, lipid and lipoprotein determinations; n° 9, hemostasis determinations; n° 10, clinical chemistry determinations; n° 11, sitting blood pressure and postural changes in blood pressure and heart rate; n° 12, quality assurance. ARIC Coordinating Center, School of Public Health, University of North Carolina, Suite 203, NCNB Plaza, 137 E. Franklin St., Chapel Hill, NC 27514. [Accessed in 2016 Set 30]. Available from: <http://www.csc.unc.edu/aric/visit/>.
28. The ARIC Investigators (School of Public Health, U. of North Carolina, Suite 203, NCNB Plaza, 137 E. Franklin St., Chapel Hill, NC 27514). The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 687-702.
29. Thygesen K et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2551-67.
30. Powers WJ et al. and on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020-35.

31. Hemphill C et al. and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032-60.
32. Murray CJ et al. Validation of the symptom pattern method for analyzing verbal autopsy data. *PLoS Med* 2007; 4(11): e327.
33. Von Elm E et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344-9.
34. Fuchs FC, Ribeiro JP, Fuchs FD et al. SYNTAX Escore e Eventos Cardíacos Adversos Maiores em Pacientes com Suspeita de Doença Arterial Coronariana: Resultados de um Estudo de Coorte em Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3): 207-215.
35. Almeida AS, Fuchs SCPC, Fuchs FD. Comparison of Effectiveness of Clinical, Surgical and Percutaneous Therapeutic Approaches to Prevent Cardiovascular Events in Patients Referred for Elective Coronary Angiography: A Prospective Cohort Study. In preparation.
36. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall; 1991. p. 404.
37. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-45.
38. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2000. p. 162.
39. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005;1:219-27.
40. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
41. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, Miano M, Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:302-8.

42. Chen SL, Chen JP, Mintz G et al. Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:632-41.
43. Kim YH, Park DW, Kim WJ et al. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score for prediction of outcomes after unprotected left main coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:612-23.
44. Onuma Y, Girasis C, Piazza N et al. Long-term clinical results following stenting of the left main stem: insights from RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:584-94.
45. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99:1072-81.
46. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
47. Serruys P, Onuma Y, Garg S et al. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1093-101.
48. Wykrzykowska JJ et al. Value of the SYNTAX Score for Risk Assessment in the All-Comers Population of the Randomized Multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:272-7.
49. Palmerini T et al. Prognostic Value of the SYNTAX Score in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Analysis From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389-97.
50. Yadav M et al. Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores. Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1219-30.

## **ANEXO A – Ficha para Coleta de Dados**

### **APLICAÇÃO DO ESCORE SYNTAX PARA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA: DESEMPENHO PREDITIVO E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA**

#### **PREENCHER ANTES DE TELEFONAR, COM DADOS DO QUESTIONÁRIO DO CATETERISMO E PRONTUÁRIO**

1. Número: \_\_\_\_\_
2. Data da entrevista: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_\_
3. Nome: \_\_\_\_\_
4. Telefone residencial: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
5. Celular: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
6. Endereço: \_\_\_\_\_
7. Nome do contato: \_\_\_\_\_
8. Parentesco: 1. Irmã(ão) 2. Filho(a) 3. Sobrinho(a) 4. Amigo(a) 5. Outro \_\_\_\_\_
9. Telefone residencial: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
10. Celular: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
11. Data de nascimento? \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
12. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino
13. Diabetes mellitus? 1. Sim 2. Não
14. HAS? 1. Sim 2. Não
15. Dislipidemia? 1. Sim 2. Não
16. IAM? 1. Sim 2. Não
17. Idade no 1º IAM? \_\_\_\_\_
18. Fração de ejeção: \_\_\_\_\_ %
19. Tabagista (Fumou 100 cigarros ou mais na vida?): 1. Sim 2. Não

20. Tabagismo ativo? 1. Sim 2. Não 3. NSA

21. Situação conjugal: 1. Solteiro/Nunca casou 2. Casado 3. Companheiro (a)

4. Divorciado/Separado 5. Viúvo 6. Outro: \_\_\_\_\_

22. Escolaridade (Até que série estudou na escola?)

1. Nunca estudou
2. Primeiro grau ou ensino fundamental incompleto
3. Primeiro grau ou ensino fundamental completo
4. Segundo grau ou ensino médio incompleto
5. Segundo grau ou ensino médio completo
6. Ensino superior incompleto
7. Ensino superior completo
8. Outros: \_\_\_\_\_

23. Raça ou cor? 1. Branca 2. Mista/Mulata 3. Negra 4. Oriental 5. Índia

6. Negro + Índio 7. Mulata + Índio 8. Índio + Branco 9. Outra 10. IGN

24. Data do cateterismo: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_\_

25. Motivo que foi encaminhado para fazer cateterismo?

1. Dor torácica
2. Dispneia
3. IAM prévio
4. Exames alterados: \_\_\_\_\_
5. Arritmias
6. Outros sintomas: \_\_\_\_\_
7. Ignorado

26. Após o cateterismo, precisou colocar “molinha”? 1. Sim 2. Não

Se SIM:

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Stents: metálicos (1) farmacológicos (2)

Marca Stent: \_\_\_\_\_

Óbito transprocedimento: não ( 0 ) sim ( 1 ) Causa: \_\_\_\_\_

27. Após o cateterismo, precisou CRM? 1. Sim 2. Não

Se SIM:

Nome do Hospital \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_

Data internação hospitalar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Data alta hospitalar \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data CRM: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_



Enxertos: venosos: (0) (1) (2) (3) (4) arteriais: (0) (1) (2) (3) (4)

Óbito transoperatório: não ( 0 ) sim ( 1 ) Causa: \_\_\_\_\_

28. PA (mmHg)

PAS1 \_\_\_\_\_ PAD2 \_\_\_\_\_

PAS2 \_\_\_\_\_ PAD2 \_\_\_\_\_

PAS3 \_\_\_\_\_ PAD2 \_\_\_\_\_

29. Peso (Kg): Peso 1 \_\_\_\_\_ Peso 2 \_\_\_\_\_ Peso 3 \_\_\_\_\_

30. Altura (cm): Altura 1 \_\_\_\_\_ Altura 2 \_\_\_\_\_ Altura 3 \_\_\_\_\_

31. Dados laboratoriais:

Creatinina: \_\_\_\_\_ mg/dL

Glicemia: \_\_\_\_\_ mg/dL

Triglicerídios: \_\_\_\_\_ mg/dL

Colesterol Total: \_\_\_\_\_ mg/dL

HDL: \_\_\_\_\_ mg/dL

LDL: \_\_\_\_\_ mg/dL

PCR US: \_\_\_\_\_ mg/dL

32. Características angiográficas basais

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Dominância direita: não ( 0 ) sim ( 1 )

Nº lesões por paciente: \_\_\_\_\_

Total de oclusões: (0) (1) (2) (3) (4)

Bifurcações: (0) (1) (2) (3) (4)

Vasos pequenos/doença difusa: (0) (1) (2) (3) (4)

Coronárias obstruídas:

Tronco coronária esquerda: não ( 0 ) sim ( 1 )

Descendente anterior: não ( 0 ) sim ( 1 )

Circunflexa: não ( 0 ) sim ( 1 )

Coronária direita: não ( 0 ) sim ( 1 )

Doença em 1 vaso: não ( 0 ) sim ( 1 )

Doença multiarterial ou tronco esquerdo: não ( 0 ) sim ( 1 )

**Score SYNTAX: Baixo – 0 a 22 ( 1 ) Médio – 23 a 32 ( 2 ) Alto – >32 ( 3 )**

ATENÇÃO: AS PERGUNTAS QUE SEGUEM DEVEM SER FEITAS PARA O PACIENTE. SE ELE(A) ESTIVER INCAPACITADO, OUTRA PESSOA PODERÁ RESPONDER. ESSA PESSOA DEVE SER A QUE ESTÁ MAIS PRÓXIMA, RESIDE COM ELE OU SABE OS DETALHES SOBRE A VIDA E A DOENÇA DO PACIENTE. CUIDE PARA QUE ELA ENTENDA QUE AS PERGUNTAS SE REFEREM AO PACIENTE E NÃO A ELA. CASO O PACIENTE TENHA FALECIDO, ALÉM DESSA FICHA DEVE SER PREENCHIDA A DE NECROPSIA VERBAL.

APRESENTE-SE:

Eu gostaria de falar com Sr(a) \_\_\_\_\_. É possível?

Meu nome é \_\_\_\_\_. Eu sou do projeto de pesquisa do Laboratório de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde Sr(a) fez um cateterismo em <MÊS/ANO>. Estou ligando para ver como Sr(a) está e lhe fazer algumas perguntas. É possível?

Caso o paciente tenha falecido:

Meu nome é \_\_\_\_\_. Eu sou do projeto de pesquisa do Laboratório de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde Sr(a) fez um cateterismo em <MÊS/ANO>. Estou ligando para saber como Sr(a) <NOME> passou e o que aconteceu depois do exame. Posso lhe fazer algumas perguntas?

1. Quem é a pessoa que cuida(va) ou conhece(ia) melhor como estava a saúde do <NOME DO PACIENTE> ? 1. Esposa \_\_\_\_\_ 2. Filho \_\_\_\_\_

3. Irmão \_\_\_\_\_ 7. Outro: \_\_\_\_\_

2. <NOME DO POTENCIAL RESPONDENTE> está em casa? 1. Sim 2. Não

3. Eu poderia falar com ele(a)? 1. Sim 2. Não

**REPITA A EXPLICAÇÃO PARA ESSA PESSOA SOBRE O QUE ESTAMOS FAZENDO (SE PESSOA JÁ OUVIU A EXPLICAÇÃO, PULAR)**

4. Informe quem respondeu o questionário e o grau de parentesco \_\_\_\_\_

**AGORA, VAMOS LHE PERGUNTAR SOBRE COMO SR(A) ESTÁ SE SENTINDO DESDE O CATETERISMO NO HCPA EM <ANO>**

5. Desde a última vez que falamos (\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_), como Sr/Sra está se sentindo? [REGISTRE AS PALAVRAS DO PACIENTE]

---

---

---

---

---

---

6. O Sr/Sra teve algum problema depois da última vez que falamos? 1. Sim 2. Não

SE SIM: Que tipo de problema? \_\_\_\_\_

7. O Sr/Sra precisou fazer outros cateterismos? 1. Sim 2. Não

SE SIM: Quantas vezes fez cateterismo? \_\_\_\_\_

Quando? Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ou Idade \_\_\_\_ anos

Por quê? Vide item 25 (1º parte) \_\_\_\_\_

Precisou colocar “molinha”? 1. Sim 2. Não

Quando? Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ou Idade \_\_\_\_ anos

Por quê? Vide item 25 (1º parte) \_\_\_\_\_

Precisou colocar “molinha”? 1. Sim 2. Não

Quando? Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ou Idade \_\_\_\_ anos

Por quê? Vide item 25 (1º parte) \_\_\_\_\_

Precisou colocar “molinha”? 1. Sim 2. Não

8. Após o novo cateterismo, o Sr/Sra precisou de cirurgia cardíaca? 1. Sim 2. Não

SE SIM: Quantas vezes fez cirurgia cardíaca? \_\_\_\_\_

Que tipo de cirurgia ou procedimento no coração o Sr(a) fez? \_\_\_\_\_

Onde hospitalizou? Nome do Hospital \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Quantos dias ficou hospitalizado? \_\_\_\_\_

9. Desde essa cirurgia ou procedimento, Sr(a) precisou hospitalizar novamente? 1. Sim 2. Não

10. Quantas vezes hospitalizou? \_\_\_\_\_

11. Por que motivo(s) hospitalizou? \_\_\_\_\_

12. Quantos dias ficou hospitalizado? \_\_\_\_\_

13. Quando hospitalizou pela última vez? \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ (mês e ano)

Por que motivo(s) hospitalizou? \_\_\_\_\_

Nome do hospital: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Quantos dias ficou hospitalizado? \_\_\_\_\_

**Obs. Dias de hospitalização por causas cardiovasculares** \_\_\_\_\_

14. Atualmente, quais são os remédios que o Sr(a) toma todos os dias?

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_ mg quantas vezes por dia? \_\_\_\_

**AGORA VOU FAZER PERGUNTAS SOBRE DOENÇAS QUE O SR(A) PODE TER OU TER TIDO DEPOIS DE FAZER O CATETERISMO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS EM <ANO>. RESPONDA MESMO QUE NÃO TENHA MAIS ESSAS DOENÇAS**

15. Tem ou teve falta de ar? 1. Sim 2. Não=pule para 17

16. Falta de ar impede(ia) de fazer suas atividades (afazeres) diários? 1. Sim 2. Não 8. NSA

17. Tem asma ou bronquite? 1. Sim 2. Não

18. Tem ou teve dor no peito? 1. Sim 2. Não=pule para 35

19. Quando tem ou tinha dor no peito, como começa(va)? 1. de repente 2. gradualmente

3. IGN 4.NSA

20. Quanto tempo dura(va)? 1. Menos de ½ hora 2. ½ a 24 h 3. +24 h 4. NSA 5. IGN

21. Onde é(era) a dor?

1. no peito à esquerda, abaixo das costelas
2. no peito à esquerda e irradia para o braço esquerdo
3. no peito à direita
4. no esterno (osso no meio do peito)
5. NSA
6. IGN

22. A dor é(era) 1. contínua 2. ia e vinha 3. NSA

23. A dor piora(va) quando tosse(ia) ou respira(va)? 1. Sim 2. Não 3. NSA

24. Piora(va) quando faz(ia) esforço? 1. Sim 2. Não 3. NSA

25. Fica(va) pálido(a) e sua(va)? 1. Sim 2. Não 3. NSA

26. Tem(inha) palpitações (coração acelerado) ao mesmo tempo? 1. Sim 2. Não 3. NSA

27. Tem(inha) paralisia em um lado do corpo? 1. Sim 2. Não=pule para 40

28. Em que parte do corpo? \_\_\_\_\_

29. Por quanto tempo durou? \_\_\_\_\_ dias

30. Como começou? 1. De repente 2. Rapidamente (num dia)

3. Lentamente (muitos dias) 4.NSA

31. Que lado do corpo ficou paralisado? 1. Direito 2. Esquerdo

3. Dos dois lados 4. NSA

32. Desde o cateterismo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em <ANO>, médico disse que Sr(a) teve:

Infarto do miocárdio? 1. Sim 2. Não 3.IGN

Derrame (acidente vascular cerebral)? 1. Sim 2. Não 3.IGN

Outra doença do coração? 1. Sim 2. Não 3.IGN \_\_\_\_\_

33. Estado atual

Tratamento cirúrgico: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Tratamento percutâneo: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Óbito: não ( 0 )      sim ( 1 )

Se SIM: Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Local do óbito:

Domicílio (1) Hospital (2) Via pública (3)  
Outro estabelecimento de saúde (4) Outro (5) Ignorado (6)  
Não se aplica (888)

Causa óbito:

Cardiovascular (1)  
AVC hemorrágico (2)  
AVC isquêmico (3)  
IAM fatal (4)  
Morte súbita (5)  
Qualquer causa (6)  
Infecciosa (7)  
Neoplásica (8)  
Trauma (9)

Causa do óbito (atestado de óbito): \_\_\_\_\_

## QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA – SF 12

1. Em geral, você diria que sua saúde está:

CITAR OPÇÕES: 1. Excelente 2. Muito boa 3. Boa 4. Razoável 5. Ruim

### OS ITENS A SEGUIR SÃO SOBRE ATIVIDADES QUE VOCÊ PROVAVELMENTE FAZ DURANTE UM DIA COMUM

A sua saúde limita você nestas atividades? Se for o caso, o quanto? [CITE AS OPÇÕES]

2. Atividades moderadas, tais como arrastar uma mesa, varrer a casa ou jogar bola?

1. Sim, limita muito 2. Sim, limita um pouco 3. Não, não limita nem um pouco

3. Subir vários lances de escada?

1. Sim, limita muito 2. Sim, limita um pouco 3. Não, não limita nem um pouco

### AGORA VOU FAZER DUAS PERGUNTAS SOBRE SUA SAÚDE FÍSICA E SUAS ATIVIDADES DIÁRIAS

Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo você teve algum dos problemas abaixo com o seu trabalho ou com alguma outra atividade diária habitual, por causa de sua saúde física? [CITE OPÇÕES]

4. Realizou menos tarefas do que você gostaria?

1. O tempo todo 2. A maior parte do tempo 3. Alguma parte do tempo  
4. Uma pequena parte do tempo 5. Nunca

5. Esteve limitado/a no tipo de trabalho que você faz ou em outras atividades?

1. O tempo todo 2. A maior parte do tempo 3. Alguma parte do tempo  
4. Uma pequena parte do tempo 5. Nunca

### AGORA VOU FAZER TRÊS PERGUNTAS SOBRE SUAS EMOÇÕES E SUAS ATIVIDADES DIÁRIAS

Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo você teve algum dos problemas abaixo com o seu trabalho ou com alguma outra atividade diária habitual, por causa de qualquer problema emocional (como se sentir deprimido/a ou ansioso/a)? [CITE OPÇÕES]

6. Realizou menos tarefas do que você gostaria?

1. O tempo todo 2. A maior parte do tempo 3. Alguma parte do tempo
4. Uma pequena parte do tempo 5. Nunca

7. Trabalhou ou fez qualquer outra atividade sem o cuidado habitual?

1. O tempo todo 2. A maior parte do tempo 3. Alguma parte do tempo
4. Uma pequena parte do tempo 5. Nunca

8. Nas últimas 4 semanas, o quanto alguma dor interferiu em seu trabalho normal, incluindo tanto o trabalho fora de casa quanto dentro de casa?

1. Nem um pouco 2. Um pouco 3. Moderadamente 4. Bastante 5. Extremamente

Estas perguntas são sobre como você se sente e como as coisas aconteceram com você nas últimas 4 semanas. Para cada pergunta, por favor, dê a resposta que mais se aproxime da maneira como você tem se sentido:

Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo... [CITE AS OPÇÕES]

9. Você se sentiu calmo/a e tranquilo/a?

1. O tempo todo 2. A maior parte do tempo 3. Alguma parte do tempo
4. Uma pequena parte do tempo 5. Nunca

10. Você se sentiu com muita energia (disposição)?

1. O tempo todo 2. A maior parte do tempo 3. Alguma parte do tempo
4. Uma pequena parte do tempo 5. Nunca

11. Você se sentiu desanimado/a e deprimido/a

1. O tempo todo 2. A maior parte do tempo 3. Alguma parte do tempo
4. Uma pequena parte do tempo 5. Nunca

12. Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo sua saúde física ou seus problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

[CITE AS OPÇÕES]

1. O tempo todo 2. A maior parte do tempo 3. Alguma parte do tempo
4. Uma pequena parte do tempo 5. Nunca

Pesquisador: \_\_\_\_\_



## ANEXO B – Ficha para Adjucação dos Dados Hospitalares

### APLICAÇÃO DO ESCORE SYNTAX PARA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA: DESEMPENHO PREDITIVO E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Número: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

#### 1. Dados Internação

Hospital: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Data Internação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data alta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

Tratamento cirúrgico: não (0) sim (1) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Procedimento: \_\_\_\_\_

Óbito transprocedimento: não (0) sim (1)

Causa: \_\_\_\_\_

#### 2. Cateterismo

Cateterismo: não (0) sim (1) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Motivo: Angina (1) Teste não invasivo positivo (2)

Outros (3) \_\_\_\_\_

#### Características angiográficas:

Dominância direita: não (0) sim (1)

Nº lesões: \_\_\_\_\_

Total de oclusões: (0) (1) (2) (3) (4)

Bifurcações: (0) (1) (2) (3) (4)

Vasos pequenos/doença difusa: (0) (1) (2) (3) (4)

### **Coronárias obstruídas:**

Tronco coronária esquerda: não (0) sim (1)

Descendente anterior: não (0) sim (1)

Circunflexa: não (0) sim (1)

Coronária direita: não (0) sim (1)

Doença em 1 vaso: não (0) sim (1)

Doença multiarterial ou tronco esquerdo: não (0) sim (1)

### **3. Angioplastia**

Angioplastia: não (0) sim (1) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Stents Metálicos: não (0) sim (1) Quantidade: \_\_\_\_\_ Marca: \_\_\_\_\_

Stents Farmacológicos: não (0) sim (1) Quantidade: \_\_\_\_\_ Marca: \_\_\_\_\_

Óbito transprocedimento: não (0) sim (1) Causa: \_\_\_\_\_

### **4. Cirurgia de Revascularização Miocárdica**

CRM: não (0) sim (1) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Enxertos: venosos: (0) (1) (2) (3) (4) arteriais: (0) (1) (2) (3) (4)

Óbito transoperatório: não (0) sim (1) Causa: \_\_\_\_\_

### **5. Óbito**

Óbito: não (0) sim (1) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Local óbito no hospital:

Enfermaria (1) UTI (2) UCE – Unidade de Cuidados Especiais (3)

Bloco cirúrgico (4) Outros (5): \_\_\_\_\_

Causas do óbito (conforme registro hospitalar): \_\_\_\_\_

Causa do óbito (atestado de óbito): \_\_\_\_\_

### **6. Eventos cardiovasculares**

Infarto do miocárdio: não (0) sim (1) Ign (2) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Acidente Vascular Cerebral: não (0) sim (1) Ign (2) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Outra doença do coração/aorta: não (0) sim (1) Ign (2) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Qual? Valva aórtica (1) Valva mitral (2) Patologia congênita (3)

Aneurisma (4) Dissecção (5) Outra (6): \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

## **ANEXO C – Necropsia Verbal**

APLICAÇÃO DO ESCORE SYNTAX PARA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA: DESEMPENHO PREDITIVO E  
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

### **NECROPSIA VERBAL**

Número: \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_ anos completos

Data do óbito: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Qual seu parentesco com o(a) falecido(a)?

Filho(a) (0) Esposo(a) (1) Irmão(ã) (2) Outro (3) \_\_\_\_\_

Breve histórico da doença ou situação que levou à morte,

**nas palavras do(a) entrevistado(a):**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## **ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **APLICAÇÃO DO ESCORE SYNTAX PARA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA: DESEMPENHO PREDITIVO E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA**

#### **CONSENTIMENTO INFORMADO**

O senhor(a) está sendo convidado a participar de um conjunto de estudos que têm o objetivo de investigar o desempenho do tratamento da doença das coronárias (vasos sanguíneos do coração). Isto poderia ajudar na indicação do tratamento mais adequado para este tipo de doença.

O estudo envolve algumas perguntas sobre hábitos de vida, doenças prévias e medicações que esteja usando. Após, será realizada uma série de medidas corporais utilizando fita métrica e balança, além da medida da pressão arterial. Na sequência será realizada coleta de sangue e armazenamento para posterior análise de colesterol, triglicerídeos e glicose. Após as análises, o material biológico restante será descartado. Posteriormente, será feito contato telefônico para realizar um questionário sobre a evolução clínica do paciente. Os participantes não terão despesas decorrentes da participação na pesquisa.

Não haverá modificação na realização do seu exame (chamado cinecoronariografia) em virtude do estudo, sendo executado o exame da mesma maneira que é feito em quaisquer outros pacientes. Apenas depois de realizado é que o exame será analisado para saber se há doença nas suas coronárias e qual sua gravidade. Estes dados serão anotados para a pesquisa, sendo que o laudo do seu exame será entregue ao senhor da maneira usual, não sofrendo qualquer mudança em decorrência de sua participação neste estudo e sem gastos adicionais. Em razão deste estudo, poderá ser necessário consultar seu prontuário.

Os resultados da pesquisa serão divulgados apenas em meio acadêmico, em conjunto, sem que apareça o nome do participante.

A decisão de participar ou não do estudo é voluntária e não lhe trará nenhum prejuízo à sua assistência médica caso opte por não participar. Sua participação neste estudo não trará

qualquer risco ou desconforto para sua saúde, entretanto poderá tomar um pouco da sua atenção e do seu tempo.

Durante o estudo, em qualquer momento, será garantida a possibilidade de desistir, bastando comunicar sua decisão, não precisando qualquer justificativa.

No caso de qualquer dúvida ou necessidade, poderá entrar em contato com: Dra. Sandra Costa Fuchs (pesquisadora responsável) ou Adriana Silveira de Almeida (médica pesquisadora) – Fone: (51) 3359-7621 – Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos 2.350, bairro Rio Branco, Porto Alegre/RS. Se desejar, mais informações podem ser obtidas junto ao Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo telefone (51) 3359-8304. Este documento é elaborado em duas vias, ficando uma com o participante.

Caso o senhor(a) decida participar do estudo, declarando que o acima exposto lhe foi devidamente explicado, as dúvidas eventuais solucionadas e que concorda com a estocagem de sangue, assine a linha abaixo, após colocar seu nome por extenso e data.

DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome do Participante: \_\_\_\_\_ Ass: \_\_\_\_\_

Nome do Pesquisador: \_\_\_\_\_ Ass: \_\_\_\_\_

## **ANEXO E – Carta/SEDEX para Pacientes não Encontrados**

Prezado Sr. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (primeiro nome apenas)

Estamos entrando em contato para verificar como o senhor está passando. Quando fez um cateterismo do coração no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o senhor aceitou participar de um projeto de pesquisa. Lembrando, a pesquisa tem como objetivo verificar o resultado do tratamento da doença do coração. Tentamos entrar em contato, mas o seu telefone não completou a ligação.

Temos algumas perguntas a fazer, mas não conseguimos contato através do telefone informado. Se o senhor puder fazer a gentileza de nos informar o seu número de telefone atual, através dos telefones (51) 3359-7621 ou (51) 3359-8449, podemos combinar horário de sua conveniência.

Caso o senhor tenha dúvida sobre o Projeto, pode ligar para um dos números: (51) 3359-7621 ou (51) 3359-8449 ou diretamente para o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: (51) 3359-7640. O Professor responsável é o Professor Flávio Fuchs (Projeto nº 13-0171).

Antecipadamente agradecemos sua atenção a esse convite e confirmamos que todas as informações serão mantidas em sigilo.

Dra. Adriana Almeida

Pesquisadora do Programa de Pós-graduação em Cardiologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul