

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

EDUARDO MARTELLI MOREIRA

Mortalidade geral e específica em cinco anos de
pacientes submetidos a cirurgia de
revascularização miocárdica em centro terciário :
um estudo de coorte retrospectivo

São Paulo

2024

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

EDUARDO MARTELLI MOREIRA

Mortalidade geral e específica em cinco anos de
pacientes submetidos a cirurgia de
revascularização miocárdica em centro terciário :
um estudo de coorte retrospectivo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção de
título de Doutor em Ciências: programa de
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moreira, Eduardo Martelli

Mortalidade geral e específica em cinco anos de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica em centro terciário : um estudo de coorte retrospectivo / Eduardo Martelli Moreira; Carlos Vicente Serrano Junior, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Angina de pectoris 2. Revascularização miocárdica
3. Epidemiologia descritiva I. Serrano Junior, Carlos Vicente, orient.
II. Título

USP/FM/DBD-421/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: MOREIRA, Eduardo Martelli

Título: Mortalidade geral e específica em cinco anos de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica em centro terciário : um estudo de coorte retrospectivo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de título de
Doutor em Ciências: programa de cardiologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr

Instituição:

Julgamento:

À minha esposa Mylena, aos meus filhos Vicente e
Augusto, e aos meus pais Cleide e Edson.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr, de quem eu tive a honra de ser aluno. Agradeço as oportunidades, a inspiração e a confiança no trabalho.

À Dra. Cibeles Larrosa Garzillo, que tornou meta pessoal garantir que eu desse início nesse projeto. Missão cumprida!

A todos meus amigos, mentores, colegas, residentes e funcionários na Unidade de Aterosclerose, lugar que por anos foi minha segunda casa e onde sempre me senti bem-vindo. Agradecimentos especiais aos Drs. Eduardo Lima, Fabio Pitta e Fabiana Rached, com quem aprendi não só sobre doença aterosclerótica, medicina e ciência, mas também sobre os mais variados temas culturais, gastronômicos e filosóficos. Agradeço a Paula Bolta, Simone de Souza Santos e Monique Souto da Silva Torres, que me auxiliaram das mais diversas formas desde o primeiro momento.

À minha banca de qualificação, Prof. Drs Omar Mejía, Paulo Rezende e Antonio de Pádua Mansur, que engrandeceram esse trabalho e proferiram valiosos comentários, críticas e sugestões.

À Prof. Dra. Bernadette Cunha Waldvogel e toda a equipe da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados, pela parceria, pela disponibilidade e pelo suporte necessário para a realização desta tese.

A André Barbosa de Abreu, da Unidade de Informações Médicas e Hospitalares, que sempre foi muito solícito com os meus inúmeros pedidos de extração de dados do prontuário eletrônico. Sem esses dados, essa tese não seria possível.

Aos meus irmãos Guilherme e Heloísa, que muito me ajudam, me ensinam e me inspiram.

RESUMO

Moreira EM. Mortalidade geral e específica em cinco anos de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica em centro terciário : um estudo de coorte retrospectivo [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2024.

Introdução: Dados prognósticos tardios após cirurgia de revascularização no Brasil são escassos, porém importantes para políticas públicas e para manejo clínico. É o objetivo deste trabalho estimar a mortalidade geral e específica em 5 anos de pacientes brasileiros submetidos a esse procedimento.

Métodos: 6933 pacientes que foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 2007 e 2018 foram analisados retrospectivamente. A identificação de óbitos foi através da vinculação com a base estadual de declarações de óbito até o ano de 2018.

Resultados: O estudo incluiu 4.854 homens (72%), idade mediana 63 [IIQ: 57 - 70] anos, 2.984 (43%) com diabetes melito e 1918 (29%) com doença renal crônica. Foram identificados 1.075 óbitos, sendo 506 (47,1%) por doenças do sistema circulatório. A incidência de mortalidade geral em 5 anos foi de 12,9% (IC95% 11,9 – 13,9) e a específica cardiovascular foi de 5,7 (IC95% 5,1 – 6,4). Dentre as doenças do sistema circulatório, as principais etiologias foram doença isquêmica do coração (290 óbitos, 57,3%) e doença cerebrovascular (84 óbitos, 16,6%). Os principais fatores associados a morte geral foram idade, diabetes melito, taxa de filtração glomerular, fração de ejeção ventricular esquerda, dimensões atrial e diastólica ventricular esquerdas, uso de circulação extracorpórea, hospitalização de urgência e tempo de hospitalização.

Conclusão: Pacientes submetidos a revascularização miocárdica cirúrgica em centro terciário apresentaram taxas moderadas de mortalidade geral e cardiovascular em 5 anos conforme diretrizes internacionais.

Palavras-chave: Angina de pectoris. Revascularização miocárdica. Epidemiologia descritiva

ABSTRACT

Moreira EM. All-cause and cause-specific five-year mortality after coronary artery bypass graft surgery in patients of a tertiary center : a retrospective cohort study [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2024.

Introduction: Long term outcome data after coronary artery bypass graft surgery in Brazil is scarce, yet important for public policy and clinical care. It is the main purpose of this work to estimate 5-year all-cause and cause-specific death rates in this population.

Methods: 6933 patients who underwent such procedure at the Instituto do Coração do Hospital de Clínicas of FMUSP between 2007 and 2018 were retrospectively analyzed. Mortality data up to year 2018 was taken from governmental databases.

Results: The study population was comprised of 4854 men (72%), median age 63 [IQR: 57 - 70] years, 2984 (43%) presented with diabetes mellitus and 1918 (29%) with chronic kidney disease. There were 1075 deaths, from which 506 (47,1%) were due to cardiovascular causes. All-cause mortality at 5 years was 12,9% (95CI 11.9 – 13.9) and cardiovascular mortality was 5.7% (95CI 5.1 – 6.4). Ischemic heart disease accounted for 290 deaths (57.3% of the cardiovascular causes) and cerebrovascular disease accounted for 84 (16.6%). The main associated factors for all-cause mortality were age, diabetes mellitus, glomerular filtration rate, left ventricular ejection fraction, left atrial and left ventricular diastolic dimensions, on-pump surgery, urgent hospitalization and length of stay.

Conclusion: Patients who underwent coronary artery bypass graft in a tertiary center had moderate 5-year all-cause and cardiovascular mortality rates according to international guidelines.

Keywords: Angina pectoris. Myocardial revascularization. Descriptive epidemiology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de procedimentos de revascularização no Brasil, por região, 1995 - 2015	12
Figura 2 - Diferenças na mortalidade por DAC, no produto interno bruto, e em fatores de risco cardiovasculares entre o Brasil e outros 4 países	14
Figura 3 - Benefício da cirurgia em relação ao tratamento clínico	16
Figura 4 – Exemplos de modelos de regressão em casos de não-linearidade entre variáveis preditoras e preditas	24
Figura 5 - Relação entre porcentagem de dados faltantes de variáveis selecionadas e ano da cirurgia.....	26
Figura 6 – Exemplo de <i>predictive mean matching</i> com reamostragem com reposição	27
Figura 7 - Fluxograma do estudo	28
Figura 8 - Número de cirurgias conforme ano e urgência de hospitalização	32
Figura 9 – Mortalidade após cirurgia de revascularização miocárdica.....	33
Figura 10 – Óbitos por causas cardiovasculares	34
Figura 11 - Óbitos por neoplasias malignas	34
Figura 12 - Fatores associados a mortalidade geral.....	36
Figura 13 - Relação entre taxa de filtração glomerular estimada e risco de óbito geral.....	37
Figura 14 - Relação entre tempo de hospitalização pós-procedimento e risco de óbito geral	38
Figura 15 - Fatores associados a mortalidade cardiovascular	40
Figura 16 - Fatores associados a mortalidade não-cardiovascular	41
Figura 17 – Taxas de mortalidade por faixa etária na amostra da tese e na população geral	45
Figura 18 - Incidência de morte cardiovascular e faixas de risco segundo diretrizes	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos	29
Tabela 2 – Prescrição de medicamentos na alta hospitalar	30
Tabela 3 - Dados operatórios	31
Tabela 4 - Mortalidade geral e específica	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACCEPT	Registro da Prática Clínica em Síndrome Coronária Aguda
BRA	Bloqueadores do receptor de angiotensina
BYPASS	Registro Brasileiro de Cirurgias Cardiovasculares em Adultos
CLARIFY	Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients with Stable Coronary Artery Disease
DAC	Doença arterial coronária
DM	Diabete melito
eTFG	Taxa de filtração glomerular estimada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina II
InCor	Instituto do Coração do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IIQ	intervalo interquartil
MASS	The Medicine, Angioplasty or Surgery Study
REACH	REduction of Atherothrombosis for Continued Health
REACT	Registro do Paciente de Alto Risco Cardiovascular na Prática Clínica
REPLICCAR	Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular
RR	Risco relativo
SEADE	Sistema Estadual de Análise de Dados
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUS	Sistema Único de Saúde
SYNTAX	Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery

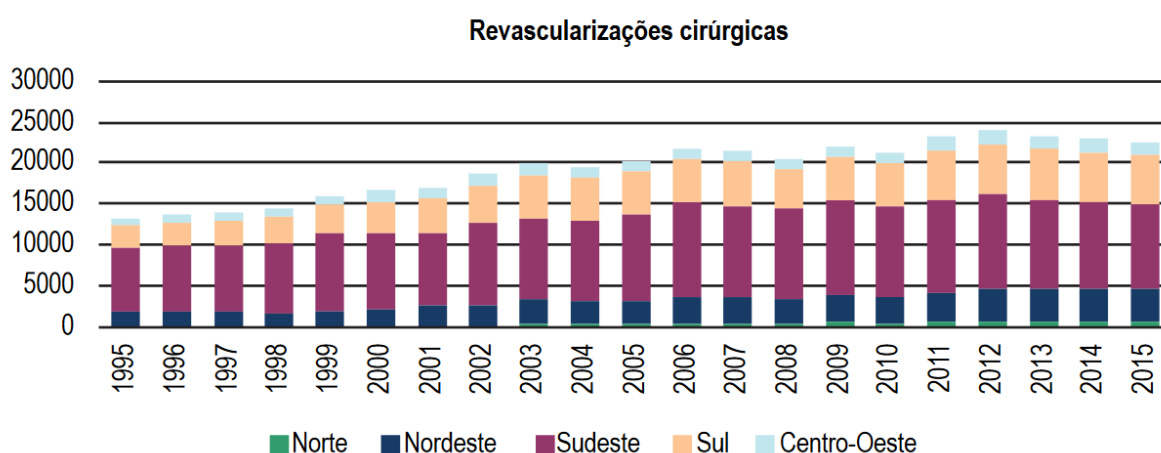
SUMÁRIO

1	Introdução.....	12
1.1	Impacto da doença arterial coronária no Brasil e no mundo	12
1.2	A necessidade de mais dados nacionais.....	13
1.3	A Cirurgia de revascularização na doença arterial coronária.....	15
2	Objetivos	18
3	Materiais e Métodos.....	19
3.1	Pacientes e local do estudo	19
3.2	Fonte de dados e definições utilizadas	19
3.3	Vinculação com a base de dados SEADE	21
3.4	Desfechos e seguimento	22
3.5	Análise estatística	22
3.5.1	Tratamento dos dados faltantes	25
4	Resultados.....	28
4.1	Mortalidade geral e específica	32
4.2	Fatores associados a mortalidade geral	35
4.3	Fatores associados a mortalidade específica	39
5	Discussão.....	42
5.1	Perfil do paciente submetido a cirurgia de revascularização no brasil.....	42
5.2	Mortalidade geral e cardiovascular – dados nacionais	44
5.3	Mortalidade geral e cardiovascular – dados internacionais	45
5.4	Mortalidade não-cardiovascular e oncológica	47
5.5	Fatores de risco associados a mortalidade	48
5.6	Limitações.....	50
6	Conclusões	52

1 INTRODUÇÃO

Doença arterial coronária (DAC) é a principal causa mundial de morbidade e mortalidade na população acima de 50 anos há mais de 30 anos, e uma das principais opções terapêuticas é a cirurgia de revascularização miocárdica (1–3). Dados do DATASUS mostram que o número de procedimentos anuais passou de 13.198 em 1995 para 22.559 em 2015, cerca de 34 procedimentos / 100.000 habitantes (Figura 1) (4,5). Todavia, dados prognósticos tardios desta população no Brasil são limitados.

Figura 1 - Número de procedimentos de revascularização no Brasil, por região, 1995 - 2015



Fonte: Bienert et al (2017).

1.1 IMPACTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA NO BRASIL E NO MUNDO

DAC afeta mais de 126 milhões de pessoas no mundo, e foi responsável por 8,9 milhões - cerca de 16% - de todas as mortes em 2017 (6). Entre 2007 e 2017 houve um aumento de 17% na quantidade de anos de vida perdidos, ultrapassando doenças neonatais e infecções de trato respiratório inferior (7). Apesar de avanços terapêuticos, DAC é o agravo com maior carga de doença¹ em pacientes acima de 50 anos há décadas (1).

¹ Carga de doença é avaliada pelo método de anos de vida perdidos ajustados para incapacidade, e visa contabilizar tanto mortalidade quanto morbidade de determinada doença.

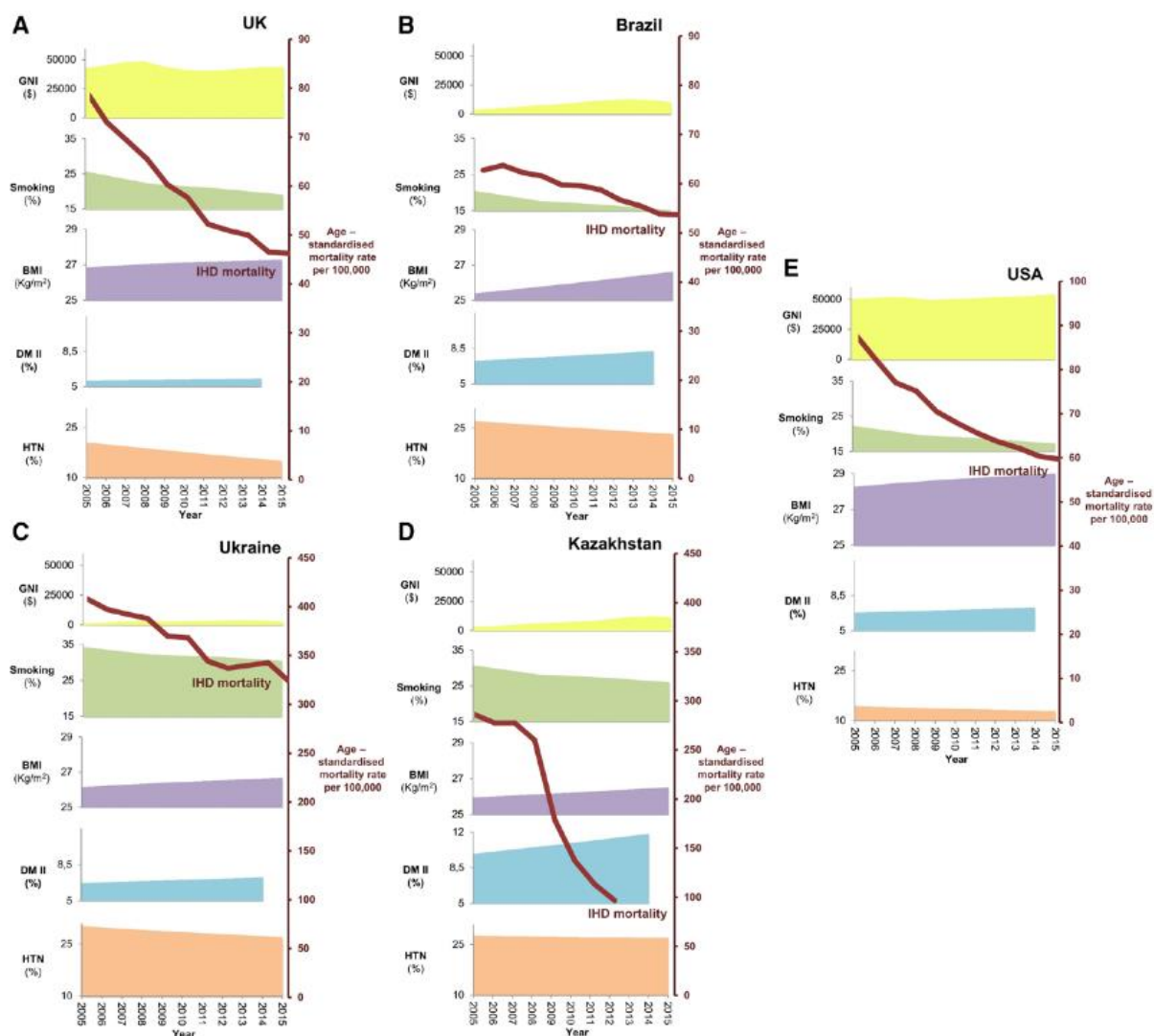
Na América Latina tropical, onde o Brasil é classificado pelo estudo *Global Burden of Disease*, a prevalência padronizada de DAC é de 1.565 / 100.000 habitantes, com incidência padronizada de 79 casos / 100.000 habitantes por ano (6). No Brasil, doenças cardiovasculares como um todo são responsáveis por cerca de 30% de todas as mortes e, dentro desse grupo, DAC é a etiologia em quase metade dos casos (8). Assim como no resto do mundo, DAC é a principal causa de anos de vida perdidos no país, com espantoso aumento de 27,5% entre 1990 e 2016 (9). Em outras palavras, DAC é uma das maiores doenças em impacto populacional e uma das principais preocupações do sistema de saúde brasileiro.

Estima-se que o tratamento de DAC custe anualmente ao Sistema Único de Saúde (SUS) uma mediana de R\$ 4.381,20 (US\$ 1.217,00, valores de 2016). Cerca de 40% desse custo é decorrente de procedimentos realizados durante hospitalizações, sendo elas mais frequentes no primeiro ano de seguimento (10). Em 2016, era pago cerca R\$ 13.000,00 ao hospital por uma cirurgia de revascularização, o que significou um custo aproximado de 290 milhões ao SUS (5). No entanto, esse valor é suficiente para cobrir somente cerca de 40% de todos os custos relacionados ao procedimento (11).

1.2 A NECESSIDADE DE MAIS DADOS NACIONAIS

Países centro- e sul-americanos apresentam alta prevalência de diabetes melito (DM) e hipertensão - fatores de risco tradicionais para a doença - além de maior risco de morte cardiovascular e infarto em comparação a outras regiões (12–14). O Brasil dispõe de um produto interno bruto *per capita* muito inferior ao de países desenvolvidos com taxas padronizadas de mortalidade semelhantes (Figura 2) (14). Assim, dados de países estrangeiros podem não ser totalmente representativos da ou aplicáveis à nossa população. Por exemplo, escores de risco cirúrgico como o EuroScore II e o escore da *Society of Thoracic Surgeons*, amplamente estudados na literatura internacional, subestimam o risco desses procedimentos na população brasileira e distorcem a avaliação de risco-benefício (15).

Figura 2 - Diferenças na mortalidade por DAC, no produto interno bruto, e em fatores de risco cardiovasculares entre o Brasil e outros 4 países



Percebe-se a diferença em fatores no produto interno bruto (GNI) e fatores de risco cardiovasculares (tabagismo [*smoking*], IMC [*BMI*], diabetes melito e hipertensão [*HTN*]) entre diferentes países. Fonte: Nowbar et al (2019).

A necessidade de dados nacionais foi reconhecida pelas sociedades profissionais de cardiologia e cirurgia cardiovascular, que instituíram registros como o Registro Brasileiro de Cirurgias Cardiovasculares em Adultos (BYPASS), o Registro do Paciente de Alto Risco Cardiovascular na Prática Clínica (REACT) e o Registro da Prática Clínica em Síndrome Coronária Aguda (ACCEPT), na tentativa de supri-la (16–18). Apesar de salutar, esses registros por si só são insuficientes, pois apresentam tempo de seguimento limitado ou não contemplam aspectos importantes da doença. Outros pesquisadores relatam coortes com seguimentos maiores, mas em geral são estudos pequenos e/ou em situações específicas e,

portanto, pouco generalizáveis (19–22). A nível internacional, os grandes registros de doença coronária - como o *REduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH) e o *Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients with Stable Coronary Artery Disease* (CLARIFY) - contam com menos de 1% de brasileiros, e portanto não representam adequadamente a nossa população (23,24).

1.3 A CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

DAC é uma doença crônica com períodos de estabilidade pontuados por eventos trombóticos na forma de infarto agudo do miocárdio (25). O tratamento é amplamente baseado em terapia medicamentosa visando antiagregação plaquetária, redução de colesterol, alívio sintomático e controle de outros fatores de risco cardiovascular (25). Certos pacientes se beneficiam também da revascularização miocárdica cirúrgica, que consiste essencialmente em confeccionar enxertos venosos e/ou arteriais, de forma permitir um maior fluxo sanguíneo a regiões cuja irrigação nativa está comprometida. Na fase crônica ela é habitualmente indicada em pacientes com disfunção ventricular esquerda, naqueles com lesão aterosclerótica importante em tronco de coronária esquerda e naqueles com extenso acometimento coronariano. É também um procedimento muito eficaz no alívio sintomático em casos de angina refratária ao tratamento clínico (2,3). Comparado à angioplastia coronariana, é a modalidade de revascularização de escolha em pacientes com diabetes melito e naqueles com alta complexidade anatômica das lesões ateroscleróticas (2).

A mortalidade cirúrgica é bem descrita. No Instituto do Coração do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor), um levantamento de mais 100.000 cirurgias entre 1984 a 2019 mostrou mortalidade entre 3% e 6% (26). Dados do DATASUS mostram uma variação entre 5,4% e 7,6% no país entre 1995 e 2015. Existem marcantes variações regionais, com taxas de 15-22% na região norte e 5-7% nas regiões sul e sudeste (5). Maior mortalidade foi constatada entre mulheres e em hospitais com menor volume cirúrgico (4). O DATASUS, todavia, é limitado pela falta de dados clínicos como risco cirúrgico, função renal e função ventricular e pela falta de dados a longo prazo.

O seguimento tardio no contexto da cirurgia cardíaca é de especial interesse, pois é o momento em que o paciente poderá usufruir do benefício de redução de mortalidade, obtido

às custas do risco cirúrgico inicial. Aproximadamente em 1-2 anos após a cirurgia é o momento em que a curva de mortalidade do tratamento conservador ultrapassa, em certos grupos, a curva de mortalidade do tratamento cirúrgico, e este benefício torna-se aparente (Figura 3)(3).

Figura 3 - Benefício da cirurgia em relação ao tratamento clínico

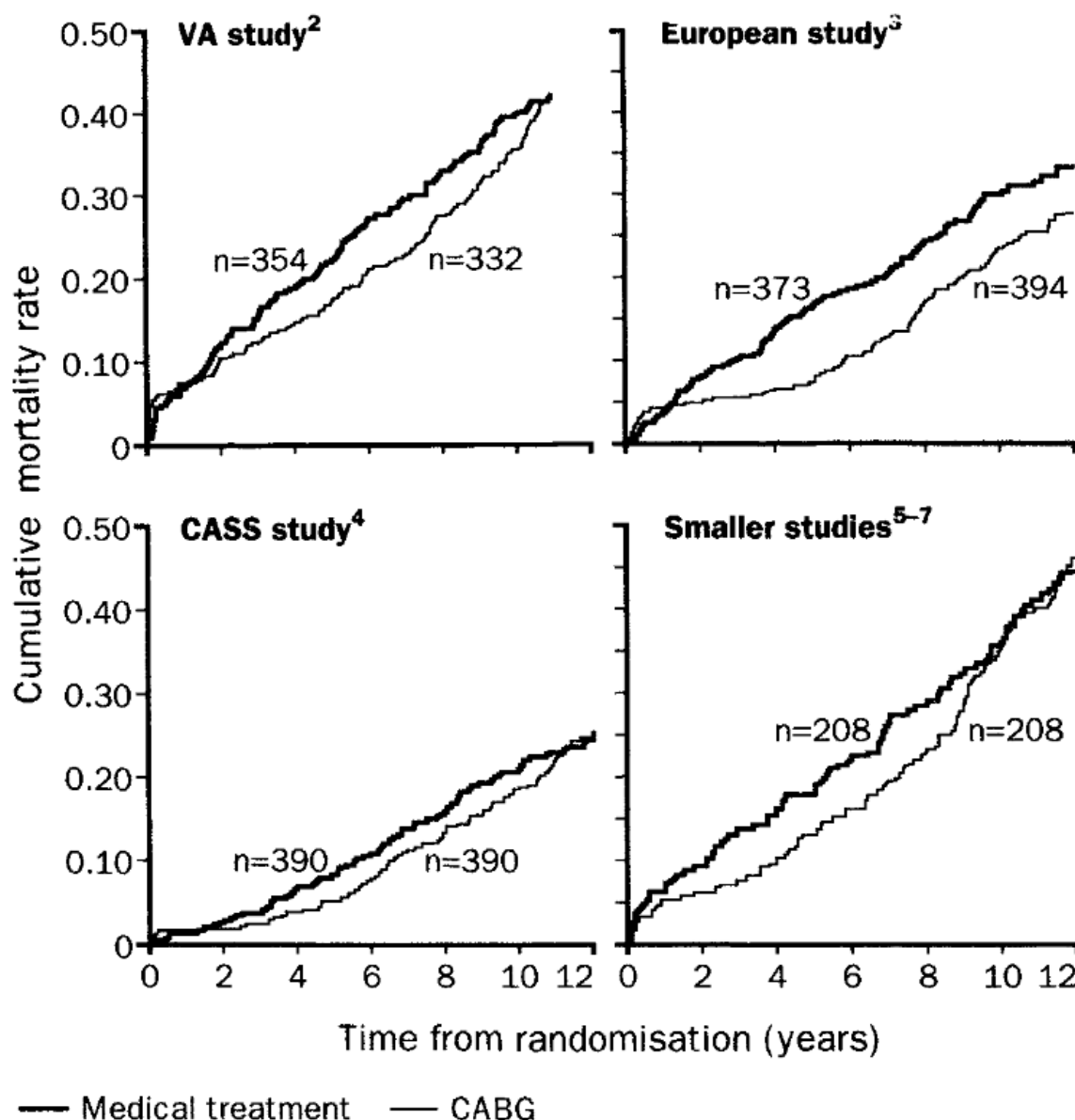


Figura retirada de uma metanálise de ensaios clínicos randomizados. Percebe-se que no primeiro ano, a mortalidade cumulativa de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização (CABG) tende a ser maior que o grupo conservador (*medical treatment*), mas após esse período existe uma inversão dessa tendência, favorecendo o grupo cirúrgico. Fonte: Yusuf et al (1994).

Assim, considerando a necessidade de dados nacionais, o importante papel da cirurgia de revascularização miocárdica no tratamento de doença arterial coronária e o enorme impacto desta doença tanto para o paciente quanto para a sociedade, justifica-se um estudo mais aprofundado do prognóstico tardio destes pacientes.

2 OBJETIVOS

É o objetivo principal desta tese estimar a mortalidade geral e específica em 5 anos de pacientes brasileiros portadores de DAC submetidos a cirurgia de revascularização em centro terciário.

Secundariamente, objetiva-se identificar os principais fatores associados a mortalidades geral e específica nesta população.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de parecer 4.513.250. Termos de consentimento individuais para uso dos dados foram dispensados pelo comitê de ética. O relatório segue as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), conforme lista de controle disponível no Anexo A (27).

3.1 PACIENTES E LOCAL DO ESTUDO

Este é um estudo de coorte retrospectivo com dados secundários de uma base administrativa. Foram identificados pacientes que realizaram cirurgia de revascularização miocárdica e sobreviveram à hospitalização-índice no InCor, entre 2007 e 2018. Estes pacientes representam uma amostra de conveniência, de fácil identificação e cujo diagnóstico de DAC é indubitável. Caso mais de uma cirurgia tenha sido realizada em um mesmo paciente no período, foi considerada somente a primeira. Excluíram-se os pacientes não-residentes no Estado de São Paulo, menores de 18 anos, aqueles que foram submetidos a procedimentos combinados em valva aórtica, valva mitral ou em artéria aorta, e aqueles que faleceram na hospitalização inicial.

3.2 FONTE DE DADOS E DEFINIÇÕES UTILIZADAS

Dados clínicos foram coletados do sistema de prontuário eletrônico. Inclusos nessas informações eram dados de demografia, de exames laboratoriais e ecocardiográficos, de prescrição e da cirurgia, bem como dados referentes à hospitalização em si, como urgência e tempo de hospitalização. Ainda do prontuário eletrônico foi coletada a data do último contato do paciente com o hospital após a alta. Esse contato, que poderia ser a realização de uma consulta ambulatorial ou realização de exames, por exemplo, foi usado como método para censurar o seguimento dos pacientes.

Os dados de mortalidade foram provenientes de certidões de óbito, por meio da vinculação com o banco de dados do Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), conforme descrito na próxima sessão.

Taxa de filtração glomerular (eTFG) foi estimada segundo a fórmula de creatinina de 2021 do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (28). Doença renal crônica foi definida como eTFG menor ou igual a 60 mL/min/1,73 m². DM foi definida como uso de antidiabéticos e/ou insulina de longa duração, hemoglobina glicada > 6,5% ou glicose > 126 mg/dL. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), bloqueadores de canais de cálcio, clonidina ou diuréticos.

Foram usadas as prescrições do dia da alta hospitalar ou do dia anterior para obtenção dos dados de prescrição de medicamentos. A prescrição de ao menos 40 mg de atorvastatina ou 20 mg de rosuvastatina foi considerada como alta potência. O uso de ácido acetilsalicílico (AAS), inibidor da P2Y12 ou anticoagulante oral (varfarina ou não) foi considerado como “qualquer antitrombótico”. A categoria “outros antianginosos” abrangeu ivabradina, trimetazidina e nitrato, enquanto que “outros hipolipemiantes”, ezetimiba, fibrato e ácido nicotínico.

Classificou-se as revascularizações conforme o tipo de enxerto (totalmente arteriais, totalmente venosas, ou mistas) e conforme o número de territórios enxertados (1 a 3, considerando territórios de artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita). Os enxertos de artérias radiais, gastroepiplóicas e epigástricas foram condensados na variável “outros enxertos arteriais”. Enxertos para artérias descendente anterior, diagonais e diagonalis foram consideradas como enxertos para território da artéria descendente anterior. Da mesma forma, enxertos para artérias coronária direita, descendente posterior da coronária direita, marginal direita e ventricular posterior direita foram considerados como enxertos para território de artéria coronária direita. Finalmente, enxertos para artérias marginais esquerdas e ventricular posterior esquerda, como para território de artéria circunflexa. O EuroSCORE II foi utilizado para estimativa do risco cirúrgico, todavia, ele só estava disponível a partir de 2015. Ainda em relação ao procedimento-índice, foram coletados dados a respeito do uso de circulação extracorpórea durante a cirurgia, dias de hospitalização pré- e pós-operatórios, e caráter (urgência ou eletivo) da hospitalização.

Os dados ecocardiográficos foram coletados diretamente do sistema de prontuário eletrônico, quando disponíveis. Alguns exames apresentavam estimativas de fração de ejeção por mais de um método; nesses casos, foi dada preferência pelo método de Simpson. Os exames laboratoriais, de forma semelhante, também foram retirados diretamente do sistema de prontuário eletrônico. Foram considerados os exames mais recentes, até a data da alta hospitalar.

3.3 VINCULAÇÃO COM A BASE DE DADOS SEADE

O SEADE é uma fundação vinculada à Secretaria de Governo do Estado de São Paulo, e possui como finalidade, entre outras, “coletar, organizar, analisar e divulgar informações técnicas e dados estatísticos” (29). Ela recebe periodicamente dos cartórios todos os dados referentes às declarações de óbito no estado. Esses dados são limpos e processados, de forma a obter informações confiáveis como data e causa do óbito.

A vinculação das bases de dados de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização (proveniente do InCor) com a base de dados de mortalidade do SEADE foi realizada por etapas:

- a) identificação de variáveis a serem usadas como identificadores: nomes do paciente, da mãe e do pai, data de nascimento, e números de documentos (Cadastro Pessoa Física e Registro Geral);
- b) padronização dessas variáveis de forma a permitir uma comparação mais acurada entre as bases. O processo consiste de:
 - para nomes: supressão de letras duplicadas, de preposições, de caracteres diferentes de A-Z, de espaços em branco e de qualificações presentes (exemplos: “brasileiro”, “falecido”); conversão de caracteres para maiúsculo; e substituição de letras (y por i, w por v, th por t, oct por ot, dentre outros);
 - para data de nascimento: conversão para o formato ddmmaaaa, sendo dd = dia (2 dígitos), mm = mês (2 dígitos), e aaaa = ano (4 dígitos);
 - números de documentos: supressão de caracteres não-numéricos e de espaços em branco;
- c) criação variáveis derivadas, como por exemplo iniciais, primeiro ou segundo nome, com o intuito de sensibilizar o processo de vinculação;

d) por fim, a comparação entre a base de dados clínicos do InCor com a base de declarações de óbito do SEADE e formação pares (um registro da base InCor pareado a um registro da base SEADE) conforme critérios descritos no Anexo B:

- comparação por igualdade: a(s) variável(is) selecionada(s) deveria(m) apresentar valor idêntico nas duas bases. Por exemplo, mesmo nome e número de Registro Geral;
- comparação por semelhança: o(s) valor(es) da(s) variável(is) selecionada(s) deveria(m) ter mais 80% de semelhança entre as duas bases. Nesses casos, o autor e uma colaboradora necessitaram validar independentemente cada par. Divergências foram resolvidas por consenso.

3.4 DESFECHOS E SEGUIMENTO

O seguimento iniciou-se a partir da data de alta hospitalar e terminou com a data de óbito registrada da certidão de óbito. Presumiu-se que pacientes sem declaração de óbito estavam vivos, e, portanto, tiveram seu seguimento censurado na data do último contato com o InCor ou em 31 de dezembro de 2018.

O desfecho principal do estudo foi incidência de mortalidade geral em 5 anos. As causas de óbito foram categorizadas conforme os códigos da Classificação Internacional de Doenças assinalados na declaração de óbito. Óbitos cuja causa foi classificada no capítulo I – Doenças do Sistema Circulatório foram considerados cardiovasculares. De forma similar, óbitos cuja causa-base pertencesse ao capítulo C – Neoplasias foram considerados neoplásicos, e causas do capítulo J - Doenças do aparelho respiratório, como respiratório. Demais causas foram agrupadas como “outras”.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram descritas como N e porcentagem ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). As variáveis contínuas foram avaliadas quanto a normalidade pelos métodos gráfico e de Kolmogorov-Smirnov. Por se tratar de um coorte retrospectivo, não foram realizados cálculos

de tamanho de amostral; no lugar, buscou-se incluir todo paciente elegível. Segundo o serviço de Gerenciamento Operacional dos Programas de Assistência do InCor - órgão institucional responsável por, dentre outras atribuições, coletar e consolidar dados a respeito do número de cirurgias e da mortalidade cirúrgica, foram realizadas em torno de 580 cirurgias de revascularização por ano de 2013 a 2023 (informação pessoal) ².

As estimativas de mortalidade geral foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier. Estimativas de mortalidade específica foram realizadas pelo método de incidência cumulativa.

Para a avaliação de fatores associados a mortalidade geral foi computado um modelo de regressão de Riscos Proporcionais de Cox. Inicialmente, todas as variáveis disponíveis foram consideradas para inclusão no modelo. As variáveis referentes a prescrição de medicamentos foram incluídas no modelo, porém, para evitar viés de seleção, não foram consideradas como possíveis fatores de risco. Em seguida, exclui-se as variáveis consideradas como redundantes ou altamente correlacionadas, com base no conhecimento do assunto (por exemplo, colesterol total e LDL-colesterol, ou creatinina sérica e taxa de filtração glomerular). Exclui-se também aquelas variáveis categóricas muito (in)freqüentes (< 5% ou > 95%), como por exemplo uso de AAS ou enxerto para território de artéria descendente anterior), por motivos estatísticos de poder de amostra. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto a não-linearidade com o desfecho através de residuais de *Martingale* e análise gráfica dos modelos preliminares. As variáveis que foram consideradas não-lineares foram modeladas através do método de *splines* cúbicos restritos (3 nós). Para tanto, seguiu-se os passos:

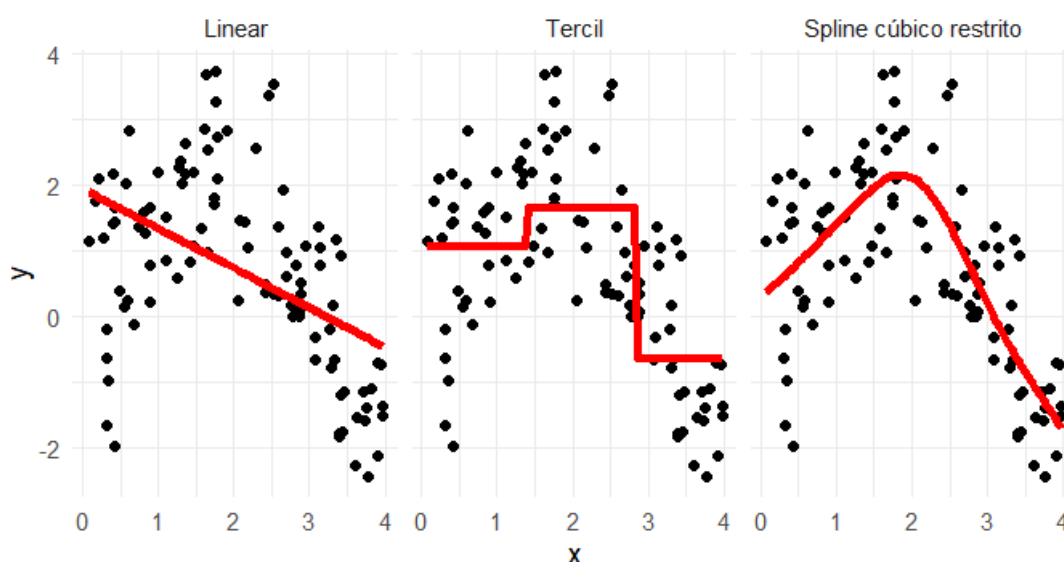
- a) dividiu-se a variável preditora em trechos, cujos limites são chamados de nós. Nesse caso, os nós foram baseados no 10º, 50º, e 90º percentis;
- b) nos trechos entre o 10º e o 50º, e entre o 50º e o 90º percentis foram estimados um polinômio de 3º grau;
- c) nos trechos até o 10º e após o 90º percentil (as caudas) foram estimados um polinômio de 1º grau (diz-se que restringiu o grau do polinômio, logo o nome de *splines* cúbicos restritos);

² Barbosa M. Resultados da CRM do InCor. Mensagem eletrônica recebida por edumartelli@gmail.com em 05 de julho de 2024.

- d) esses polinômios foram estimados de forma a serem contínuos com os polinômios adjacentes. O resultado é uma função contínua, capaz de se adequar a uma relação não-linear entre as variáveis dependente e independente (Figura 4)(30).

Duas variáveis, taxa de filtração glomerular e dias de hospitalização pós-operatório, foram consideradas não-lineares e modeladas dessa forma; as demais foram consideradas lineares. Para essas duas variáveis, relata-se o risco relativo entre o 3º e o 1º quartil. O pressuposto de riscos proporcionais foi avaliado pelos residuais de Schoenfeld. Foi utilizada a mesma modelagem de dados para os modelos de riscos proporcionais de mortalidade cardiovascular e não-cardiovascular.

Figura 4 – Exemplos de modelos de regressão em casos de não-linearidade entre variáveis predictoras e preditas



A linha vermelha representa a função de regressão, e os pontos pretos representam dados hipotéticos. Modelos lineares, como no primeiro quadro, podem não representar adequadamente os dados subjacentes (no exemplo, o aumento de Y entre $0 < X < 2$ não foi modelado). A categorização da variável predictor, como no modelo por tercil, é uma maneira de acomodar não-linearidade, porém com desvantagens de presumir homogeneidade dentro de uma mesma categoria e de incluir “degraus” artificiais. A modelagem com *splines* cúbicos restritos evita essas desvantagens, porém a interpretação é mais complexa. Fonte: o autor.

Todas as análises foram realizadas no R versão 4.3.2 (Vienna, Austria)(31). Todas as análises foram exploratórias e não foram feitos ajustes para testes múltiplos. Foi escolhido alfa de 5%,

e as análises são relatadas em termos de valor de P, risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%).

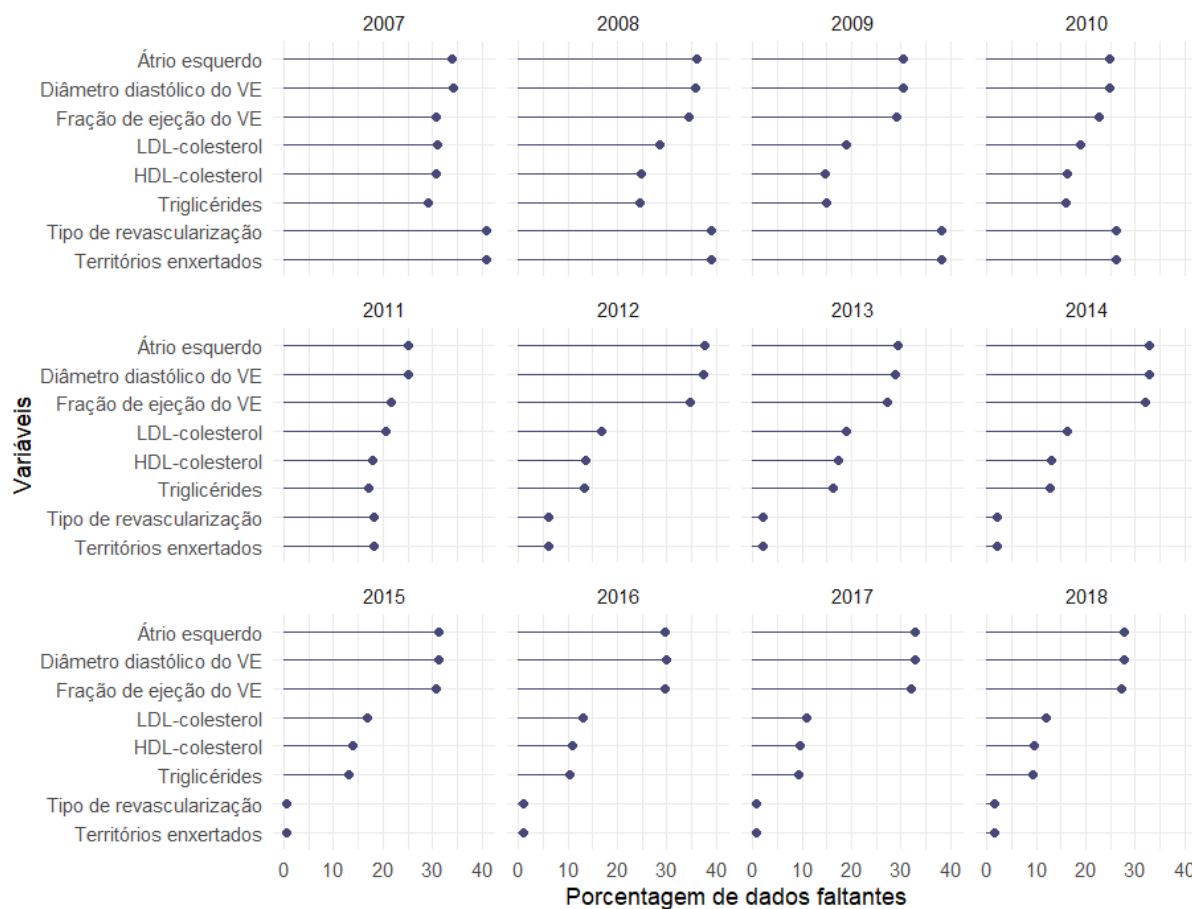
3.5.1 TRATAMENTO DOS DADOS FALTANTES

Para as estimativas de mortalidade foram utilizados somente os casos completos.

Para a análise de fatores associados a mortalidade foi usado o método de imputação múltipla. Para tanto, pressupôs-se que os dados faltavam de modo aleatório (*missing at random*)³. Isso significa dizer que, contingente a uma outra variável, o dado falta de modo aleatório (30,32). Por exemplo, dentro de um mesmo ano, a falta de dados laboratoriais acontece aleatoriamente (Figura 5). Na prática, contingencia-se a falta do dado a um grupo de variáveis, não somente a uma única. Nesses casos a imputação múltipla pode ser usada para reduzir vieses.

³ Além deste, os outros dois são possíveis: o de que o dado falte de modo completamente aleatório, isto é, não contingenciado a outras variáveis (*missing completely at random*), e o de que a falta de dados esteja relacionada a variáveis não mensuradas. O primeiro é um pressuposto muito mais rigoroso do que o utilizado. O segundo implica em falta informativa, também chamado de não-ignorável ou *missing not at random*.

Figura 5 - Relação entre porcentagem de dados faltantes de variáveis selecionadas e ano da cirurgia



Selecionadas aqui as variáveis com > 10% de dados faltantes. Percebe-se relação principalmente das variáveis laboratoriais e cirúrgicas com o ano da cirurgia. Fonte: o autor.

Na imputação múltipla de dados, um algoritmo é utilizado para preencher o dado faltante da variável-alvo por uma estimativa baseada nas demais covariáveis. O processo inteiro é repetido então m vezes, de forma que ao final existam m conjuntos de dados completos. Habitualmente $m = 5$, porém devido à alta porcentagem de falta de algumas variáveis, foi escolhido $m = 50$, conforme recomendado por autores da área (30). Em cada um desses 50 conjuntos foi computado o modelo de Cox de interesse, gerando, pois, 50 estimativas de risco de relativo para cada variável do modelo. Finalmente, essas estimativas foram consolidadas estatisticamente em um único número. Esse processo de consolidação estima também valores de P e intervalos de confiança, com o cuidado de refletir as incertezas advindas da imputação.

O algoritmo utilizado para a imputação foi o de *predictive mean matching* com reamostragem com reposição (*bootstrapping with replacement*) (Figura 6):

- para cada variável com dado faltante (variável-alvo) foram amostrados com reposição casos em que ela tenha sido efetivamente observada;
- com estes casos foi calculado um modelo preditivo para a variável-alvo;
- esse modelo foi aplicado nos dados originais;
- para cada caso com dado faltante (caso-receptor), um caso com o dado observado foi pareado (caso-doador). O pareamento foi realizado probabilisticamente, ponderado pelo resultado do modelo preditivo aplicado no passo anterior;
- foi imputado ao caso-receptor o valor do caso-doador;
- o processo todo foi repetido $m = 50$ vezes para cada variável-alvo, gerando 50 bases de dados.

Em cada imputação produzida pelo algoritmo foi aplicado o modelo de Cox de interesse, e os resultados foram agrupados segundo os métodos de Rubin em uma única estimativa (32). O algoritmo foi implementado pela função *aregImpute* do pacote *Hmisc*, versão 5.1-1 (30,33).

Figura 6 – Exemplo de *predictive mean matching* com reamostragem com reposição

A					B				
	X	Y	Z			X	Y	Z	
Caso 1	10	5	Eletiva		Caso 1	10	5	Eletiva	
Caso 2	30	10	Emergência		Caso 1	10	5	Eletiva	
Caso 3	20	7	Emergência		Caso 2	30	10	Emergência	
Caso 4	????	8	Eletiva						

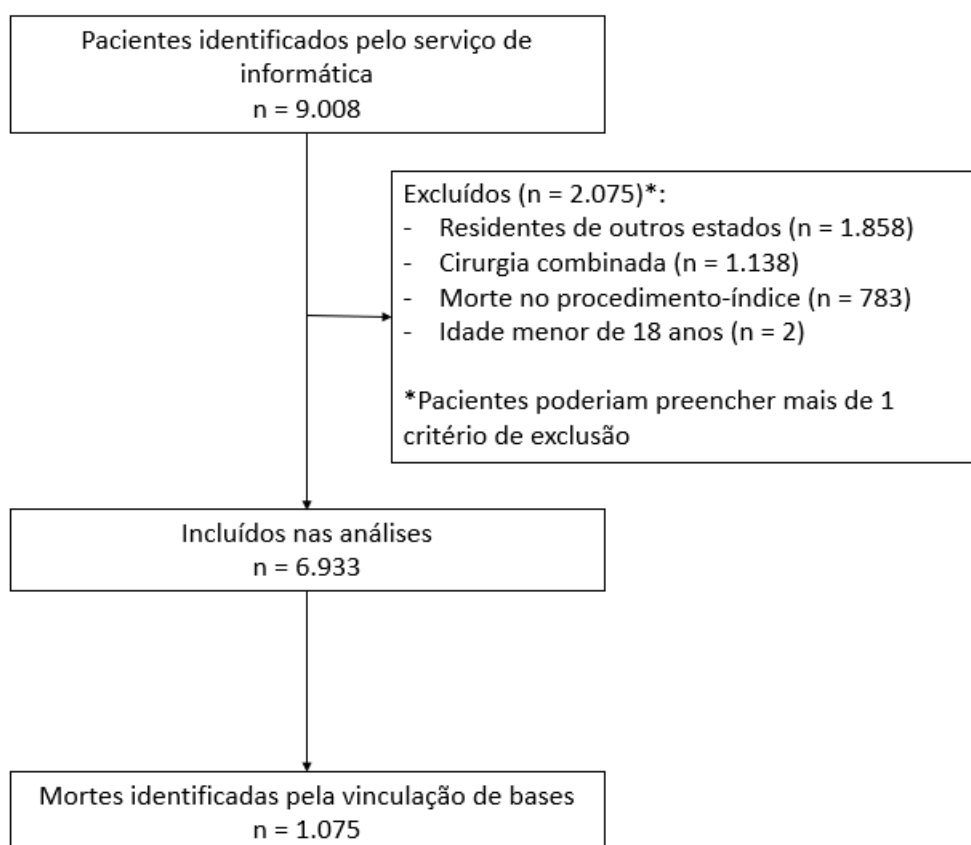
C					D					
	X	Y	Z	Predito		X	Y	Z	Predito	Peso
Caso 1	10	5	Eletiva	12	Caso 1	10	5	Eletiva	12	0.09
Caso 2	30	10	Emergência	27	Caso 2	30	10	Emergência	27	0.25
Caso 3	20	7	Emergência	18	Caso 3	20	7	Emergência	18	0.20
Caso 4	????	8	Eletiva	23	Caso 4	30	8	Eletiva	23	0

A) Neste exemplo, a variável-alvo é **X**, e o caso-receptor é o 4. B) Casos com a variável **X** observada (ou seja, não estava faltando nos dados originais) foram amostrados com reposição. C) Com base nos dados do quadro B, um modelo preditivo foi computado. Esse modelo foi aplicado nos dados originais e o resultado é a variável **Predito**. D) Um dos casos com **X** observado “doará” o valor para o caso 4. Esse “caso-doador” é escolhido probabilisticamente, ponderado (variável **Peso**) pela distância entre os valores de **Predito**. Nesse exemplo, O caso 2 apresentava a menor distância do seu **Predito** para o **Predito** do caso 4 ($27 - 23 = 4$), e seu **X** = 30 foi “doador” para o caso 4. O processo é repetido para cada variável $m = 50$ vezes. Fonte: o autor.

4 RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 9.008 pacientes entre 2007 e 2018 que foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (Figura 7). Em caso de duas ou mais cirurgias para um mesmo paciente, somente a mais antiga foi considerada. Destes, foram excluídos 2.075 pacientes pois não eram residentes no estado de São Paulo ($n = 1.858$), apresentavam idade inferior a 18 anos ($n = 2$), foram submetidos a procedimento concomitante em valva aórtica, valva mitral ou artéria aorta ($n = 1.138$), e/ou falecerem ainda na hospitalização do procedimento-índice ($n = 783$). Pacientes poderiam apresentar mais de um critério de exclusão. Ao total, foram incluídos 6.933 pacientes nas análises.

Figura 7 - Fluxograma do estudo



Fonte: o autor.

A amostra consistiu em 4.854 (72%) homens, com mediana de 63 anos (IIQ 57 – 70, Tabela 1). Doença renal crônica estava presente em 1.918 (29%) e hipertensão arterial em 4.742 (69%).

Diabetes melito insulino-dependente estava presente em 1.440 (21%) e não-insulino-dependente em 1.544 (22%); os demais 3.949 (57%) não apresentavam diabetes. O colesterol total mediano (IIQ) foi de 164 mg/dL (137 - 197), o LDL-colesterol 95 mg/dL (73 - 124) e o HDL-colesterol 37 mg/dL (31 - 44). A fração de ejeção ventricular esquerda mediana foi de 60% (IIQ 51 - 65).

Tabela 1 - Dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos

	Toda amostra (N = 6.933)	Óbito no seguimento		Dados faltantes
		Não (N = 5.858)	Sim (N = 1.075)	
Homem	4.854 (72%)	4.142 (73%)	712 (69%)	237 (3,4%)
Idade, anos	63 (57 - 70)	63 (56 - 69)	67 (59 - 73)	0 (0%)
Índice de massa corporal, kg/m ²	26 (24 - 29)	26 (24 - 29)	26 (23 - 29)	2.866 (41%)
Doença renal crônica	1.918 (29%)	1.465 (26%)	453 (44%)	237 (3,4%)
Diabetes melito				0 (0%)
Insulino-dependente	1.440 (21%)	1.149 (20%)	291 (27%)	
Não insulino-dependente	1.544 (22%)	1.310 (22%)	234 (22%)	
Sem DM	3.949 (57%)	3.399 (58%)	550 (51%)	
Hipertensão arterial	4.742 (69%)	3.912 (67%)	830 (78%)	24 (0,3%)
Colesterol total	164 (137 - 197)	164 (137 - 197)	164 (136 - 196)	1.107 (16%)
LDL-colesterol, mg/dL	95 (73 - 124)	95 (72 - 124)	97 (75 - 125)	1.318 (19%)
HDL-colesterol, mg/dL	37 (31 - 44)	37 (31 - 44)	36 (31 - 44)	1.138 (16%)
Triglicérides, mg/dL	131 (94 - 185)	132 (95 - 186)	128 (91 - 182)	1.107 (16%)
Creatinina, mg/dL	1,07 (0,91 - 1,29)	1,06 (0,91 - 1,26)	1,17 (0,94 - 1,49)	0 (0%)
eTFG, mL/min/1,73 m ²	73 (57 - 88)	74 (59 - 90)	64 (46 - 83)	237 (3,4%)
Fração de ejeção do VE, %	60 (51 - 65)	61 (53 - 65)	57 (42 - 63)	2.046 (30%)
Átrio esquerdo, mm	39 (36 - 43)	39 (36 - 42)	41 (38 - 44)	2.161 (31%)
Diâmetro diastólico do VE, mm	50 (46 - 54)	50 (46 - 53)	51 (47 - 56)	2.155 (31%)
Diâmetro sistólico do VE, mm	33 (30 - 38)	33 (30 - 37)	35 (30 - 42)	2.325 (34%)

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

VE: ventrículo esquerdo. eTFG: taxa de filtração glomerular estimada.

A maioria dos pacientes estava em uso de antitrombóticos (n = 6.855, 99%), mas uma minoria (n = 277, 4,0%) estava em uso de anticoagulante (Tabela 2). Estatinas estavam em uso por 6.185 (90%) pacientes, sendo que 2.560 (37%) estava em uso de estatina de alta potência e 3.625 (52%) em uso de estatina de baixa ou moderada potência. Inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina foram prescritos em 3.955 (57%), já betabloqueadores, em 5.579 (81%).

Tabela 2 – Prescrição de medicamentos na alta hospitalar

	Toda amostra (N = 6.933)	Óbito no seguimento		Dados faltantes
		Não (N = 5.858)	Sim (N = 1.075)	
Ácido acetilsalicílico	6.758 (98%)	5.723 (98%)	1.035 (97%)	24 (0,3%)
Inibidor da P2Y12	742 (11%)	687 (12%)	55 (5,2%)	24 (0,3%)
Anticoagulante oral	277 (4,0%)	207 (3,5%)	70 (6,6%)	24 (0,3%)
Qualquer antitrombótico	6.855 (99%)	5.804 (99%)	1.051 (99%)	24 (0,3%)
Estatina	6.185 (90%)	5.294 (91%)	891 (84%)	24 (0,3%)
Tipo estatina				24 (0,3%)
Alta potência	2.560 (37%)	2.350 (40%)	210 (20%)	
Baixa/moderada potência	3.625 (52%)	2.944 (50%)	681 (64%)	
Sem estatina	724 (10%)	553 (9,5%)	171 (16%)	
Outros hipolipemiantes	225 (3,3%)	192 (3,3%)	33 (3,1%)	24 (0,3%)
IECA ou BRA	3.955 (57%)	3.286 (56%)	669 (63%)	24 (0,3%)
Betabloqueador	5.579 (81%)	4.722 (81%)	857 (81%)	24 (0,3%)
Bloqueador de canal de cálcio	1.628 (24%)	1.268 (22%)	360 (34%)	24 (0,3%)
Outros antianginosos	163 (2,4%)	98 (1,7%)	65 (6,1%)	24 (0,3%)
Diuréticos tiazídicos	663 (9,6%)	520 (8,9%)	143 (13%)	24 (0,3%)
Espironolactona	494 (7,2%)	353 (6,0%)	141 (13%)	24 (0,3%)
Furosemida	2.739 (40%)	2.231 (38%)	508 (48%)	24 (0,3%)
Digoxina	51 (0,7%)	28 (0,5%)	23 (2,2%)	24 (0,3%)
Alfa agonistas	47 (0,7%)	28 (0,5%)	19 (1,8%)	24 (0,3%)
Amiodarona	841 (12%)	646 (11%)	195 (18%)	24 (0,3%)
Propafenona	8 (0,1%)	7 (0,1%)	1 (<0,1%)	24 (0,3%)
Insulina de longa duração	1.440 (21%)	1.149 (20%)	291 (27%)	24 (0,3%)
Metformina	1.673 (24%)	1.441 (25%)	232 (22%)	24 (0,3%)
Outros antidiabéticos	557 (8,1%)	490 (8,4%)	67 (6,3%)	24 (0,3%)
Levotiroxina	545 (7,9%)	463 (7,9%)	82 (7,7%)	24 (0,3%)

Valores expressos em n (%).

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

Quanto a procedimento cirúrgico, 5.463 (94%) receberam enxerto de artéria torácica interna e 5.221 (89%) enxerto de veia safena (Tabela 3). Em 680 (12%) foram utilizados enxertos de ambas as artérias torácicas internas, sendo que a maioria dos pacientes (n = 4.783, 82%) recebeu de apenas uma. Outros enxertos arteriais foram utilizados em 370 (6,3%) dos pacientes. De forma que, 621 (11%) dos pacientes foram revascularizados somente com enxertos arteriais, 4.852 (83%) receberam enxertos arteriais e venosos, e 369 (6,3%), somente enxertos venosos. Na maior parte dos pacientes, foram enxertados 2 ou 3 territórios coronarianos (n = 5.225, 89%). O território mais enxertado foi o da artéria descendente anterior (n = 5.742, 98%), seguido pelo da artéria circunflexa (n = 4.369, 75%) e por último da artéria coronária direita (n = 3.580, 61%). O risco cirúrgico mediano segundo EuroSCORE II foi de 1,14% (IIQ 0,80 – 1,79), porém esse dado só estava disponível a partir de 2015, em cerca de um quarto da amostra. A hospitalização durou, em mediana, 15 dias (IIQ 11 - 22), sendo que 3.144 (45%) delas foram em caráter de urgência.

Tabela 3 - Dados operatórios

	Toda amostra (N = 6.933)	Óbito no seguimento		Dados faltantes
		Não (N = 5.858)	Sim (N = 1.075)	
Enxerto de a. torácica interna	5.463 (94%)	4.797 (94%)	666 (88%)	1.091 (16%)
Padrão de enxerto de a. torácica interna				1.091 (16%)
Duplo	680 (12%)	643 (13%)	37 (4,9%)	
Simples	4.783 (82%)	4.154 (82%)	629 (83%)	
Sem torácica interna	379 (6,5%)	287 (5,6%)	92 (12%)	
Enxerto de v. safena	5.221 (89%)	4.531 (89%)	690 (91%)	1.091 (16%)
Outros enxertos arteriais	370 (6,3%)	341 (6,7%)	29 (3,8%)	1.091 (16%)
Padrão de revascularização				1.091 (16%)
Arterial	621 (11%)	553 (11%)	68 (9,0%)	
Mista	4.852 (83%)	4.252 (84%)	600 (79%)	
Venosa	369 (6,3%)	279 (5,5%)	90 (12%)	
EuroSCORE II*	1,14 (0,80 – 1,79)	1,13 (0,80 – 1,71)	1,98 (1,23 – 2,86)	5.301 (76%)
Número de territórios enxertados				1.091 (16%)
Um	617 (11%)	530 (10%)	87 (11%)	
Dois	2.601 (45%)	2.245 (44%)	356 (47%)	
Três	2.624 (45%)	2.309 (45%)	315 (42%)	
Enxerto para território de DA	5.742 (98%)	5.006 (98%)	736 (97%)	1.091 (16%)
Enxerto para território de CD	3.580 (61%)	3.148 (62%)	432 (57%)	1.091 (16%)
Enxerto para território de CX	4.369 (75%)	3.793 (75%)	576 (76%)	1.091 (16%)
Uso de circulação extracorpórea	5.978 (86%)	5.139 (88%)	839 (78%)	3 (<0,1%)
Hospitalização de urgência	3.144 (45%)	2.594 (44%)	550 (51%)	3 (<0,1%)
Dias totais de hospitalização	15 (11 - 22)	15 (11 - 21)	21 (14 - 31)	0 (0%)
Dias de hospitalização pré-cirurgia	5,7 (1,8 - 8,7)	5,5 (1,4 - 8,2)	7,0 (3,6 - 12,0)	56 (0,8%)
Dias de hospitalização pós-cirurgia	9 (7 - 13)	8 (7 - 12)	11 (8 - 19)	56 (0,8%)

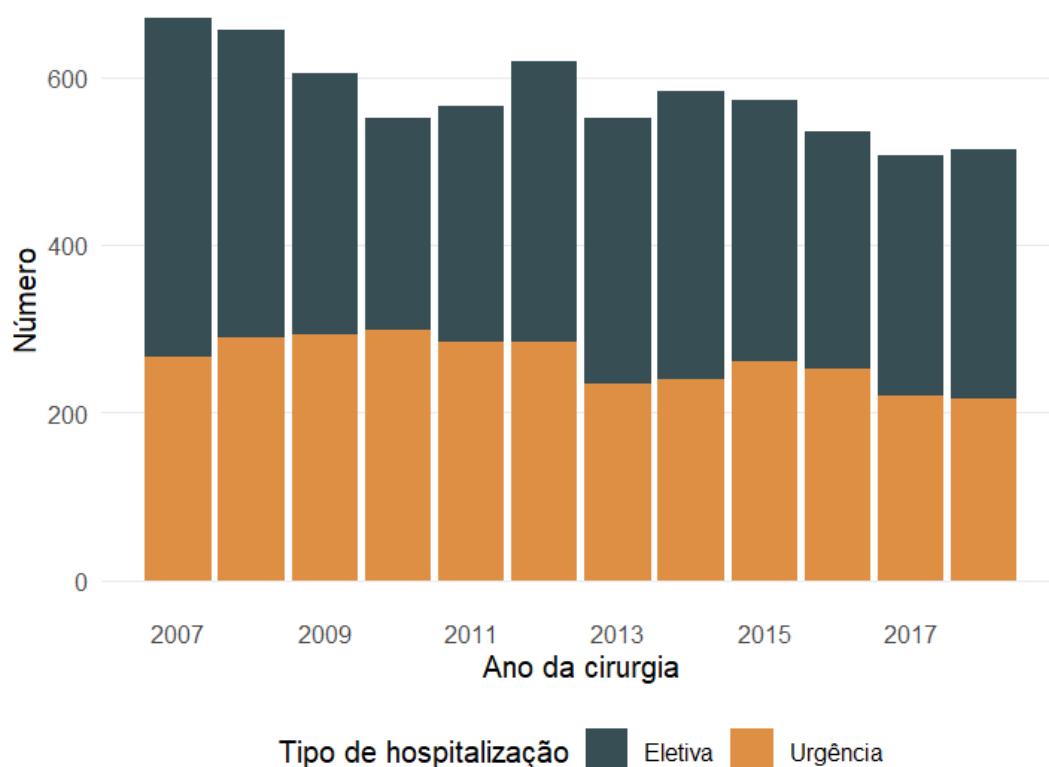
Valores expressos em mediana (intervalo interquartil), ou n (%).

DA: artéria coronária descendente anterior. CD: artéria coronária direta. CX: artéria coronária circunflexa.

* O risco cirúrgico segundo EuroSCORE II só estava disponível a partir de 2015. Foi optado por incluí-lo nesta tabela para auxiliar na caracterização da amostra, porém não foi utilizado para outras análises, tampouco durante o procedimento de imputação múltipla.

O seguimento mediano foi de 4,0 anos (IIQ 1,4 – 7,3) e o total de 31.610 anos. A distribuição de pacientes conforme ano da cirurgia é apresentado na Figura 8.

Figura 8 - Número de cirurgias conforme ano e urgência de hospitalização



Fonte: o autor.

4.1 MORTALIDADE GERAL E ESPECÍFICA

Durante o período do estudo aconteceram 1.075 óbitos (Tabela 4). As estimativas de óbito em 1, 5 e 10 anos após cirurgia foi de 2,7% (IC95% 2,3 – 3,1), 12,9% (IC95% 11,9 – 13,9) e 33,7% (IC95% 31,6 – 35,7), respectivamente.

Tabela 4 - Mortalidade geral e específica

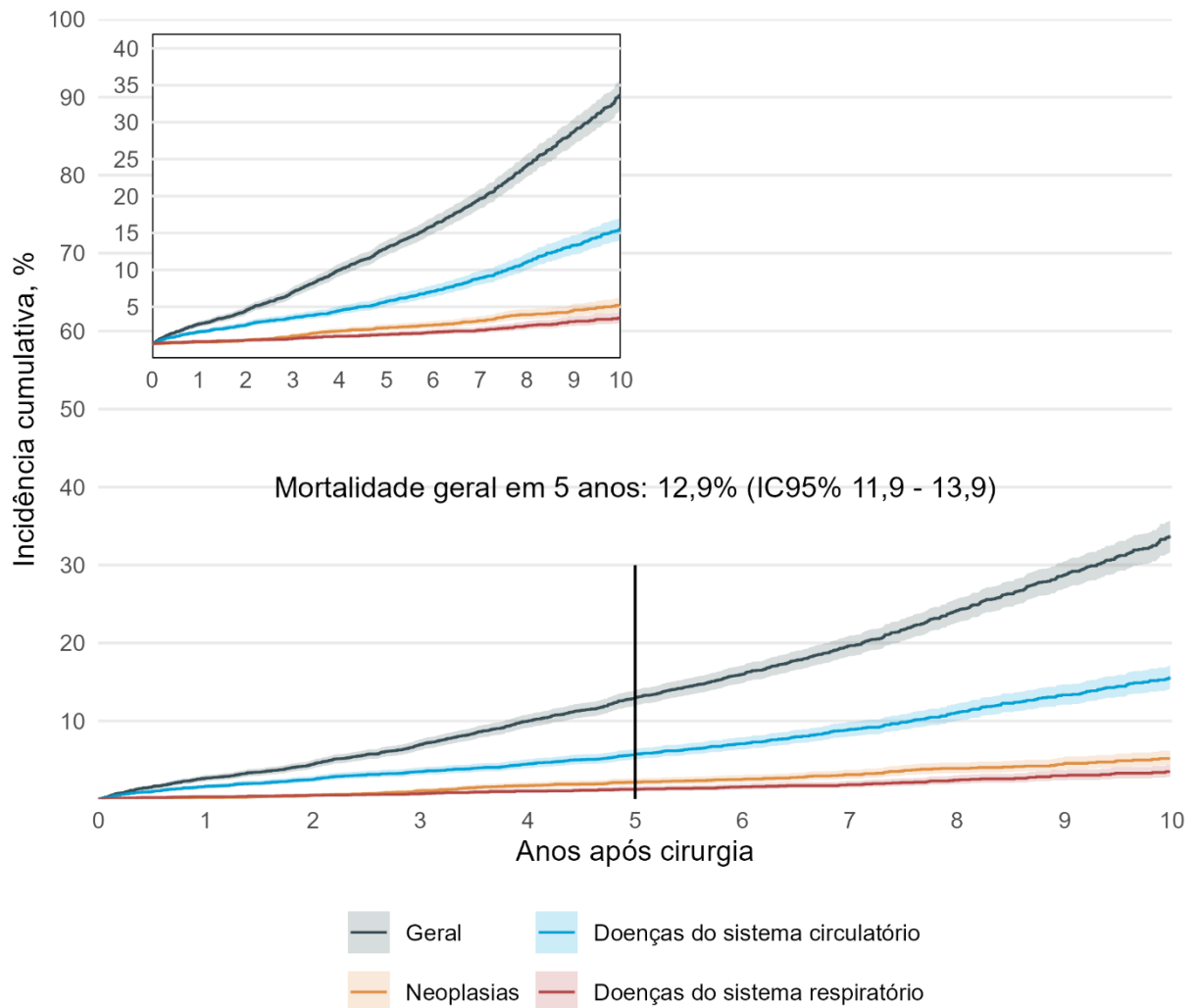
Causa de óbito	N	%	Incidência por anos de seguimento, %		
			1	5	10
Todas as causas	1.075	100	2,7 (2,3 - 3,1)	12,9 (11,9 - 13,9)	33,7 (31,6 - 35,7)
Doenças do sistema circulatório	506	47,1	1,6 (1,3 - 2,0)	5,7 (5,1 - 6,4)	15,6 (14,1 - 17,2)
Neoplasias	163	15,2	0,2 (0,11 - 0,35)	2,1 (1,7 - 2,6)	5,2 (4,3 - 6,1)
Doenças do sistema respiratório	108	10,0	0,29 (0,18 - 0,45)	1,23 (0,95 - 1,5)	3,50 (2,8 - 4,3)
Outros	298	27,7	0,57 (0,41 - 0,79)	3,85 (3,3 - 4,4)	9,4 (8,2 - 10,7)

Valores entre parênteses representam intervalo de confiança de 95%.

Nota-se a preponderância das causas cardiovasculares, que representam cerca de metade de todas as causas.

Doenças do sistema circulatório foram as principais causas de óbito (506 casos, 47,1%). Neoplasias malignas e doenças do sistema respiratório foram responsáveis por 163 (15,2%) e 108 (10,0%) dos óbitos, respectivamente. Ao todo, esses três grupos representaram 777 (72,2%) de todos os óbitos (Figura 9).

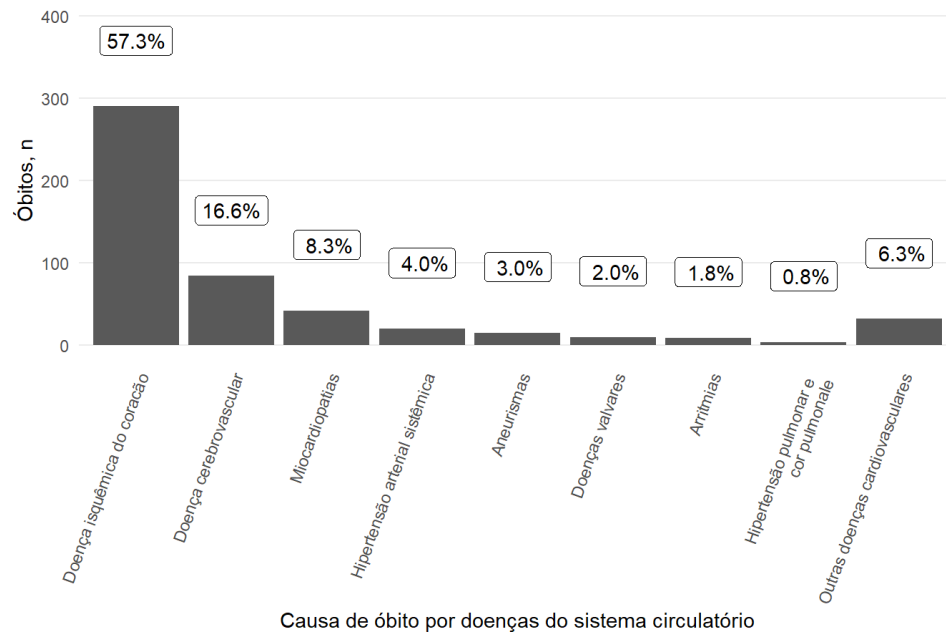
Figura 9 – Mortalidade após cirurgia de revascularização miocárdica



Fonte: o autor.

Dentre os óbitos por doenças do sistema circulatório, 290 (57,3%) deles foram atribuídas a doença isquêmica do coração e 84 (16,6%) a doença cerebrovascular (Figura 10).

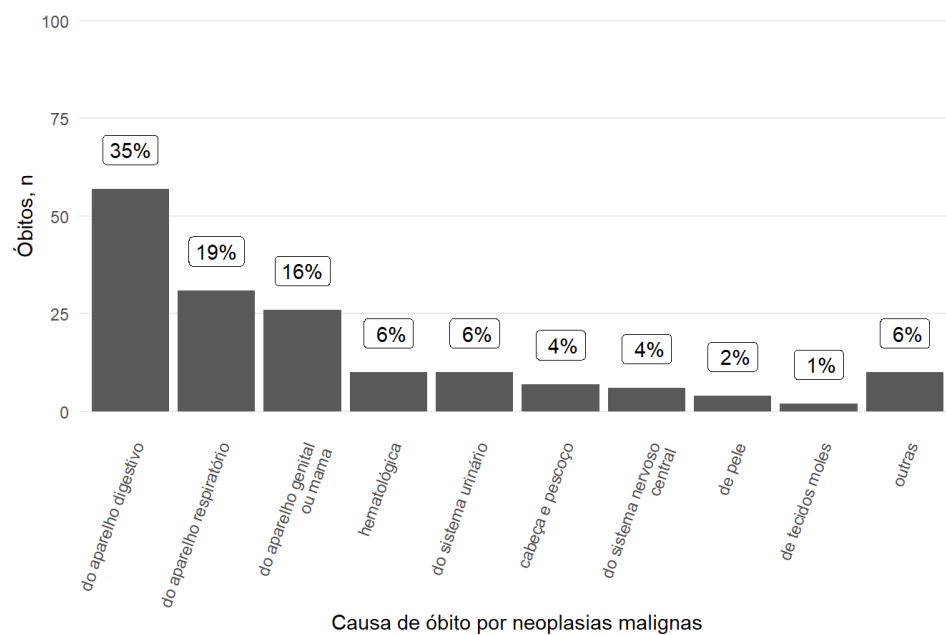
Figura 10 – Óbitos por causas cardiovasculares



Fonte: o autor.

Dentre os óbitos por neoplasias malignas, 57 (35%) foram por neoplasias do aparelho digestivo, 31 (19%) do respiratório e 26 (16%) do aparelho genital ou de mama (Figura 11).

Figura 11 - Óbitos por neoplasias malignas

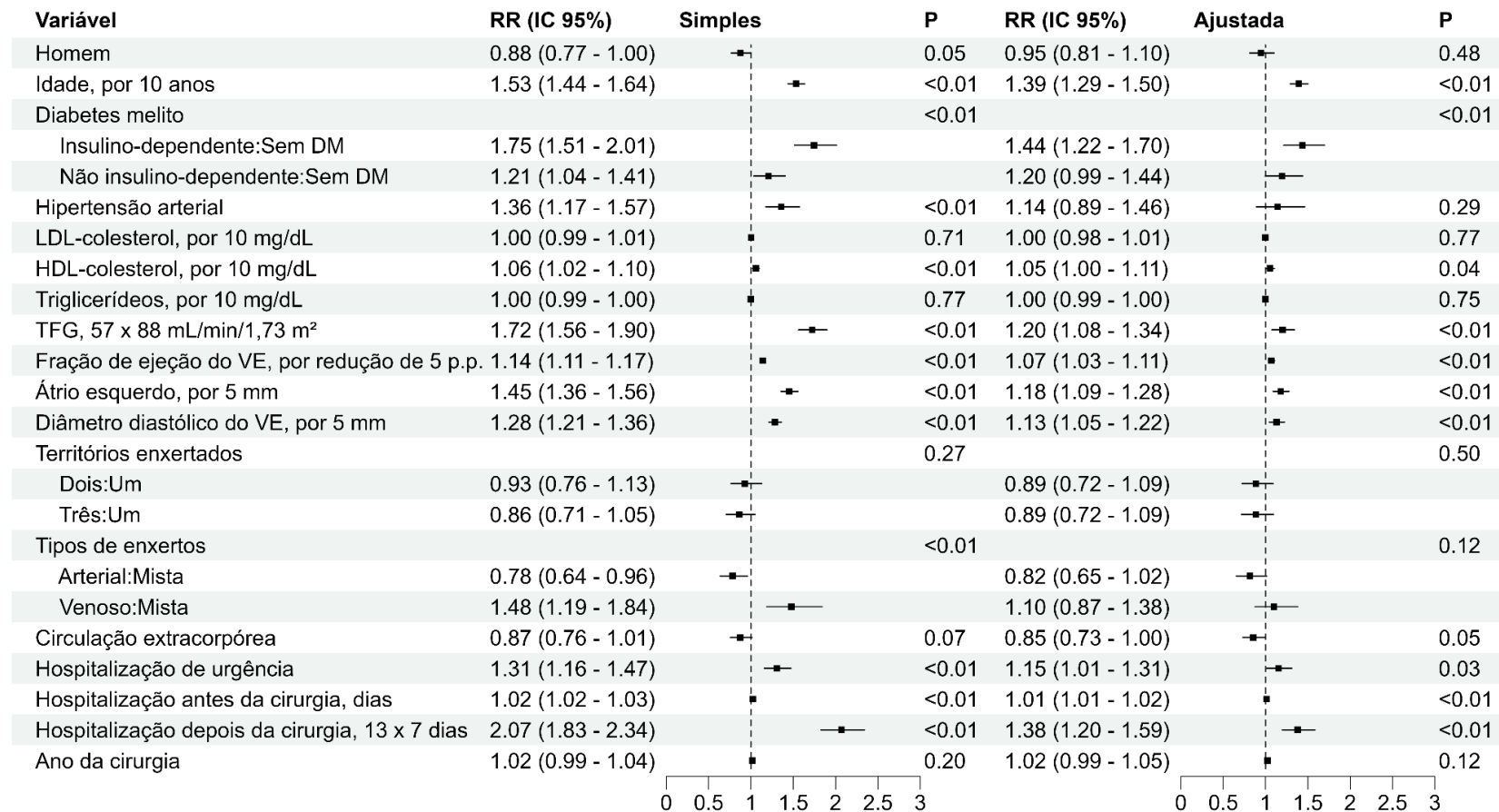


Fonte: o autor.

4.2 FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE GERAL

Foram fatores associados a mortalidade geral pela análise ajustada segundo o modelo de Cox: idade, diabetes melito, HDL-colesterol, taxa de filtração glomerular, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico ventricular esquerdo, dimensão atrial esquerda, urgência da hospitalização, dias de hospitalização pré- e pós-procedimento, uso de circulação extracorpórea (Figura 12).

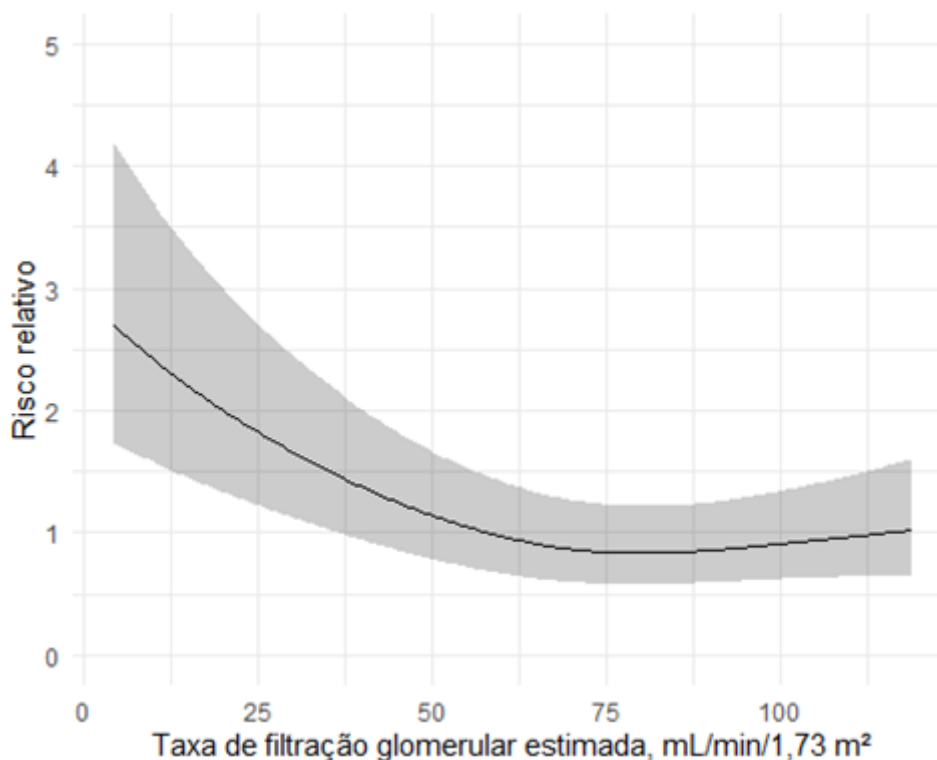
Figura 12 - Fatores associados a mortalidade geral



Fonte: o autor.

Um acréscimo de 10 anos na idade esteve associado a RR 1,39 (IC95% 1,29 - 1,50, $p < 0,01$). Diabetes melito apresentou uma relação escalonada com o risco de mortalidade: casos não insulino-dependentes apresentaram RR 1,20 (IC95% 0,99 - 1,44), já casos insulino-dependentes, 1,44 (IC95% 1,22 - 1,70). HDL-colesterol esteve associado a um RR 1,05 por 10 mg/dL (IC95% 1,00 - 1,11, $p = 0,04$). A taxa de filtração glomerular esteve associada de forma não-linear com o risco de mortalidade (Figura 13, $p < 0,01$). Em comparação aos pacientes com taxa de 88 mL/min/1,73 m², aqueles com taxa de 57 mL/min/1,73 m² apresentaram risco relativo de 1,20 (IC95% 1,08 - 1,34). Taxas menores de 60 mL/min/1,73 m² estiveram associadas a aumento importante no risco.

Figura 13 - Relação entre taxa de filtração glomerular estimada e risco de óbito geral



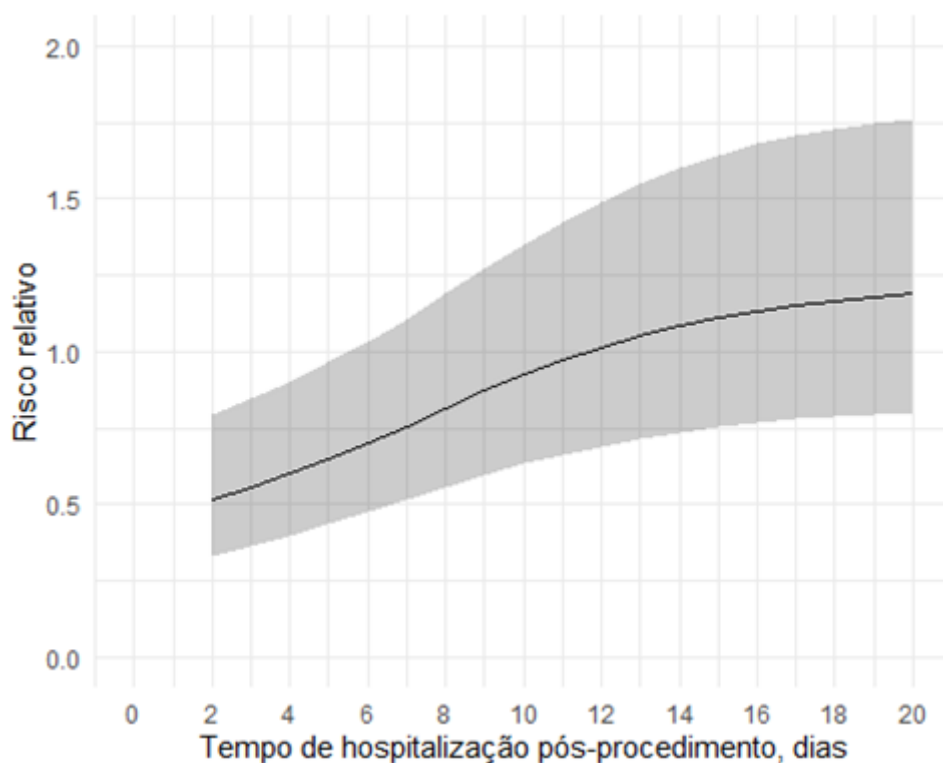
Fonte: o autor.

As variáveis ecocardiográficas fração de ejeção ventricular esquerda (RR 1,07 por redução de 5 pontos percentuais, IC95% 1,03 - 1,11, $p < 0,01$), diâmetro diastólico ventricular esquerdo (RR 1,13 por aumento de 5 mm, IC95% 1,05 - 1,22, $p < 0,01$) e dimensão atrial esquerda (RR

1,18 por 5 mm de aumento, IC95% 1,09 - 1,28, $p < 0,01$) também estiveram associadas ao desfecho.

Uso de circulação extracorpórea esteve relacionado a menor risco (RR 0,85, IC95% 0,73 – 1,00, $p = 0,05$). Hospitalização de urgência (RR 1,15, IC95% 1,01 - 1,31, $p = 0,03$), dias de hospitalização pré- (RR 1,01, IC95% 1,01 - 1,02, $p < 0,01$) e pós-procedimento ($p < 0,01$) estiveram relacionadas a risco maior. Dias de hospitalização pós-operatórios apresentou relação não-linear, com rápido aumento no risco nos primeiros dias, seguido de um *plateau* em torno do 16º dia (Figura 14). Em comparação àqueles que permaneceram internados por 7 dias pós-procedimento, aqueles que ficaram internados por 13 apresentaram RR 1,38 (IC95% 1,20 - 1,59, $p < 0,01$).

Figura 14 - Relação entre tempo de hospitalização pós-procedimento e risco de óbito geral



Fonte: o autor.

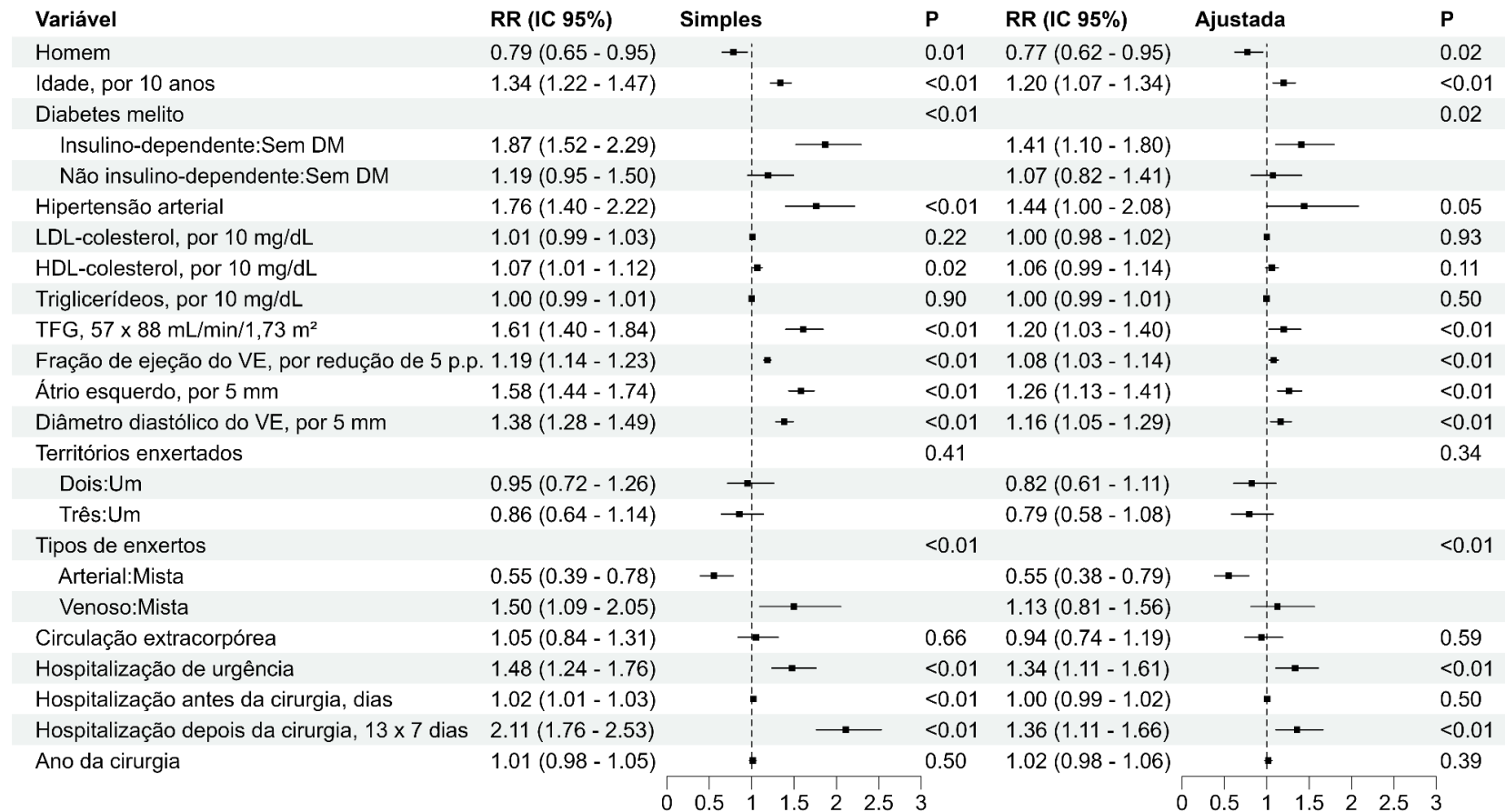
4.3 FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE ESPECÍFICA

Foram fatores associados tanto a mortalidade cardiovascular (Figura 15) quanto não-cardiovascular (Figura 16): idade, diabetes melito, taxa de filtração glomerular, fração de ejeção ventricular esquerda e dias de hospitalização pós-operatório. A direção e a magnitude das associações foram semelhantes entre os dois desfechos, exceto pela idade. Idade apresentou relação mais evidente com mortalidade não-cardiovascular (RR 1,60, IC95% 1,44 - 1,77) quando comparada a mortalidade cardiovascular (RR 1,20, IC95% 1,07 - 1,34).

Estiveram associados à mortalidade cardiovascular, mas não à mortalidade não-cardiovascular: sexo masculino (RR 0,77, IC95% 0,62 - 0,95, $p = 0,02$), hipertensão arterial (RR 1,44, IC95% 1,00 - 2,08, $p < 0,05$), dimensão atrial esquerda (RR 1,26 por 5 mm, IC95% 1,13 - 1,41, $p < 0,01$), dimensão diastólica ventricular esquerda (RR 1,16 por 5 mm, IC95% 1,05 - 1,29, $p < 0,01$), tipo de revascularização (arterial x misto: RR 0,55, IC95% 0,38 - 0,79; venoso x misto: RR 1,13, IC95% 0,81 - 1,56, $p < 0,01$) e urgência de hospitalização (RR 1,34, IC95% 1,11 - 1,61, $p < 0,01$).

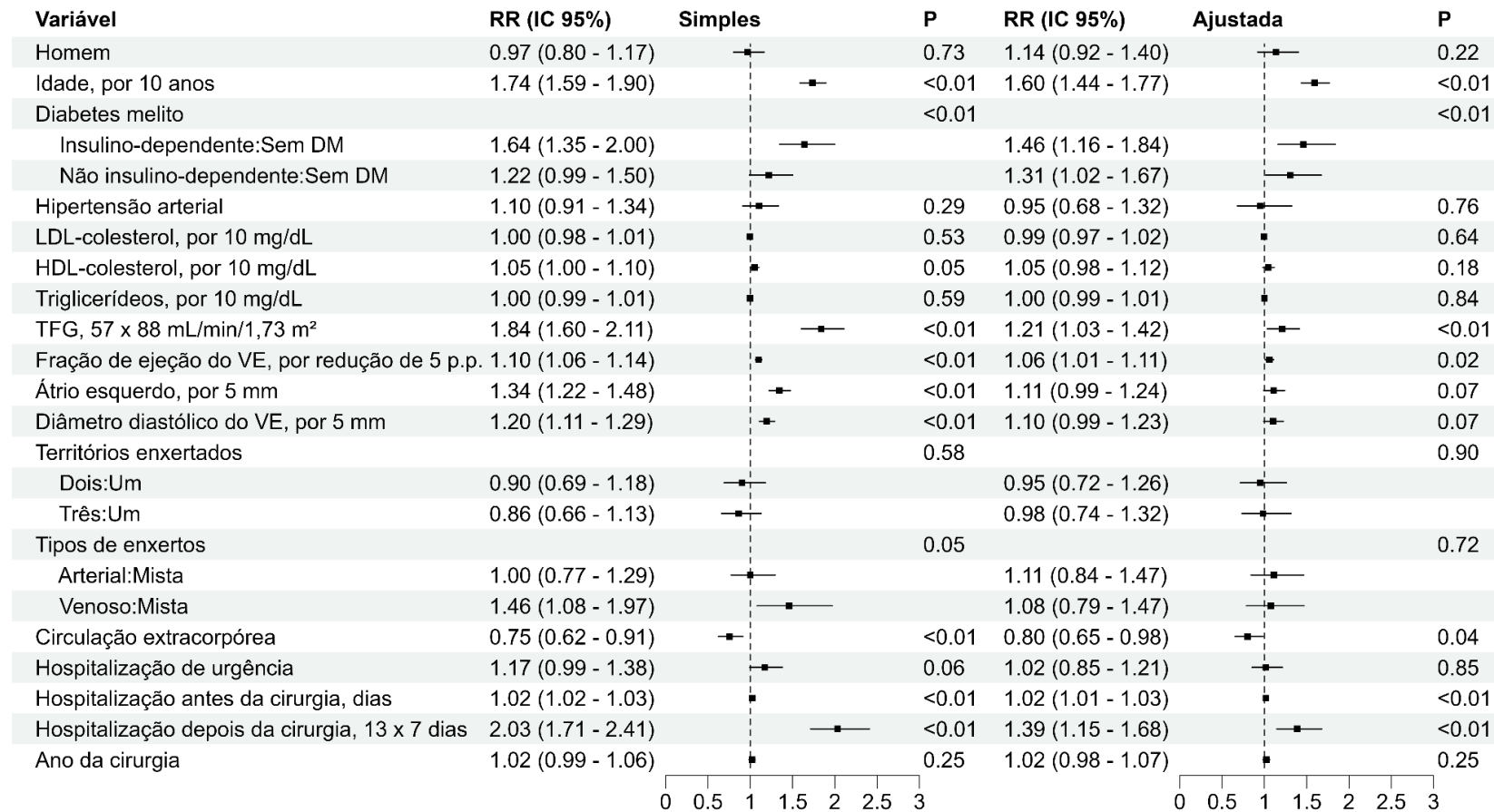
Estiveram associados somente à mortalidade não-cardiovascular o uso de circulação extracorpórea (RR 0,80, IC95% 0,65 - 0,98, $p = 0,04$) e dias de hospitalização pré-procedimento (RR 1,02, IC95% 1,01 - 1,03, $p < 0,01$).

Figura 15 - Fatores associados a mortalidade cardiovascular



Fonte: o autor.

Figura 16 - Fatores associados a mortalidade não-cardiovascular



Fonte: o autor.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, a incidência de mortalidade geral em 5 anos foi de 12,9% (IC95% 11,9 – 13,9%), e a de cardiovascular, 5,7% (IC95% 5,1 – 6,4). A segunda maior causa de mortalidade foi por neoplasias, com incidência de 2,1% (IC95% 1,7 – 2,6%). Dentre as causas cardiovasculares, doença isquêmica foi a principal, respondendo por 57,3% dos óbitos cardiovasculares. Doença cerebrovascular foi a segunda mais importante, com 16,6%.

Os principais fatores associados a mortalidade geral foram idade ($p < 0,01$), diabetes melito ($p < 0,01$), taxa de filtração glomerular reduzida ($p < 0,01$), dimensões ventricular e atrial esquerdas ($p < 0,01$ para ambas), fração de ejeção do VE ($p < 0,01$), cirurgia sem circulação extracorpórea ($p = 0,05$), urgência de hospitalização ($p = 0,03$) e tempo de hospitalização pré- e pós-cirurgia ($p < 0,01$ para ambas).

À mortalidade cardiovascular especificamente esteve associado também sexo feminino ($p = 0,03$), hipertensão arterial ($p = 0,05$) e tipo (arterial, venosa ou mista) de revascularização miocárdica ($p < 0,01$).

5.1 PERFIL DO PACIENTE SUBMETIDO A CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO NO BRASIL

Graças ao DATASUS e aos esforços de vários pesquisadores e de sociedades profissionais, existem dados nacionais sobre o perfil de paciente que é submetido à cirurgia de revascularização, bem como seus desfechos e complicações perioperatórias.

Dados do DATASUS mostram que quase 70% das cirurgias de revascularização realizadas no âmbito do SUS são em homens, e cerca 61% delas são em pacientes com menos de 64 anos (4). Em comparação, a amostra desse estudo contou com 72% de homens e 75% dos pacientes tinham idade inferior a 70 anos. O DATASUS ainda mostra que hospitais públicos apresentam um tempo médio de hospitalização de 16,5 dias, sendo a média nacional ao redor de 12 dias; a mediana, neste trabalho, foi de 15 dias (4,5).

Um dos principais registros nacionais nesta população é o BYPASS, uma iniciativa da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular de 2015, que consiste num registro voluntários de cirurgias cardiovasculares (16). Uma publicação de 2019 especificamente em pacientes

submetidos a revascularização relata o perfil de 2.292 pacientes de 17 instituições em 4 das 5 regiões geográficas brasileiras (exceto região Norte). Nestes pacientes a idade média era de 63,5 anos, sendo 29% da amostra constituída por mulheres. Diabetes (42,5%) e hipertensão (84,5%) foram altamente prevalentes. Cerca de 10% dos pacientes apresentavam fração de ejeção do VE menor que 40% e 5%, doença renal crônica. Em comparação com esta tese, a proporção de cirurgia de urgência e/ou emergência foi menor (22% x 45%), mas o uso de circulação extracorpórea (87% x 86%) e a proporções revascularizações totalmente arteriais (15,9% x 11%) foram muito parecidos. No geral, ao menos nas variáveis aferidas, os pacientes do BYPASS se assemelharam aos pacientes incluídos neste estudo.

Outro registro de destaque é o Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular (REPLICCAR), que foi obrigatório, abrangeu também cirurgias valvar e aórtica, e envolveu 11 centros em diversas cidades do estado de São Paulo entre 2013 e 2017 (15,34). Deste registro foi desenvolvido o SPScore, um escore de risco cirúrgico notável por ter sido derivado na população brasileira e por ter incluído preditores como as doenças de Chagas e reumática, que são negligenciados nos escores internacionais, mas muito prevalentes na nossa população. No REPLICCAR, a idade média foi de 60,6 anos, com 63% de homens, 10,9% de DM insulino-dependente e fração de ejeção do VE média de 58,1%. A população desta tese foi semelhante, porém com o dobro da prevalência de DM insulino-dependente.

O próprio Instituto do Coração já publicou algumas análises de seus pacientes cirúrgicos. De janeiro de 1984 a junho de 2019 foram realizadas 105.599 cirurgias cardiovasculares, sendo mais de 500 cirurgias de revascularizações por ano e com mortalidade cirúrgica entre 4% e 5% (26). Não foi o escopo desta tese avaliação da mortalidade cirúrgica, de forma que não foram estudados os pacientes que foram a óbito durante o procedimento-índice, todavia, o risco cirúrgico segundo o EuroSCORE II dos pacientes incluídos foi de 1,14%. Ressalta-se: a) foram incluídos somente pacientes que receberam alta após o procedimento-índice, o que pode enviesar o risco médio da amostra para baixo; b) o EuroSCORE II apresenta calibração e discriminação ruins na população brasileira; e c) o risco cirúrgico estava disponível para menos de um quarto da amostra (15).

Dados referentes ao uso de medicamentos e dosagens laboratoriais de pacientes submetidos a revascularização cirúrgica no Brasil são mais escassos. Um levantamento nesta população no Rio Grande do Sul mostrou que para 88,9% foram prescritos betabloqueadores, para 92,1%

um agente antiplaquetário, para 96,8% uma droga hipolipemiante, e para 79,4% um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo que 63,5% estavam em uso de todas essas classes (19). Em comparação a pacientes com estratégia inicialmente conservadora ou percutânea, os pacientes com estratégia cirúrgica inicial apresentaram maior proporção de otimização do tratamento clínico. Nesta tese, os pacientes apresentaram menor proporção de betabloqueadores (81%), estatinas (90%) e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (57%), porém maior proporção de uso de antiplaquetários (98%).

5.2 MORTALIDADE GERAL E CARDIOVASCULAR – DADOS NACIONAIS

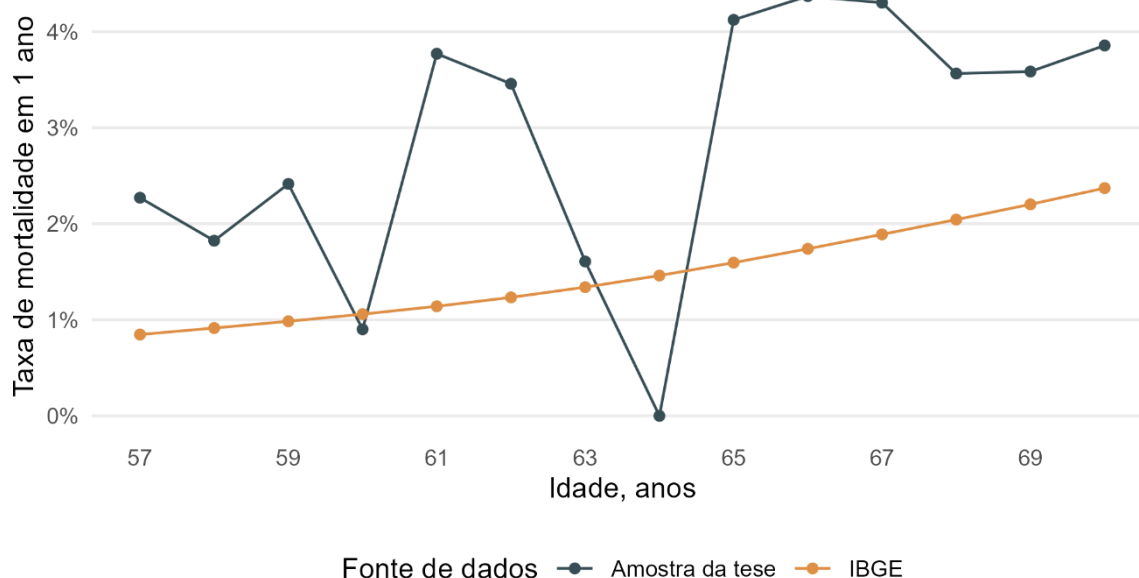
Alguns estudos relatam a sobrevida após cirurgia de revascularização em pacientes brasileiros, porém geralmente são estudos menores e/ou em subgrupos específicos. O estudo sul-riograndense citado previamente relata incidência de morte geral e cardiovascular de 20,3% e 16,5% em uma mediana de 5,7 anos. A análise, todavia, é limitada pelo número pequeno de 79 pacientes no braço cirurgia (35). Pivatto Júnior et al. relataram 22,5% de mortalidade em 5 anos num coorte de cerca de 121 pacientes octogenários após cirurgia, sendo que 32,4% dos óbitos foram por causas cardíacas (20). Lisboa et al. descreveram uma excelente sobrevida de 94% em 7 anos em 137 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização com enxertos exclusivamente arteriais (21). Loures et al. relataram 8% de mortalidade em uma média de 20 meses em 51 pacientes com idade superior a 75 anos submetidos a cirurgia de revascularização e/ou troca valvar aórtica (22).

Alguns estudos relatam a sobrevida de pacientes com síndrome coronária crônica, independente de revascularização prévia. Um dos maiores levantamentos foi realizado pelo próprio InCor, em 625 pacientes em seguimento ambulatorial. Cerca um terço da amostra havia sido revascularizada cirurgicamente no momento da inclusão, idade mediana de 66 anos e 33% de mulheres. Aproximadamente metade da população portava DM, um terço insuficiência renal crônica e um quarto tinha disfunção ventricular. A incidência de morte em 2 anos foi de 5,87%, o que equivalente a aproximadamente 3% ao ano (36).

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística estima que aos 63 anos, idade mediana dessa amostra, a expectativa de vida seja de mais 19,6 anos. Nessa faixa etária, a probabilidade de

morte anual varia de 13 a 19 por mil habitantes, o que equivale a cerca de 7,77% em 5 anos (37). Valores notavelmente inferiores aos encontrados nesta tese (Figura 17).

Figura 17 – Taxas de mortalidade por faixa etária na amostra da tese e na população geral



Comparação entre a taxa de mortalidade em um ano na amostra segundo o método de Kaplan-Meier, e a taxa de mortalidade segundo as tábuas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (37). Fonte: o autor.

5.3 MORTALIDADE GERAL E CARDIOVASCULAR – DADOS INTERNACIONAIS

A mortalidade de 12,9% em 5 anos encontrada neste estudo é inferior aos 17,6% relatados por Wu et al. em um grupo de 8597 pacientes também submetidos a cirurgia de revascularização no registro estadual de Nova Iorque (38). Uma análise em 348.341 participantes do *STS Adult Cardiac Surgery Database* relatou 8,1% de mortalidade no primeiro ano pós-operatório e de 23,3% em 3 anos(39). A população era, todavia, mais idosa (idade mediana 10 anos superior), com menor fração de ejeção do VE (53 vs 60%), maior prevalência de hipertensão (82% vs 69%) e menor de DM (36% vs 43%). Um estudo sueco relatou mortalidade de 3,4 – 4,4% em 2 anos, semelhante aos 2,7% no primeiro ano encontrado nesta tese (40). As amostras apresentaram sexo, idade e prevalência de doença renal crônica

semelhantes entre si, porém com menor prevalência de hipertensão ou diabetes melito no estudo sueco.

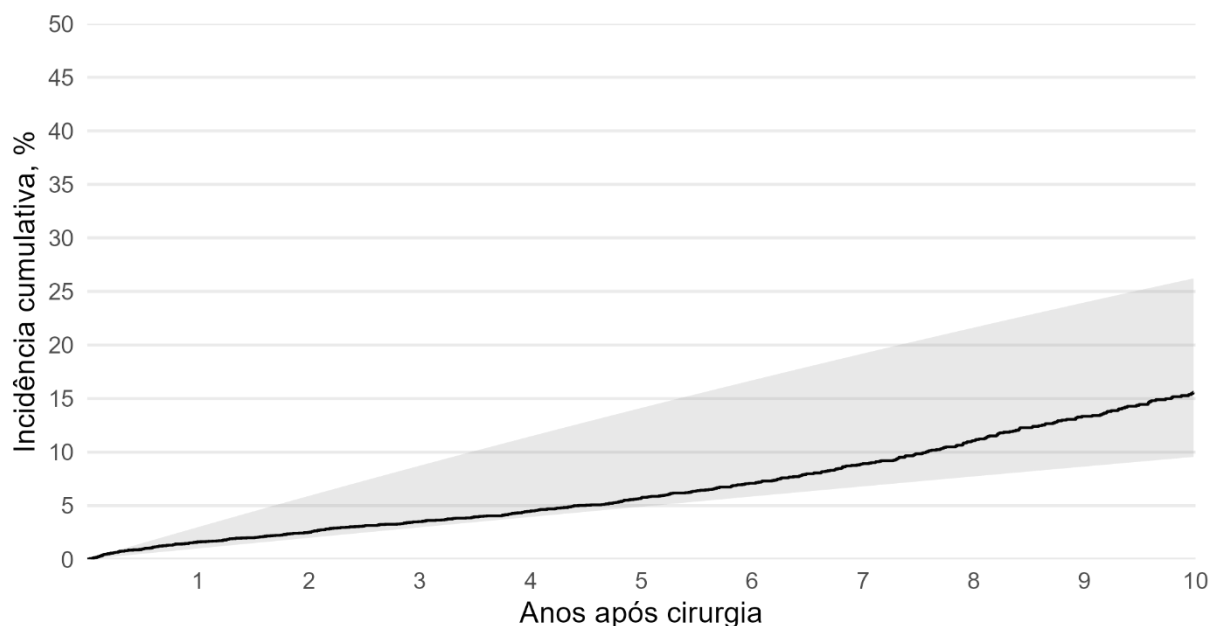
Dados de diversos ensaios clínicos randomizados - que em geral apresentam uma amostra mais selecionada - mostram mortalidade entre 10 a 15% em 5 anos nos pacientes revascularizados (com a ressalva de que esses estudos também contabilizam a mortalidade cirúrgica) (3,41–44).

Coortes de pacientes clínicos, como a do estudo CLARIFY, mostraram incidência de óbito por todas as causas de cerca de 8,1% - 8,7%. Nesse mesmo estudo, a incidência de óbito cardiovascular foi de 5,4% – 5,6% (12). Nele, menos de um quarto da amostra havia sido submetido a cirurgia de revascularização. O estudo REACH, também em pacientes clínicos, mostrou taxas de mortalidade geral e cardiovascular de aproximadamente 15% e 10% em 4 anos (45).

Em suma, a sobrevida pós cirurgia dos pacientes desta tese foi semelhante àquela relatada na literatura internacional, porém diferenças no perfil de pacientes limitam as comparações.

Diretrizes internacionais de doença arterial coronária classificam como risco intermediário aqueles pacientes com mortalidade cardiovascular entre 1% e 3% ao ano, o equivalente a cerca de 5% a 14% em 5 anos (25,46). De acordo com essa classificação, poder-se-ia classificar os pacientes desta tese como risco moderado (Figura 18).

Figura 18 - Incidência de morte cardiovascular e faixas de risco segundo diretrizes



A linha representa a incidência de mortalidade cardiovascular encontrada, enquanto a área sombreada representa a região entre 1% e 3% anuais de taxa de eventos. Segundo diretrizes internacionais, essa seria a faixa de risco intermediário. Fonte: o autor.

5.4 MORTALIDADE NÃO-CARDIOVASCULAR E ONCOLÓGICA

Causas não-cardiovasculares representaram cerca de metade de todos os óbitos. Dados da literatura sugerem que essa proporção é sensível a vários fatores. No estudo sueco citado anteriormente, por exemplo, causas não-cardíacas foram responsáveis por 47% dos óbitos em pacientes sem histórico de infarto miocárdico; nos pacientes com infarto há menos de 30 dias, esse percentual reduziu a 9% (40). Ensaios clínicos como o *Medicine, Angioplasty or Surgery Study* (MASS) II e o *Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery* (SYNTAX) relatam 40 a 50% dos óbitos foram por causas não-cardiovasculares nos braços cirúrgicos. De forma interessante, essa proporção foi de 20-30% nos braços conservador e/ou angioplastia (47,48). Em outras palavras, pacientes submetidos a cirurgia tiveram uma menor proporção de óbitos por causas cardiovasculares. Em ambos os ensaios, todavia, não houve diferenças na mortalidade geral.

Câncer é uma importante causa de anos de vida perdidos e foi a segunda causa de mortalidade nesse estudo (1). No Brasil, doenças cardiovasculares e oncológicas são responsáveis por cerca de 50% dos óbitos da faixa etária dos 35 aos 74 anos. Enquanto que na última década houve uma redução da mortalidade cardiovascular ajustada para idade, a mortalidade por câncer se manteve constante, e é previsto que as duas se igualem em 2024 (49).

A interface cardiologia-oncologia ganhou muita proeminência nos últimos anos, exemplificado pela pioneira diretriz de cardiooncologia da sociedade brasileira de cardiologia em 2011 e pelo lançamento do periódico *JACC: CardioOncology* em 2019 pelo colégio americano de cardiologia (50,51). Câncer e aterosclerose apresentam muitos fatores de risco em comum, como tabagismo, obesidade, diabetes e idade. Muitas das terapias utilizadas no tratamento de neoplasias podem elevar o risco de doença arterial coronária, induzir cardiotoxicidade, cardiomiopatias ou vasculopatias. Portadores de neoplasias ainda apresentam maiores riscos trombóticos e hemorrágicos, que devem ser considerados durante o tratamento (52). Ou seja, esse é um grupo com diversas particularidades, que necessita de cuidado diferenciado.

Nesta tese, neoplasias representaram cerca de 15% dos óbitos totais, e cerca de 28% dos óbitos não-cardiovasculares. Os sítios digestivo e respiratório foram os principais acometidos. Liu et al., em uma população de portadores de doença coronária crônica (porém com prevalência de cirurgia de revascularização muito baixa) encontrou resultados muito semelhantes (53). Dos óbitos não-cardiovasculares no estudo MASS II, cerca de 31-38% foram por causas neoplásicas (os valores absolutos diferiram entre os braços, devido a maior incidência de mortalidade não-cardiovascular no grupo cirúrgico), superiores aos encontrados nessa pesquisa (47).

5.5 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A MORTALIDADE

Diversas características foram relacionadas a mortalidade geral e específica nesta tese. Idade, DM e doença renal crônica foram as que apresentaram a associação mais forte, e já estão classicamente associadas a pior prognóstico (12,45,54). A taxa de filtração de glomerular esteve associada a mortalidade principalmente nos pacientes com valores menores de 60

mL/min/1,73 m². Neles, essa associação teve forma quase exponencial, um achado reproduzido em outros estudos (54–56).

Sexo masculino não esteve associado a mortalidade geral, mas esteve associado a menor mortalidade cardiovascular. Resultados de uma metanálise de ensaios clínicos envolvendo cirurgia de revascularização confirmam a ausência de associação com mortalidade geral, mas maior incidência de infarto agudo do miocárdio e de desfechos compostos (57). Especula-se que, como mulheres apresentam calibres menores de artérias coronárias e de enxertos, a complexidade técnica do procedimento de revascularização seja maior, e isso reflita em desfechos a longo prazo.

Hipertensão arterial esteve relacionada a maior mortalidade cardiovascular, porém com significância estatística limítrofe. Ela foi muito prevalente na amostra dessa tese, compatível com o perfil da população brasileira (14). Na ausência de informações a respeito de estágio de hipertensão e de presença de lesões em órgãos-alvo, não foi possível separar casos leves de graves, o que pode ter causado a diluição da associação.

A associação entre HDL-colesterol e mortalidade foi de pequena magnitude e provavelmente, considerando a extensa literatura a respeito, trata-se de um erro tipo I (58).

Dimensões ventricular e atrial esquerdas, bem como fração de ejeção do VE estiveram relacionadas tanto a mortalidade geral quanto cardiovascular. Em conjunto, pode-se entender estas variáveis como marcadoras de insuficiência cardíaca (com fração de ejeção preservada ou não) e uma doença arterial coronária mais extensa. Aumento atrial esquerdo também se correlaciona a fibrilação atrial, condição associada a acidentes vasculares encefálicos e mortalidade pós-cirúrgica (7,59–62).

Os fatores cirúrgicos associados a mortalidade geral e/ou cardiovascular foram uso de circulação extracorpórea (fator protetor) e a revascularização com enxertos arteriais. A interpretação destes achados requer cuidado pela natureza observacional deste estudo – podem existir vieses de seleção residuais. Por exemplo, alguns pacientes podem ter recebido somente enxertos venosos por considerações anatômicas (artérias torácicas internas indisponíveis, hipoplásicas) ou clínicas (instabilidade hemodinâmica). O uso de circulação extracorpórea foi extensamente avaliado em diversos ensaios randomizados e estudos observacionais. Uma metanálise mostra que, em 5 anos, os estudos observacionais

evidenciaram um benefício da cirurgia com circulação extracorpórea, porém que este resultado não foi reproduzido nos estudos randomizados (63). Revascularização totalmente arterial foi associada a melhores desfechos em estudos observacionais, porém os ensaios clínicos nem todos os ensaios clínicos randomizados conseguiram mostrar esse benefício (64–67).

Finalmente, características da hospitalização, como urgência, dias pré-procedimento e dias pós-procedimentos também estiveram relacionadas a mortalidade geral e específica. Essas variáveis muito provavelmente são marcadores de quadro agudos e/ou instáveis, ou mesmo de pacientes mais frágeis, com menor reserva funcional e maior número de comorbidades.

5.6 LIMITAÇÕES

Pelo próprio desenho do estudo, é necessário considerar algumas limitações. Primeiro, todas as análises realizadas foram de caráter exploratório, logo necessitam de cuidado na sua interpretação. As análises tampouco permitem inferir causalidade, ou seja, inferir que a modificação dos fatores associados a óbito teria a capacidade de melhorar o prognóstico destes pacientes.

Segundo, os dados são provenientes de uma fonte secundária, isto é, não foram coletados originalmente com o intuito de pesquisa. Por isso, muitas variáveis de interesse, como complexidade anatômica, grau de isquemia, dados vitais, sintomas e qualidade de vida, não estão disponíveis para serem analisadas. Pelo mesmo motivo, algumas variáveis apresentaram porcentagens elevadas de dados faltantes. Essa limitação ocorreu somente nas análises secundárias, relativas aos fatores de risco, e não nas análises principais. Foram utilizadas técnicas de imputação múltipla com número alto de iterações para mitigar esse problema.

Terceiro, o SEADE é um órgão estadual, logo contabiliza os dados de mortalidade relativos somente ao Estado de São Paulo. Assim, não foi possível identificar óbitos que ocorreram fora do estado. Incluir pacientes que moram em outros estados (1.858) introduziria um viés de seguimento e subestimaria as estimativas de mortalidade. Portanto, foi optado por excluir esse grupo de pacientes da amostra.

Quarto, esta é a experiência de um único centro, de forma que cuidado deve ser tomado para extrapolar esses dados para outros centros e outras regiões.

Quinto, pacientes submetidos a revascularização miocárdica e seguidos em um centro de atenção terciária representam um grupo de maior complexidade clínica e anatômica. Presume-se, logo, que esses pacientes apresentam pior prognóstico do que outros pacientes portadores de DAC. Assim, deve-se exercer cuidado ao extrapolar esses dados para pacientes não revascularizados cirurgicamente.

6 CONCLUSÕES

Pacientes submetidos a revascularização miocárdica cirúrgica em centro terciário apresentaram taxas de mortalidade geral e cardiovascular em 5 anos moderadas, segundo diretrizes internacionais. Os principais fatores associados foram idade, diabetes melito, taxa de filtração glomerular, alterações estruturais cardíacas, uso de circulação extracorpórea, urgência do procedimento e tempo de hospitalização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. outubro de 2020;396(10258):1204–22.
2. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *J Am Coll Cardiol*. janeiro de 2022;79(2):e21–129.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet Lond Engl*. agosto de 1994;344(8922):563–70.
4. Piegas LS, Bittar OJNV, Haddad N. Cirurgia de revascularização miocárdica: resultados do Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol*. novembro de 2009;93(5):555–60.
5. Bienert IRDC, Rodrigues A, Harada ÉA, Silva KL, Valente AR, Silva PAD, et al. Temporal Evaluation of Coronary Revascularization Procedures Performed through the Unified Health System (SUS) in Brazil: a 20-year overview. *Int J Cardiovasc Sci*. junho de 2017;30(5):380–90.
6. Dai H, Much AA, Maor E, Asher E, Younis A, Xu Y, et al. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 5 de janeiro de 2022;8(1):50–60.
7. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. novembro de 2018;392(10159):1736–88.
8. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol*. maio de 2017;20:116–28.
9. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. setembro de 2018;392(10149):760–75.
10. Schlatter RP, Hirakata VN, Polanczyk CA. Estimating the direct costs of ischemic heart disease: evidence from a teaching hospital in BRAZIL, a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. dezembro de 2017;17(1):180.

11. Silva GSD, Colósimo FC, Sousa AGD, Piotto RF, Castilho V. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Cost Coverage by the Brazilian Unified Health System (SUS). *Braz J Cardiovasc Surg.* janeiro de 2017;32(4):253–9.
12. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 14 de janeiro de 2020;41(3):347–56.
13. Ducrocq G, Bhatt D, Labreuche J, Corbalan R, Porath A, Gao R, et al. Geographic differences in outcomes in outpatients with established atherothrombotic disease: results from the REACH Registry. *Eur J Prev Cardiol.* dezembro de 2014;21(12):1509–16.
14. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease: Analysis of Data From the World Health Organization and Coronary Artery Disease Risk Factors From NCD Risk Factor Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* junho de 2019;12(6).
15. Mejia OAV, Borgomoni GB, Zubelli JP, Dallan LRP, Pomerantzeff PMA, Oliveira MAP, et al. Validation and quality measurements for STS, EuroSCORE II and a regional risk model in Brazilian patients. Deo S, organizador. *PLOS ONE.* 10 de setembro de 2020;15(9):e0238737.
16. Paez RP, Hossne Junior NA, Santo JA do E, Berwanger O, Santos RHN, Kalil RAK, et al. Coronary Artery Bypass Surgery in Brazil: Analysis of the National Reality Through the BYPASS Registry. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(2):142–8.
17. Silva PGM de B e, Berwanger O, Precoma DB, Cavalcante MA, Vilela-Martin JF, Figueiredo EL, et al. Avaliação do Seguimento de 1 Ano dos Pacientes Incluídos no Registro da Prática Clínica em Pacientes de Alto Risco Cardiovascular (REACT). *Arq Bras Cardiol.* 7 de dezembro de 2020;116(1):108–16.
18. Silva PGM de B e, Berwanger O, Santos ES dos, Sousa ACS, Cavalcante MA, Andrade PB de, et al. Avaliação do Seguimento de um Ano dos Pacientes Incluídos no Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol.* 29 de junho de 2020;114(6):995–1003.
19. Lucca MB, Fuchs FC, Almeida AS, Wainstein MV, Fuchs FD, Fuchs SC. Prevenção Farmacológica Secundária da Doença Arterial Coronariana em Pacientes Submetidos ao Manejo Clínico, Intervenção Coronária Percutânea ou Cirurgia de Revascularização Miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 16 de fevereiro de 2023;120(2):e20220403.
20. Pivatto Júnior F, Valle FH, Pereira EMC, Aguiar FM, Henn NT, Behr PEB, et al. Sobrevida em longo prazo de octogenários submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica isolada. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* março de 2011;26(1):21–6.
21. Lisboa LAF, Dallan LAO, Puig LB, Filho CA, Cerquinho R, Dallan LAP, et al. Seguimento clínico a médio prazo com uso exclusivo de enxertos arteriais na revascularização completa do miocárdio em pacientes com doença coronária triarterial. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* fevereiro de 2004;19(1):9–16.

22. Loures DRDR, Carvalho RGD, Mulinari L, Silva Jr. AZ, Schmidlin CA, Brommelströet M, et al. Cirurgia cardíaca no idoso. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* março de 2000;15(1).
23. Sorbets E, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif J, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 31 de maio de 2017;40(10):797–806.
24. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: An international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J.* abril de 2006;151(4):786.e1-786.e10.
25. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 31 de agosto de 2019;ehz425.
26. Mejia OAV, Lisboa LAF, Arita ET, Brandão CM de A, Dias RR, Costa R, et al. Análise de >100.000 Cirurgias Cardiovasculares Realizadas no Instituto do Coração e a Nova Era com Foco nos Resultados. *Arq Bras Cardiol.* abril de 2020;114(4):603–12.
27. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* abril de 2008;61(4):344–9.
28. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 4 de novembro de 2021;385(19):1737–49.
29. Fundação SEADE. Lei de Criação e Estatutos [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.seade.gov.br/wp-content/uploads/2024/06/Estatuto_Seade_2024junho.pdf
30. Harrell J. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. 2nd ed. 2015. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2015. 1 p. (Springer Series in Statistics).
31. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria; 2020. Disponível em: <https://www.R-project.org/>
32. Rubin DB, Little RJA. Statistical analysis with missing data. 3rd ed. John Wiley & Sons; 2019. (Wiley series in probability and statistics).
33. Harrell Jr FE. Hmisc: Harrell Miscellaneous [Internet]. 2003 [citado 10 de julho de 2024]. p. 5.1-3. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>
34. Mejía OAV, Lisboa LAF, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, Trindade EM, Jatene FB, et al. Heart surgery programs innovation using surgical risk stratification at the São Paulo State

- Public Healthcare System: SP-SCORE-SUS STUDY. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013;28(2):263–9.
35. Almeida AS, Fuchs SC, Costa Fuchs FC, Silva AG, Lucca MB, Scopel S, et al. Effectiveness of Clinical, Surgical and Percutaneous Treatment to Prevent Cardiovascular Events in Patients Referred for Elective Coronary Angiography: An Observational Study. *Vasc Health Risk Manag.* julho de 2020;Volume 16:285–97.
 36. Moreira EM, Pinesi HT, Martins EB, Pitta FG, Bolta PMP, Segre CAW, et al. Acompanhamento de Dois Anos de Pacientes com Cardiopatia Isquêmica Crônica em um Centro Especializado no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 17 de outubro de 2023;120(10):e20220440.
 37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade para o Brasil - 2022 [Internet]. 2023 [citado 26 de julho de 2024]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>
 38. Wu Chuntao, Camacho Fabian T., Wechsler Andrew S., Lahey Stephen, Culliford Alfred T., Jordan Desmond, et al. Risk Score for Predicting Long-Term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation.* 22 de maio de 2012;125(20):2423–30.
 39. Shahian DM, O’Brien SM, Sheng S, Grover FL, Mayer JE, Jacobs JP, et al. Predictors of Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: Results From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (The ASCERT Study). *Circulation.* 27 de março de 2012;125(12):1491–500.
 40. Herlitz J, Brandrup G, Haglid M, Karlson B, Albertsson P, Lurje L, et al. Death, Mode of Death, Morbidity, and Rehospitalization after Coronary Artery Bypass Grafting in Relation to Occurrence of and Time Since a Previous Myocardial Infarction. *Thorac Cardiovasc Surg.* junho de 1997;45(03):109–13.
 41. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LAM, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* maio de 2004;43(10):1743–51.
 42. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LAC, Jatene FB, 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.* 6 de março de 2007;115(9):1082–9.
 43. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med.* 15 de dezembro de 2016;375(24):2359–68.
 44. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 11 de junho de 2009;360(24):2503–15.

45. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *J Am Med Assoc*. 2010;304(12).
46. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 29 de agosto de 2023;148(9).
47. Vieira RD, Pereira AC, Lima EG, Garzillo CL, Rezende PC, Favarato D, et al. Cancer-related deaths among different treatment options in chronic coronary artery disease: results of a 6-year follow-up of the MASS II study. *Coron Artery Dis*. março de 2012;23(2):79–84.
48. Milojevic M, Head SJ, Parasca CA, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, et al. Causes of Death Following PCI Versus CABG in Complex CAD. *J Am Coll Cardiol*. janeiro de 2016;67(1):42–55.
49. Mansur ADP, Favarato D. Taxas de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares e Câncer na População Brasileira com Idade entre 35 e 74 Anos, 1996-2017. *Arq Bras Cardiol*. 9 de agosto de 2021;117(2):329–40.
50. Bhatt DL. Birth and Maturation of Cardio-Oncology. *JACC CardioOncology*. setembro de 2019;1(1):114–6.
51. Kalil Filho R, Hajjar L, Bacal F, Hoff P, Diz MDP, Galas F. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):01–52.
52. Leiva O, AbdelHameid D, Connors JM, Cannon CP, Bhatt DL. Common Pathophysiology in Cancer, Atrial Fibrillation, Atherosclerosis, and Thrombosis. *JACC CardioOncology*. dezembro de 2021;3(5):619–34.
53. Liu J, Chen S, Zhou Y, Huang H, Li Q, Liang Y, et al. Proportion and number of incident cancer deaths in coronary artery disease. *Cancer Med*. outubro de 2023;12(19):20140–9.
54. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 23 de setembro de 2004;351(13):1296–305.
55. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. junho de 2011;79(12):1341–52.
56. Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, et al. Renal Function and Outcome From Coronary Artery Bypass Grafting: Impact on Mortality After a 2.3-Year Follow-Up. *Circulation*. 28 de fevereiro de 2006;113(8):1056–62.

57. Gaudino M, Di Franco A, Alexander JH, Bakaeen F, Egorova N, Kurlansky P, et al. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 28 de dezembro de 2021;43(1):18–28.
58. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet*. dezembro de 2007;370(9602):1829–39.
59. Fallahzadeh A, Sheikhy A, Ajam A, Sadeghian S, Pashang M, Shirzad M, et al. Significance of preoperative left ventricular ejection fraction in 5-year outcome after isolated CABG. *J Cardiothorac Surg*. dezembro de 2021;16(1):353.
60. Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A, et al. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 13 de agosto de 2021;8:704762.
61. John JE, Claggett B, Skali H, Solomon SD, Cunningham JW, Matsushita K, et al. Coronary Artery Disease and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 6 de setembro de 2022;11(17):e021660.
62. Kerwin M, Saado J, Pan J, Ailawadi G, Mazimba S, Salerno M, et al. New-onset atrial fibrillation and outcomes following isolated coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. setembro de 2020;43(9):928–34.
63. Filardo G, Hamman BL, da Graca B, Sass DM, Machala NJ, Ismail S, et al. Efficacy and effectiveness of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of mortality and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. janeiro de 2018;155(1):172-179.e5.
64. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, et al. Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med*. 31 de maio de 2018;378(22):2069–77.
65. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, et al. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *N Engl J Med*. 31 de janeiro de 2019;380(5):437–46.
66. Yanagawa B, Verma S, Mazine A, Tam DY, Jüni P, Puskas JD, et al. Impact of total arterial revascularization on long term survival: A systematic review and meta-analysis of 130,305 patients. *Int J Cardiol*. abril de 2017;233:29–36.
67. Rocha RV, Tam DY, Karkhanis R, Wang X, Austin PC, Ko DT, et al. Long-term Outcomes Associated With Total Arterial Revascularization vs Non–Total Arterial Revascularization. *JAMA Cardiol*. 1º de maio de 2020;5(5):507.

ANEXOS

Anexo A - Checklist STROBE para estudos de coorte

	Item No	Recommendation	Seção na tese
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Título
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Resumo / Abstract
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	1
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	2
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	3
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	3.1; 3.3; 3.4
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	3.1; 3.2; 3.3
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	N/A
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	3.2; 3.4
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	3.2; 3.4
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	3.1; 3.5
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	3.5

Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	3.5
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	3.5
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	3.5
		(c) Explain how missing data were addressed	3.5.1
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	N/A
		(e) Describe any sensitivity analyses	N/A
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	4
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	4
		(c) Consider use of a flow diagram	4
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	4
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	4
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	4
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	4.1
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	4.2; 4.3
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	4.2; 4.3

		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	4.1
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	N/A
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	5
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	5.6
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	5; 6
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	5
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	N/A

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Anexo B. Critérios utilizado para vinculação de bases de dados

Critérios
1. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual, NomePaiPadrao Igual, DataNascimento Igual, RG Igual
2. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual, NomePaiPadrao Igual, DataNascimento Igual, CPF Igual
3. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual, IniciasPai Igual, DataNascimento Igual, RG Igual
4. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual, IniciasPai Igual, DataNascimento Igual, CPF Igual
5. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual, DataNascimento Igual, RG Igual
6. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual, DataNascimento Igual, CPF Igual
7. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual, NomePaiPadrao Igual, DataNascimento Igual
8. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual, NomePaiPadrao Igual
9. NomePadrao Igual, IniciaisMae Igual, IniciasPai Igual, DataNascimento Igual
10. PrimeiroNome Igual, PrimeiroMae Igual, DataNascimento Igual, RG Igual
11. PrimeiroNome Igual, PrimeiroMae Igual, DataNascimento Igual, CPF Igual
12. PrimeiroNome Igual, IniciasNome Igual, PrimeiroMae Igual, PrimeiroPai Igual, DataNascimento Igual
13. NomePadrao Igual, RG Igual
14. NomePadrao Igual, CPF Igual
15. RG Igual
16. CPF Igual
17. NomePadrao Igual, IniciaisMae Igual, DataNascimento(GSDATA80%)
18. NomePadrao Igual, DataNascimento Igual, NomeMaePadrao(GSNOME80%), NomePaiPadrao(GSNOME80%)
19. NomeMaePadrao Igual, DataNascimento Igual, NomePadrao(GSNOME80%)
20. NomePadrao Igual, DataNascimento Igual, NomeMaePadrao(GSNOME80%)
21. NomePadrao Igual, DataNascimento Igual, NomePaiPadrao(GSNOME80%)
22. PrimeiroNome Igual, IniciaisNome Igual, PrimeiroMae Igual, IniciaisMae Igual, DataNascimento Igual
23. PrimeiroNome Igual, IniciaisNome Igual, PrimeiroPai Igual, IniciaisPai Igual, DataNascimento Igual
24. IniciaisNome Igual, IniciaisMae Igual, IniciaisPai Igual, DataNascimento Igual
25. PrimeiroNome Igual, UltimoNome Igual, IniciaisMae Igual, PrimeiroPai Igual, DataNascimento(GSDATA80%)
26. PrimeiroNome Igual, PrimeiroMae Igual, PrimeiroPai Igual, RG(GSDOC.80%)
27. PrimeiroNome Igual, PrimeiroMae Igual, PrimeiroPai Igual, CPF(GSDOC.80%)
28. IniciasNome Igual, PrimeiroNome Igual, RG(GSDOC.80%)
29. IniciasNome Igual, PrimeiroNome Igual, CPF(GSDOC.80%)
30. NomePadrao Igual, NomeMaePadrao Igual
31. NomePadrao Igual, PrimeiroPai Igual, UltimoPai Igual, DataNascimento(GSDATA80%)