

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

MARIA STANISLAVOVNA TAIROVA

**Mortalidade cardíaca e não cardíaca em pacientes com
doença arterial coronariana crônica submetidos ao
tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo - dados do
Registro MASS**

São Paulo

2026

MARIA STANISLAVOVNA TAIROVA

Mortalidade cardíaca e não cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana crônica submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo - dados do Registro MASS

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Paulo Cury Rezende

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Tairova, Maria Stanislavovna

Mortalidade cardíaca e não cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana crônica submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo - dados do Registro MASS / Maria Stanislavovna Tairova; Paulo Cury Rezende, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) - Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026

1. Mortalidade 2. Doença arterial coronariana 3. Tratamento clínico 4. Angioplastia 5. Revascularização miocárdica I. Rezende, Paulo Cury, orient. II. Título

USP/FM/DBD-356/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB/8 7533

Nome: TAIROVA, Maria Stanislavovna

Título: Mortalidade cardíaca e não cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana crônica submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo - dados do Registro MASS

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Funaro, Vânia Martins Bueno de Oliveira et al. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) 3.ed. Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas, c2016. DOI: <https://doi.org/10.11606/9788573140569>.

Abreviaturas e títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Olga e Stanislav, pelos exemplos de pessoas e caminhos que trilharam, que sempre me inspiram e me apoiam de todas as maneiras possíveis ao longo da vida.

Ao meu marido, Hélió, que é meu suporte diário, fonte de amor, calma e bons momentos. Agradeço por sempre estar ao meu lado me dando forças para prosseguir.

À minha irmã Ekaterina e minha sobrinha Nina, minhas grandes companheiras e conselheiras, que tornam tudo mais leve e alegre.

E, por fim, à minha filhinha Anna – a qual eu ainda não conheço, mas sinto o suporte de dentro do meu ventre. Você é a minha inspiração para etapa final dessa jornada e para todo o nosso futuro.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Paulo Cury Rezende, por todos os ensinamentos e suporte durante essa trajetória da pós-graduação e mesmo antes dela. Admiro-o pelo exemplo de médico e ser humano equilibrado e coerente, e por me estimular em minha jornada acadêmica, mostrando os melhores caminhos e incentivando o pensamento crítico e confiança para que eu pudesse crescer com autonomia.

Ao Prof. Dr. Whady Hueb, grande inspiração acadêmica e fonte de ideias brilhantes. Sempre disponível e um exemplo de comprometimento com tudo que se propõe a fazer. Agradeço por despertar o interesse em ciência com seriedade e rigor. Os ensinamentos sobre metodologia científica e sobre tantos outros temas certamente me acompanharão por toda a vida.

À equipe MASS, tão acolhedora que despertou em mim o desejo de seguir a vida acadêmica com eles desde que eu os conheci. À Eliana Olimpio Lima, pela qual eu possuo um carinho e respeito incondicionais, sem ela nada seria possível – desde a ajuda em todas as questões ligadas à pós-graduação, trabalhos, até questões pessoais. À Marcela Francisca da Silva, sempre muito querida e eficiente, ajudando demais em todos os trabalhos conjuntos. À Daniele Nasser, sempre trazendo bom humor e sendo indispensável na condução deste trabalho. E à Cristiane Tomaz do Nascimento Santos, que agregou muito equilíbrio e cuidado ao nosso ambiente de trabalho. Vocês tornaram essa trajetória possível.

Agradeço à Dra. Rosa Maria Rahmi, por ter me apresentado ao grupo MASS em 2017, quando eu ainda era uma aluna muito distante de São Paulo. Seu entusiasmo e excelência me motivaram durante todo esse caminho.

Por fim, à minha amiga, contemporânea de pós-graduação, Giovana Outuki, com quem compartilhei inúmeros momentos, aprendizados e desafios, e que contribuiu muito ao trabalho. Estendo também meus agradecimentos aos demais colegas que compartilharam ideias, tornando essa jornada mais enriquecedora.

SUMÁRIO

Resumo.....	viii
Abstract	x
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	xii
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xiv
1. Introdução.....	16
1.1. Desfechos em estudos clínicos.....	16
1.2. Desfechos em estudos de doença arterial coronariana crônica.....	17
1.3. Classificação das causas de morte: cardíaca e não cardíaca.....	20
2. Objetivo.....	23
3. Métodos.....	25
3.1. Desenho do estudo, população e desfecho.....	25
3.2. Comitê de ética.....	26
3.3. Análise estatística.....	26
4. Resultados.....	29
4.1. Características iniciais.....	29
4.2. Análise de mortalidade.....	32
4.3. Análise multivariada de mortalidade.....	38
4.4. Avaliação de neoplasias e óbitos de causa neoplásica.....	48
5. Discussão.....	50
6. Conclusão.....	54
7. Referências bibliográficas.....	56

RESUMO

Tairova MS. Mortalidade cardíaca e não cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana crônica submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo - dados do Registro MASS [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introdução: Com a tendência atual de generalização e combinação de eventos utilizados como desfechos em estudos clínicos, aliados às dificuldades na classificação das causas de morte e a significativa proporção de óbitos de etiologia não cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável, surge a necessidade de uma análise refinada da mortalidade nessa população para melhor entendimento sobre a redução da mortalidade cardíaca coronariana. **Objetivo:** Analisar as taxas de mortalidade por causas cardíacas e coronarianas em uma população com DAC estável e fração de ejeção preservada ao longo de 10 anos de seguimento, nos três grupos de tratamento: clínico, cirúrgico e percutâneo. Como objetivo secundário, busca-se descrever as taxas de mortalidade não cardíaca nessa população. **Métodos:** Trata-se de uma análise retrospectiva de banco de dados de pacientes com DAC multiarterial, com fração de ejeção preservada e sinais ou sintomas de isquemia miocárdica, alocados em um dos três grupos de tratamento: clínico, percutâneo ou cirúrgico. Foram reanalisados todos os óbitos ao longo de 10 anos de seguimento e reclassificados em causas cardíacas e não cardíacas, utilizando resumos de internação em prontuários, atestados de óbitos, autópsias, acesso ao sistema nacional de cadastro na Receita Federal e informações de familiares, com adjudicação final realizada por um comitê de médicos. Considerou-se como desfecho primário a mortalidade cardíaca e coronariana, como secundário a mortalidade não cardíaca e realizaram-se análises de variáveis demográficas, comorbidades, anatomia coronariana, fração de ejeção, perfil metabólico inicial e ocorrência de outros eventos ao longo do seguimento. **Resultados:** Foram avaliados 1729 pacientes, 460 (27%) pertencentes ao grupo clínico, 468 (27%) ao grupo percutâneo e 801 (46%) ao grupo cirúrgico. Ocorreram 558 mortes (32%) ao longo do seguimento, 239 óbitos (43%) foram por causas cardíacas e 264 óbitos (47%) foram por causas não cardíacas. O grupo clínico apresentou 184 (40%) óbitos por todas as

causas, o grupo percutâneo 131 (28%) e o grupo cirúrgico 243 (30%) ($p = 0,007$). Quanto à mortalidade por causas cardíacas, observou-se tendência de menor mortalidade no grupo cirúrgico, de 95 óbitos (12%), enquanto no grupo percutâneo e clínico, de 66 (14%) e 78 (17%) respectivamente, embora sem significância estatística ($p = 0,1$). Referente aos óbitos coronarianos, o grupo cirúrgico apresentou 40 óbitos (5%), o percutâneo 32 (7%) e o clínico 50 (11%) ($p < 0,001$). Em relação aos óbitos não cardíacos, o grupo clínico apresentou 88 óbitos (19%), o grupo percutâneo 52 (11%) e o grupo cirúrgico 124 (15%) ($p = 0,01$). Quando realizada a análise multivariada com análise de riscos competitivos (modelo Fine-Gray) para os desfechos primários, apenas o tratamento cirúrgico esteve associado a uma redução de 29% dos óbitos cardíacos em relação ao tratamento clínico – sHR 0,71 (IC 95%, 0,52-0,96, $p = 0,03$), e de 55% de redução da mortalidade coronariana – sHR 0,45 (IC 95%, 0,29-0,70, $p < 0,001$). **Conclusão:** Nesse estudo, a cirurgia de revascularização miocárdica esteve associada à redução da mortalidade cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana crônica durante o seguimento de longo prazo, devido à diminuição das mortes de causa coronariana em comparação ao tratamento clínico. A predominância da mortalidade de origem não cardíaca, mais observada no grupo clínico, enfatiza a complexidade da análise da mortalidade para a comparação dos tratamentos.

Descritores: Mortalidade. Doença arterial coronariana. Tratamento clínico. Angioplastia. Revascularização miocárdica.

ABSTRACT

Tairova MS. Cardiac and noncardiac mortality in patients with chronic coronary artery disease treated by medical, surgical, or percutaneous strategies – MASS Registry [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introduction: The current trend toward the generalization and combination of clinical endpoints, together with the challenges in determining the cause of death and the increasing proportion of noncardiac deaths among patients with stable coronary artery disease (CAD), highlights the importance of a more refined analysis of mortality in this population to better understand reductions in coronary cardiac mortality. **Objective:** To compare specifically cardiac and coronary deaths in CAD therapeutic strategies – medical treatment (MT), percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) through a 10-year follow-up. As a secondary objective, non-cardiac mortality rates were also described. **Methods:** This is a retrospective cohort study of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS) Registry of the Heart Institute of the University of São Paulo through a 10-year follow-up. All deaths were re-evaluated and reclassified as cardiac or non-cardiac based on hospital discharge summaries, medical records, death certificates, autopsy reports, data obtained from the Brazilian Federal Revenue Service national registry, and information provided by family members. Final adjudication was performed by an independent physician committee. The primary outcomes were cardiac and coronary mortality, whereas noncardiac mortality was considered a secondary outcome. Analyses also included demographic characteristics, comorbidities, coronary anatomy, left ventricular ejection fraction, baseline metabolic profile, and the occurrence of other clinical events during follow-up. **Results:** Of 1729 patients, 460 (27%) were assigned to MT, 468 to PCI (27%) and 801 (46%) to CABG. A total of 558 deaths (32%) occurred during the follow-up period - 264 deaths (47%) were due to noncardiac causes and 239 deaths (43%) were due to cardiac causes. The unadjusted analysis of primary outcomes resulted in a similar cardiac mortality – 78 deaths (17%) in MT, 66 deaths (14%) in PCI and 95 deaths (12%) in CABG ($p=0.1$); with a significant reduction of coronary mortality in the CABG arm - 50 deaths (11%) in MT, 32 deaths (7%) in PCI and 40 (5%) in CABG ($p < 0.001$). Overall mortality was 184 deaths (40%) in the medical therapy group, 131

deaths (28%) in the PCI group, and 243 deaths (30%) in the CABG group ($p = 0.007$). Noncardiac mortality was 88 deaths (19%) in the medical therapy group, 52 deaths (11%) in the PCI group, and 124 deaths (15%) in the CABG group ($p = 0.01$). In the Fine-Gray competing-risks model for cardiac deaths, CABG was associated with lower mortality compared to MT (sHR 0.71, 95% CI 0.52-0.96; $p = 0.03$). For coronary mortality, the Fine-Gray analysis revealed that CABG (sHR 0.45, 95% CI 0.29-0.70; $p = < 0.001$), was also associated with this type of death. **Conclusion:** In this study CABG was associated with a reduction of cardiac mortality in CAD, owing to a reduction in coronary deaths when compared to MT. The predominance of noncardiac mortality, particularly in the medical therapy group, underscores the complexity of mortality analyses when comparing treatment strategies.

Keywords: Mortality. Coronary artery disease. Medical therapy. Percutaneous coronary intervention. Coronary artery bypass grafting.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CASS	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CIF	<i>Cumulative Incidence Functions</i>
DAC	Doença Arterial Coronariana
HbA1C	Hemoglobina Glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IIQ	Intervalo Interquartil
ISCHEMIA	<i>International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MASS	<i>Medicine, Angioplasty or Surgery Study</i>
MICE	<i>Multiple Imputation by Chained Equations</i>
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
VA	<i>Veterans Administration</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem extraída de: <i>Sidhu, M. S., et al. (2022). Causes of cardiovascular and noncardiovascular death in the ISCHEMIA trial. American Heart Journal, 248, 72-83.</i>	19
Figura 2. Porcentagens de mortalidade cardíaca, não cardíaca e desconhecida. ...	33
Figura 3. Distribuição de causas de específicas de mortalidade.	33
Figura 4. Kaplan-Meier de sobrevida nos grupos clínico, percutâneo e cirúrgico. ...	35
Figura 5A. Curva de CIF para mortalidade cardíaca.	36
Figura 5B. Curva de CIF para mortalidade coronariana.	37
Figura 6A. Forest-Plot da análise de Fine-Gray para mortes cardíacas.	46
Figura 6B. Forest-Plot da análise de Fine-Gray para mortes coronarianas.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes.	30
Tabela 1.1. Características basais dos pacientes (após imputação de dados faltantes).	31
Tabela 2. Resultados da mortalidade ao longo de 10 anos.	34
Tabela 3. Resultados da ocorrência de IAM e morte por IAM.	38
Tabela 4. Resultados da análise de Cox para mortalidade geral.	39
Tabela 5. Resultados da análise de Cox para mortalidade cardíaca.	40
Tabela 6. Resultados da análise de Cox para mortalidade coronariana.	41
Tabela 7. Resultados da análise de Cox para mortalidade não cardíaca.	42
Tabela 8. Resultados da análise de Fine-Gray para mortalidade cardíaca.	44
Tabela 9. Resultados da análise de Fine-Gray para mortalidade coronariana.	45
Tabela 10. Resultados da ocorrência de neoplasia e morte por neoplasia.	48

1. INTRODUÇÃO



1. Introdução

1.1. Desfechos em estudos clínicos

A escolha de um desfecho é um passo essencial no desenho dos estudos clínicos. Do ponto de vista da metodologia científica, o desfecho primário deve ser direcionado de modo a refletir mais diretamente a pergunta do estudo, fornecendo uma resposta que teste a hipótese dos autores^{1,2}. Muitos estudos, principalmente na área da cardiologia, utilizam como desfechos eventos clinicamente relevantes e objetivos, como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e mortalidade para testarem as suas hipóteses². É importante ressaltar que um desfecho deveria refletir o efeito direto de um determinado tratamento ou possuir a mais estreita relação com a doença de base que se está estudando. Não obstante, o que se observa com frequência, é que a escolha de desfechos ocorre com o intuito de aumentar o poder do estudo e facilitar a ocorrência de resultados. Ademais, é comum que, em estudos mais recentes, a decisão sobre a sua escolha seja baseada em estudos prévios de temas relacionados, o que pode levar a uma perda do racional do desfecho conforme cada desenho em particular.

Frequentemente, em estudos clínicos, a seleção do desfecho é feita por meio do agrupamento de múltiplas variáveis, o chamado desfecho composto. Ele é utilizado principalmente para aumentar o poder do estudo quando um dado evento ocorre em menor frequência. Na cardiologia, o desfecho composto mais amplamente utilizado é o “*Major adverse cardiovascular events*” (MACE)³. Esse tipo de análise começou a ser utilizada em estudos dos anos de 1990 para avaliar a relação de eficácia dos tratamentos para IAM, visto que com a emergência dos tratamentos fibrinolíticos e percutâneos foi observada uma significativa queda de mortalidade, sendo necessária a análise combinada de mortalidade com outras complicações não fatais⁴⁻⁶. Isso possibilita avaliar a eficácia de tratamentos com um menor número de pacientes potencialmente expostos a terapias ineficazes, reduz o tempo de seguimento e os custos do estudo⁷. Porém, com o tempo, sua utilização disseminou-se para grande parte dos estudos em cardiologia, para avaliação de procedimentos a curto ou a longo prazo, para pesquisas com medicamentos e até em análises observacionais. Nesse

tipo de análise os desfechos são considerados simétricos em relação à gravidade. Além disso, não há uma padronização sobre os componentes contemplados, podendo ser formado por 3 eventos (como mortalidade, IAM e acidente vascular cerebral (AVC)) ou com 4 a 5 eventos, incluindo hospitalização, revascularização ou insuficiência cardíaca (IC), ou alguns estudos até extrapolam esse número. O uso indiscriminado desses desfechos ao longo do tempo leva a diversas limitações, incluindo heterogeneidade em número e gravidade dos componentes, suscetibilidade a vieses e desafios na interpretação de resultados⁸. Em suma, mesmo com os benefícios estatísticos para o estudo, esse tipo de análise pode eventualmente refletir um resultado clínico impreciso, limitado e indireto para a pergunta que os autores se propuseram a responder.

Nessa perspectiva, um desfecho simples não possui as mazelas que um desfecho composto pode apresentar. Porém, a escolha de um desfecho único adequado é crucial e pode influenciar a conclusão de um estudo. Como já exposto pelo renomado estatístico britânico Stuart Pocock², a escolha de um desfecho simples é uma grande responsabilidade, visto que deve refletir a real eficácia de um tratamento e possuir o poder, do ponto de vista metodológico, para transmitir esse resultado à prática clínica. Nesse contexto, um desfecho amplamente utilizado nos estudos em cardiologia é a mortalidade, tanto pela sua objetividade, quanto pela sua importância clínica na cadeia de eventos potencialmente atribuída à terapêutica aplicada. Não obstante, a mortalidade também pode apresentar heterogeneidade relevante, principalmente devido às relações causais e temporais.

1.2. Desfechos em estudos de doença arterial coronariana crônica

A doença arterial coronariana (DAC) crônica é um campo extensamente investigado na cardiologia, apresentando baixa taxa de eventos fatais desde os estudos primordiais que compararam diferentes estratégias terapêuticas⁹⁻¹¹. Diante disso, nessa área com frequência utiliza-se a combinação de desfechos (fatais e não fatais), mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular, suscitando discussões relevantes acerca do tema.

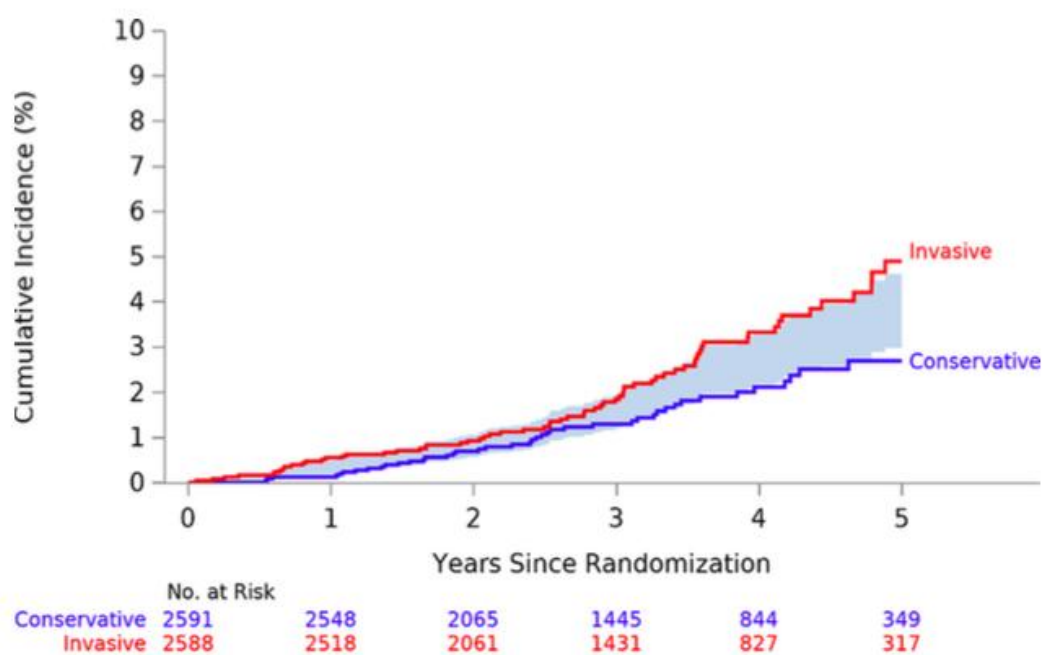
Os primeiros estudos direcionados a avaliar a eficácia da cirurgia de revascularização miocárdica na DAC crônica, o estudo “CASS” (*Coronary Artery*

Surgery Study), o estudo “VA” (*Veterans Administration*) e o estudo “Europeu”⁹⁻¹¹, utilizaram como desfecho a mortalidade geral, a qual não apresentou diferença significativa entre a cirurgia e o tratamento conservador, não-cirúrgico. Posteriormente, diversos trabalhos na literatura confirmaram esses achados. Em nosso meio, o estudo “MASS II” (*The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*), utilizou um desfecho composto de morte geral, IAM e angina refratária com necessidade de revascularização, por sua vez também constatando a ausência de diferenças significativas na mortalidade entre três estratégias terapêuticas – medicamentosa, percutânea e cirúrgica¹². No contexto atual, o principal estudo contemporânea acerca do tema, o estudo “ISCHEMIA” (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*), revelou que mesmo em um grupo de pacientes com isquemia miocárdica documentada de moderada ou grande extensão, o desfecho composto de morte cardiovascular, IAM, hospitalização por angina instável, IC e parada cardíaca ressuscitada, não apresentou diferenças entre os grupos invasivo e conservador. Ademais, ressalta-se que foi observada uma incidência anual de mortalidade geral baixa, por volta de 2,7%, independentemente da estratégia de tratamento¹³.

Em relação à mortalidade, a comparação de estratégias intervencionistas e não-intervencionistas no tratamento da DAC tem como principal objetivo testar as intervenções na prevenção de mortes cardíacas, especificamente coronarianas. Entretanto, apesar da mortalidade por todas as causas ser um desfecho de caracterização mais objetiva, e assim, menos propensa a avaliação subjetiva dos autores, ela pode apresentar resultados com significativas limitações para uma comparação metodologicamente rigorosa entre os tratamentos¹⁴⁻¹⁷. Nesse sentido, analisar os desfechos dessa forma pode diluir o real efeito das intervenções coronarianas e falsear resultados por incluir, por exemplo, eventos não cardíacos¹⁴.¹⁵. Nesse contexto, as mortes não cardíacas são consideradas eventos competitivos na análise do benefício coronariano em mortalidade dos tratamentos para DAC. Não obstante, a mortalidade não cardíaca é muito representativa nessa população, algumas vezes inclusive excedendo a proporção de causas cardíacas e deve ser considerada na análise dos estudos¹⁸⁻²².

Subanálises dos principais estudos randomizados, têm observado altas taxas de mortalidade não cardíaca em pacientes com DAC, com relações diversas entre os

tratamentos coronarianos e uma possível tendência de mais eventos não cardíacos nos grupos intervencionistas ao longo do tempo^{18, 22-24}. A Figura 1 abaixo, ilustra o resultado de uma subanálise realizada do estudo “ISCHEMIA”, em que o grupo de pacientes randomizados para a terapia invasiva apresentou maiores taxas de morte não cardiovascular, principalmente por neoplasia¹⁸. Todavia, nesse estudo não há dados separados sobre terapia cirúrgica e percutânea. Em consonância, em uma subanálise do estudo “MASS II”, observou-se uma maior ocorrência de mortes por neoplasias no grupo cirúrgico²⁵.



Cumulative incidence of noncardiovascular death in the conservative strategy group and invasive strategy group.

Figura 1. Imagem extraída de: Sidhu, M. S., et al. (2022). *Causes of cardiovascular and noncardiovascular death in the ISCHEMIA trial. American Heart Journal*, 248, 72-83.

Com os achados de estudos prévios referentes ao risco neoplásico, existem diversas especulações sobre a associação entre DAC e malignidades, assim como de possíveis relações com tratamentos coronarianos²⁵⁻³⁰. Há hipóteses em relação à calcificação coronariana e desenvolvimento de doenças crônicas, inflamação comum na gênese de ambas doenças e fatores de risco compartilhados, como o tabagismo²⁶⁻³⁰. Outra possível relação, seria entre cirurgia de revascularização miocárdica e um aumento de ocorrência de neoplasias, tanto por alterações imunológicas da própria cirurgia, quanto pelo uso de circulação extracorpórea³¹⁻³⁴. Não obstante, até o

momento não há um consenso sobre o aumento de neoplasias em pacientes com aterosclerose e os dados sobre maior risco de neoplasia em pacientes submetidos à revascularização miocárdica são conflitantes³⁵.

1.3. Classificação das causas de morte: cardíaca e não cardíaca

Classicamente, nos estudos em pacientes com DAC, as causas de morte são divididas em cardiovasculares e não cardiovasculares. Dentre as causas cardiovasculares, existe uma divisão de doenças: coronarianas, cerebrovasculares, arteriais periféricas e aórticas^{36,37}. Em contrapartida, nas causas não cardiovasculares são incluídas todas as outras causas de morte: oncológicas, infecciosas, pulmonares, renais, traumas, entre outras.

Conforme sugerido pelo “*ACC/AHA Task Force on Clinical Data Standards*”, a subclassificação detalhada das causas de morte cardiovascular é útil no contexto de estudos clínicos que testam drogas ou intervenções³⁸. Levando isso em consideração, conforme a fisiopatologia da morte por DAC estável e suas terapêuticas, o desfecho de maior interesse nesse caso são as mortes cardíacas, especificamente as coronarianas. Entende-se que a DAC é uma das manifestações da aterosclerose e que esse perfil de paciente pode ser afetado tanto por um AVC quanto por complicações de doenças arteriais periféricas, porém esses desfechos frequentemente não estão diretamente relacionados a uma intervenção realizada no leito coronariano. Por conseguinte, nessa população é plausível se considerar como morte cardíaca: IAM, arritmias, morte súbita, IC descompensada, choque cardiogênico e mortes diretamente relacionadas a procedimentos cardíacos. Sob esse ponto de vista, o restante das mortes vasculares (cerebrovasculares, arteriais periféricas e aórticas), seriam classificadas nas causas não cardíacas de morte.

Ademais, outra particularidade na categorização de mortalidade são as mortes não cardíacas com contribuinte cardíaco, por exemplo, um episódio de sepse que culmina em IAM logo após o diagnóstico. Nessas situações, não existe consenso quanto à classificação final, porém a tendência é de se considerar tais eventos como mortes não cardíacas, levando em consideração o evento inicial na evolução do óbito, conforme sugerido em estudos¹⁸.

Logo, diante da estratégia de aumentar o poder estatístico por meio da

generalização e combinação de desfechos, aliada às dificuldades na classificação das causas de morte, surgem problemas na avaliação do papel dos tratamentos coronarianos no âmbito de mortalidade – que é a prevenção dos óbitos cardíacos coronarianos. Concomitante à observação de elevadas taxas de mortalidade não cardíaca, principalmente neoplásica, nota-se um afastamento ainda maior desse objetivo³⁹. Todos esses aspectos motivam a análise específica das causas de morte e suas correlações nessa população de pacientes. Esse tipo de análise refinada de mortalidade pode interferir na interpretação do resultado dos tratamentos direcionados para DAC e agregar maior rigor científico para o cuidado dos pacientes.

2. OBJETIVO

2. Objetivo

Analisar as taxas de mortalidade por causas cardíacas e coronarianas em uma população com DAC estável e fração de ejeção preservada ao longo de 10 anos de seguimento, nos três grupos de tratamento: clínico, cirúrgico e percutâneo.

Como objetivo secundário, busca-se descrever as taxas de mortalidade por causas não cardíaca nessa população.

3. MÉTODOS

3. Métodos

3.1. Desenho do estudo, população e desfecho

Trata-se de um estudo retrospectivo de análise de dados coletados prospectivamente dos pacientes do Registro MASS (*Medicine, Angioplasty, or Surgery Study*), do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, armazenados em um banco de dados.

Todos os pacientes do Registro apresentam DAC confirmada por cineangiocoronografia, com lesões obstrutivas coronarianas que envolvam pelo menos 70% da luz do vaso. Além disso, os pacientes apresentavam sintomas de desconforto torácico compatíveis com angina pectoris e/ou provas que documentassem a presença de isquemia miocárdica induzida pelo esforço. Não foram incluídos no registro: pacientes com angina refratária ou IAM nos últimos 3 meses, doença coronariana mínima, lesão de tronco da coronária esquerda >50%, valvopatias, disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção menor ou igual a 35%, creatinina sérica superior ou igual a 2,0 mg/dL e doenças inflamatórias ou neoplasias ativas. Esses pacientes foram alocados previamente em um dos três grupos de tratamento: clínico, percutâneo ou cirúrgico.

Os eventos de morte foram documentados após a data de inclusão do paciente no Registro e observados ao longo de 10 anos. Todos os óbitos foram reanalisados e reclassificados como mortes cardíacas e não cardíacas, com documentação das causas específicas. Foram utilizados resumos de internação em prontuários, atestados de óbitos, autópsias, acesso ao sistema nacional de cadastro na Receita Federal e informações de familiares. Um comitê composto por médicos cardiologistas experientes realizou a análise das causas e das classificações das mortes. Foram consideradas como causas cardíacas de mortes: IAM, morte súbita, arritmias, IC descompensada, choque hemodinâmico cardiogênico e mortes diretamente relacionadas a procedimentos cardíacos. Infarto agudo do miocárdio foi definido pela história típica de síndrome coronariana aguda associada às alterações eletrocardiográficas ou laboratoriais compatíveis. Morte súbita foi definida como sendo a morte natural ocorrida de forma inesperada e em curto período após início dos sintomas. Foram consideradas como causas não cardíacas de óbito: neoplasia,

sepse, AVC, eventos vasculares aórticos e periféricos, tromboembolismo pulmonar (TEP), insuficiência renal e trauma. Os pacientes que mesmo após revisões permaneceram sem causa de morte definida, foram agrupados como causa de morte desconhecida⁴⁰.

Foram também coletadas e analisadas variáveis demográficas, comorbidades, anatomia coronariana, fração de ejeção, perfil metabólico inicial e a ocorrência de IAM e de neoplasias ao longo do seguimento.

O desfecho primário considerado foi mortalidade cardíaca e coronariana ao longo de 10 anos de seguimento. Como desfecho secundário, considerou-se a mortalidade não cardíaca.

3.2. Comitê de ética

Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 88024925.8.0000.0068 e Parecer nº 7.557.190.

3.3. Análise estatística

As variáveis foram inicialmente apresentadas de forma descritiva. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. A comparação entre variáveis categóricas foi realizada pelo teste de qui-quadrado (χ^2). As variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), de acordo com a distribuição dos dados. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre grupos foram realizadas utilizando o teste t de Student ou análise de variância (ANOVA) para variáveis com distribuição normal, e os testes de Mann-Whitney U ou Kruskal-Wallis para variáveis sem distribuição normal.

Foi utilizado o método de imputação multivariada com equações em cadeia (MICE) para dados faltantes, usando-se regressão logística para variáveis categóricas binárias, regressão logística multinomial para variáveis categóricas com mais de duas categorias e pareamento por média predita para variáveis contínuas.

Os desfechos de tempo até o evento foram apresentados por meio de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier acompanhadas das tabelas de número de indivíduos em risco. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste de log-rank. Modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox foram ajustados para estimar razões de risco (*hazard ratios*) e respectivos intervalos de confiança de 95%, inicialmente em análises não ajustadas e, posteriormente, em modelos multivariados ajustados para covariáveis clínicas e laboratoriais basais. A suposição de riscos proporcionais foi avaliada por meio dos resíduos de Schoenfeld e do teste correspondente de proporcionalidade dos riscos.

Considerando que diferentes causas de morte constituem eventos competitivos, foram adicionalmente realizadas análises de riscos competitivos utilizando funções de incidência cumulativa (*Cumulative Incidence Functions* – CIF) e o modelo de riscos subdistributivos de Fine-Gray. Esses métodos permitem estimar adequadamente a incidência cumulativa do evento de interesse na presença do risco competitivo de mortalidade ao longo do tempo.

Tanto nos modelos ajustados de Cox quanto nos de Fine-Gray, as covariáveis foram incluídas quando apresentaram diferenças basais com valores de p inferiores a 0,20 ou quando havia plausibilidade biológica de associação tanto com a variável preditora quanto com o desfecho.

Todos os testes estatísticos foram bicaudais. As estimativas de efeito são apresentadas com intervalos de confiança de 95%, e os valores de p foram ajustados pelo procedimento de Holm-Bonferroni, quando aplicável. Todas as análises foram realizadas no software R, versão 4.6.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

4. RESULTADOS

4. Resultados

4.1. Características iniciais

Foram avaliados 1729 pacientes ao longo de 9,1 ($\pm 3,1$) anos de seguimento do Registro MASS. Desses pacientes, 460 (27%) pertenciam ao grupo clínico, 468 (27%) ao grupo percutâneo e 801 (46%) ao grupo cirúrgico.

As características iniciais clínicas, demográficas, angiográficas e laboratoriais sem imputação de dados estão expostas na Tabela 1.

Tabela 1. Características basais dos pacientes.					
Característica	Clínico (N = 460)	Percutâneo (N = 468)	Cirúrgico (N = 801)	Total (N = 1729)	Valor- p
Mediana de idade (IIQ) - anos	62,5 (55-68)	62 (55-68)	62 (55-68)	62 (55-68)	0,94
Sexo masculino - no. (%)	312 (67,8)	304 (65)	543 (67,8)	1159 (67)	0,53
Hipertensão - no./no. total (%)	298/449 (66)	342/463 (73,9)	615/798 (77)	1255/1710 (73,4)	<0,001
Diabetes - no. (%)	299 (65)	261 (55,8)	539 (67,3)	1099 (63,6)	<0,001
Tabagismo - no./no. total (%)					
· Sem tabagismo	236/444 (53,1)	273/463 (59)	421/793 (53,1)	930/1700 (54,7)	0,2
· Ex-tabagismo	106/444 (23,9)	87/463 (18,8)	187/793 (23,6)	380/1700 (22,4)	
· Tabagismo atual	102/444 (23)	103/463 (22,2)	185/793 (23,3)	390/1700 (22,9)	
Mediana de fração de ejeção (IIQ) - %	66 (58-72)	66 (60-70)	65 (58-70)	65 (59-70)	0,015
Triarteriais - no./no. total (%)	243/430 (56,5)	257/466 (55,1)	569/800 (71,2)	1069/1696 (63)	<0,001
Hemoglobina glicada - %	7,6 ± 1,8	7,5 ± 1,8	7,4 ± 1,9	7,46 ± 1,9	0,08
Creatinina - mg/dL	1,06 ± 0,7	1,04 ± 0,3	1,07 ± 0,4	1,06 ± 0,5	0,13
TFG – ml/min	78 ± 20	76 ± 18	76 ± 19	77 ± 19	0,19
Perfil lipídico - mg/dL					
· LDL	128 ± 42	124 ± 44	119 ± 43	123 ± 43	<0,001
· HDL	41 ± 11	38 ± 10	39 ± 11	39 ± 11	0,002
· Triglicerídeos	184 ± 114	185 ± 110	175 ± 111	180 ± 111	0,02
Abreviações: IIQ - intervalo interquartil; HbA1C - hemoglobina glicada; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade; TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de CKD-EPI.					

Houve a imputação de 1351 dados em todos os campos dos participantes. Os campos nos quais foi realizada a imputação de dados foram: hipertensão (14), tabagismo (29), fração de ejeção (167), número de coronárias com lesões obstrutivas

(33), creatinina (202), taxa de filtração glomerular (TFG) (202), hemoglobina glicada (HbA1C) (784), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (48), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (52), triglicerídeos (22). Na Tabela 1.1. abaixo estão apresentadas as características basais dos pacientes com imputação de dados.

Tabela 1.1. Características basais dos pacientes (após imputação de dados faltantes).

Característica	Clínico (N = 460)	Percutâneo (N = 468)	Cirúrgico (N = 801)	Total (N = 1729)	Valor- p
Mediana de idade (IIQ) - anos	62,5 (55-68)	62 (55-68)	62 (55-68)	62 (55-68)	0,94
Sexo masculino - no. (%)	312 (67,8)	304 (65)	543 (67,8)	1159 (67)	0,53
Hipertensão - no. (%)	308 (67)	345 (73,7)	616 (77)	1269 (73,4)	<0,001
Diabetes - no. (%)	299 (65)	261 (55,8)	539 (67,3)	1099 (63,6)	<0,001
Tabagismo - no. (%)					
· Sem tabagismo	246 (53,5)	278 (59,4)	422 (52,7)	946 (54,7)	0,11
· Ex-tabagismo	112 (24,3)	87 (18,6)	192 (24)	391 (22,6)	
· Tabagismo atual	102 (22,2)	103 (22)	187 (23,3)	392 (22,7)	
Mediana de fração de ejeção (IIQ) - %	66 (58-72)	66 (60-71)	65 (58-70)	65 (59-70)	0,005
Triarteriais - no. (%)	259 (56,3)	258 (55,1)	570 (71,2)	1087 (62,9)	<0,001
Hemoglobina glicada - %	7,35 ± 1,9	7,17 ± 1,8	7,25 ± 1,9	7,26 ± 1,9	0,47
Creatinina - mg/dL	1,06 ± 0,7	1,04 ± 0,2	1,07 ± 0,4	1,06 ± 0,5	0,2
TFG – ml/min	78 ± 20	77 ± 18	76 ± 19	77 ± 19	0,3
Perfil lipídico - mg/dL					
· LDL	128 ± 42	124 ± 43	120 ± 44	123 ± 43	<0,001
· HDL	41 ± 11	38 ± 10	39 ± 11	39 ± 11	<0,001
· Triglicerídeos	184 ± 113	187 ± 116	174 ± 111	180 ± 113	0,017

Abreviações: IIQ - intervalo interquartil; HbA1C - hemoglobina glicada; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade; TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de CKD-EPI.

Nota-se uma mediana de idade semelhante entre os grupos, de 62 (55-68) anos e uma predominância do sexo masculino nos três braços de tratamento, em torno de 67%. Quanto às características clínicas, grande parte dos pacientes eram hipertensos, em torno de 73%, sendo que no grupo clínico houve uma proporção discretamente menor. Adicionalmente, a maioria dos participantes possuía diabetes, com um percentual menor no grupo percutâneo. Em relação ao tabagismo, a maior parte dos pacientes não possuía histórico de exposição ao tabaco de forma semelhante entre os tratamentos.

A análise angiográfica revela que todos os pacientes apresentavam lesões obstrutivas graves em pelo menos duas artérias coronárias epicárdicas, sendo que a maior parte apresentava comprometimento obstrutivo de padrão triarterial, principalmente no grupo cirúrgico. Referente à função ventricular, todos os integrantes possuíam fração de ejeção preservada com uma mediana de 65% (59-70), equilibrada nos três grupos.

Por fim, a análise laboratorial resultou em valores de creatinina semelhantes, com uma média de 1,06 ($\pm$ 0,5) mg/dL, com uma taxa de filtração glomerular de 77 ($\pm$ 19) ml/min. Paralelamente, a média de HbA1C também foi semelhante nos três grupos, de 7,26 ($\pm$ 1,9) %. Quanto ao perfil lipídico, a média de LDL foi de 123 ($\pm$ 43) mg/dL, de HDL foi de 39 ($\pm$ 11) mg/dL e de triglicerídeos foi de 180 ($\pm$ 113) mg/dL, havendo diferença estatística entre os grupos, porém com pequena variação em números absolutos.

Ressalta-se que a avaliação dos dados com e sem imputação não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas.

4.2. Análise de mortalidade

De 1729 pacientes, ocorreram 558 mortes (32%) durante o acompanhamento (3,5% óbitos por ano), sendo que 239 (43%) delas foram por causas cardíacas, 264 (47%) foram por causas não cardíacas e 55 (10%) por causas desconhecidas (Figura 2).

As principais causas específicas de morte foram IAM (122 óbitos – 22%), seguido de infecções (84 óbitos – 15%) e neoplasias (73 óbitos – 13%). As causas específicas de óbito estão representadas na Figura 3.

Causa de Morte

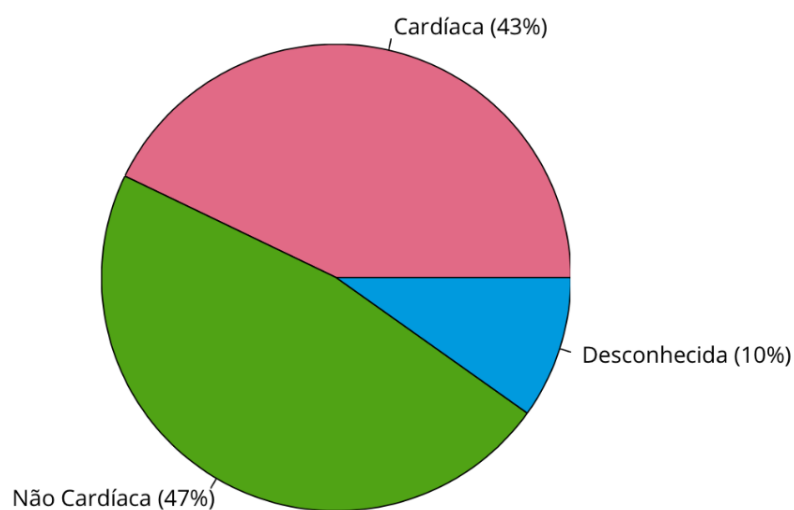


Figura 2 - Porcentagens de mortalidade cardíaca, não cardíaca e desconhecida.

Causas de morte

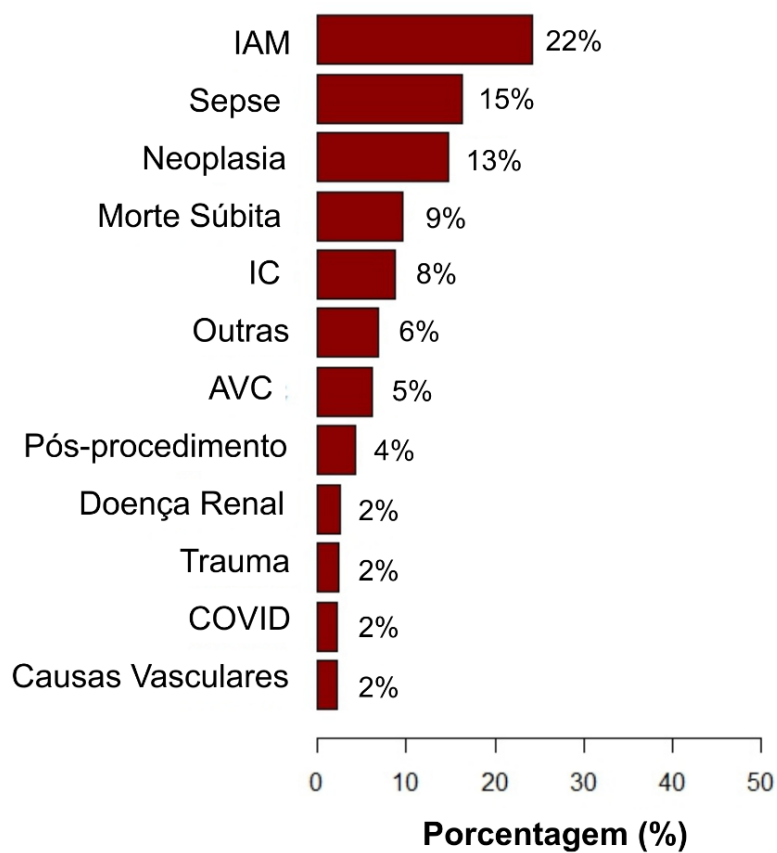


Figura 3 - Distribuição de causas específicas de mortalidade. Abreviações: AVC – Acidente Vascular Cerebral; COVID – Coronavírus; IAM – Infarto Agudo do Miocárdio; IC – Insuficiência Cardíaca;

A distribuição da mortalidade geral entre os três grupos de tratamento foi de 40% no grupo clínico, de 30% no grupo cirúrgico e de 28% no grupo percutâneo. Os dados sobre mortalidade geral, cardíaca, coronariana e não cardíaca entre os grupos estão expostos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados da mortalidade ao longo de 10 anos.					
Evento	Clínico (N = 460)	Percutâneo (N = 468)	Cirúrgico (N = 801)	Total (N = 1729)	Valor- p
Mortalidade Geral - no. (%)	184 (40)	131 (28)	243 (30)	558 (32)	0,007
Mortalidade Cardíaca - no. (%)	78 (17)	66 (14)	95 (12)	239 (14)	0,1
Mortalidade Coronariana - no. (%)	50 (11)	32 (7)	40 (5)	122 (7)	<0,001
Mortalidade Não Cardíaca - no. (%)	88 (19)	52 (11)	124 (15)	264 (15)	0,01
Mortalidade Desconhecida - no. (%)	18 (4)	13 (3)	24 (3)	55 (3)	0,6

A curva de sobrevida de Kaplan-Meier para mortalidade geral está demonstrada na Figura 4. As curvas de CIF para mortalidade cardíaca e coronariana estão representadas nas Figuras 5A e 5B.

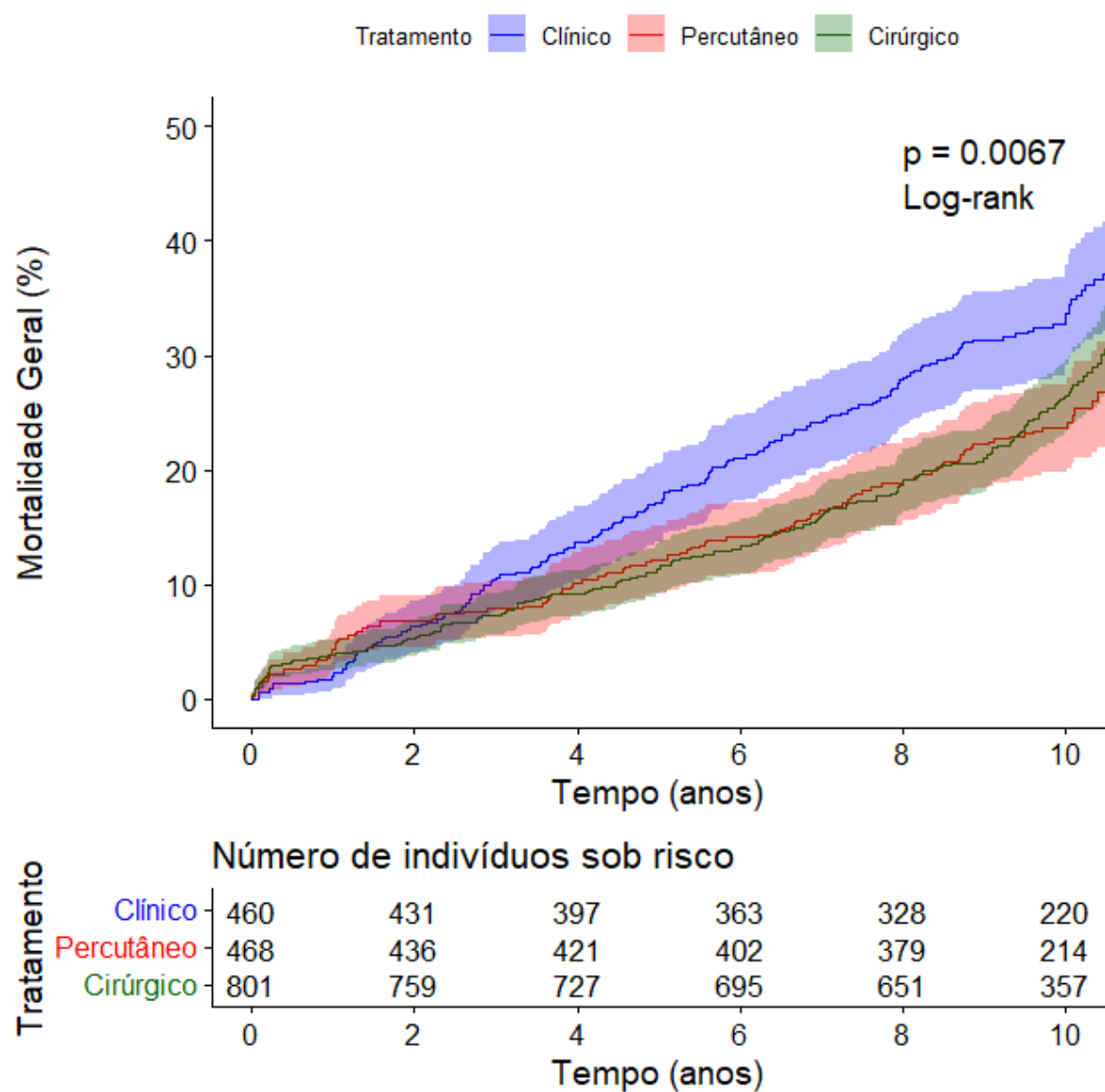


Figura 4. Kaplan-Meier de sobrevida nos grupos clínico, percutâneo e cirúrgico para mortalidade geral

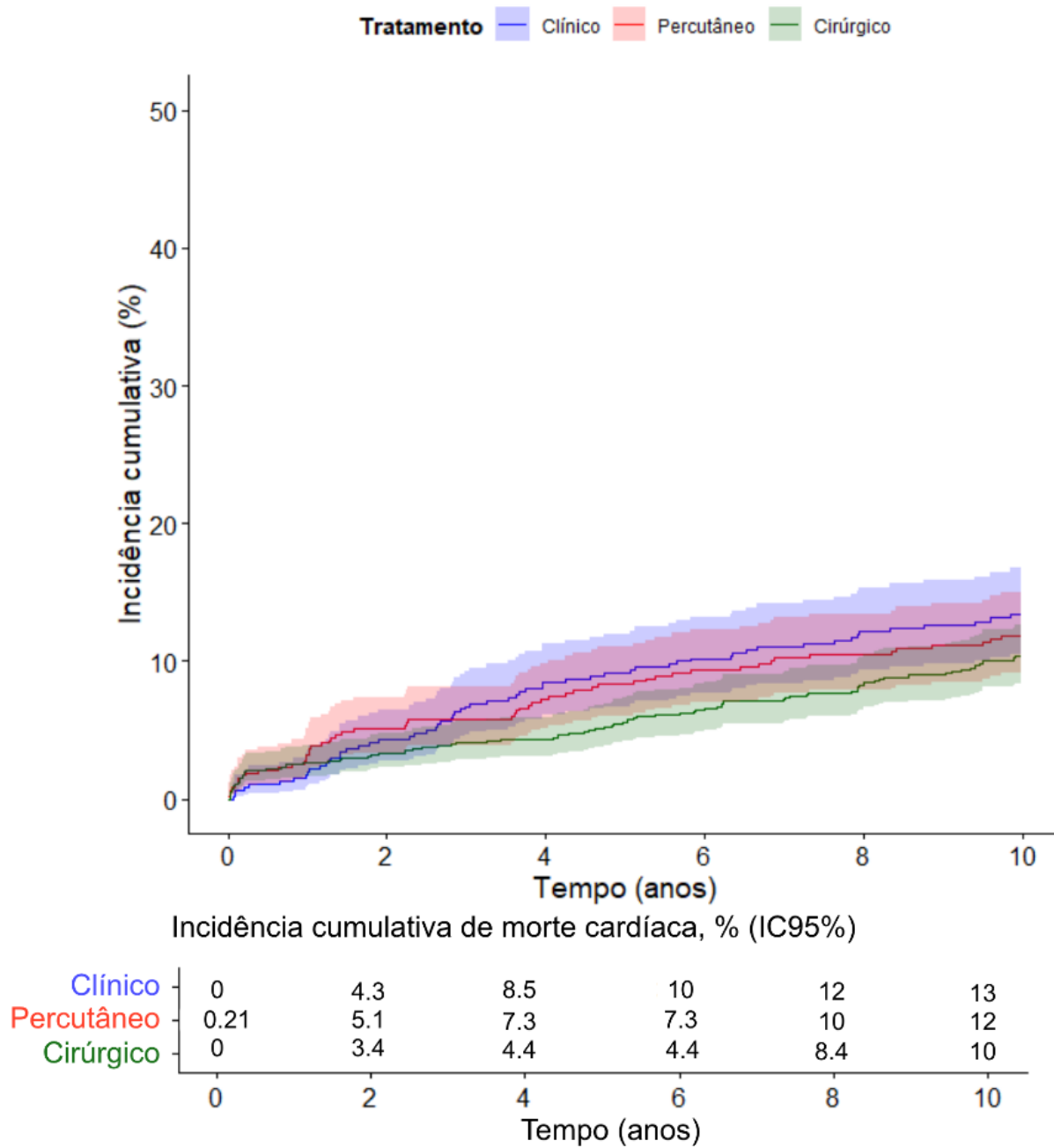


Figura 5A. Curva de CIF para mortalidade cardíaca.

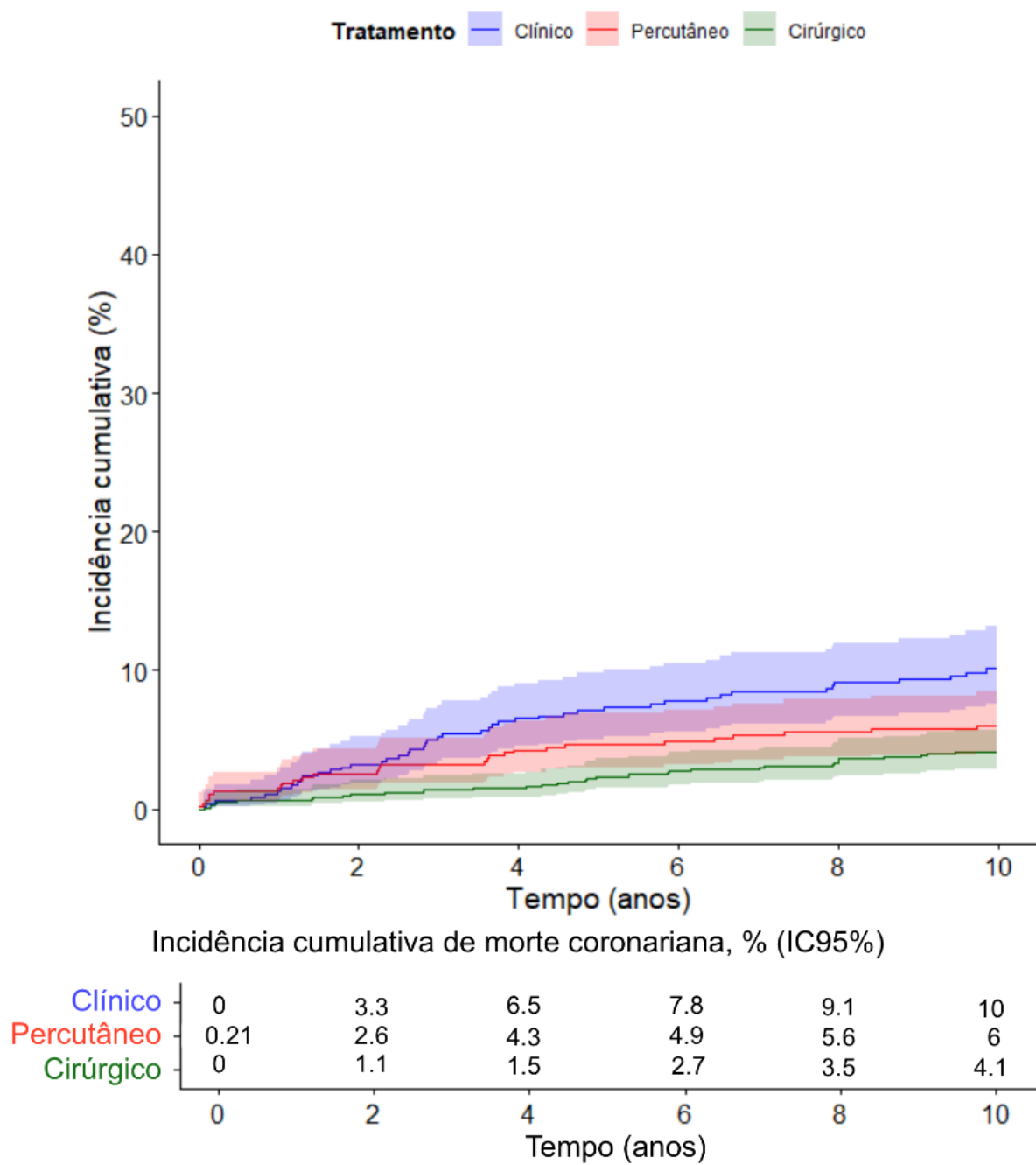


Figura 5B. Curva de CIF para mortalidade coronariana.

Em relação aos eventos coronarianos, o grupo cirúrgico apresentou menor taxa tanto de ocorrência de IAM, quanto de mortalidade coronariana, conforme apresentado na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3. Resultados da ocorrência de IAM e morte por IAM.					
Evento	Clínico (N = 460)	Percutâneo (N = 468)	Cirúrgico (N = 801)	Total (N = 1729)	Valor-p
IAM - no. (%)	74 (16)	58 (12)	70 (9)	202 (12)	<0,001
Mortalidade por IAM - no. (%)	50 (11)	32 (7)	40 (5)	122 (7)	<0,001
Abreviações: IAM – Infarto Agudo do Miocárdio.					

Dentre os óbitos de origem cardíaca, no grupo clínico 50 (64%) foram por IAM, 16 (21%) por morte súbita e 7 (9%) por IC; no grupo percutâneo 32 (48%) por IAM, 15 (23%) por morte súbita e 12 (18%) por IC; enquanto no grupo cirúrgico, 40 (42%) por IAM, 25 (26%) por IC e 17 (18%) por morte súbita.

Por outro lado, dentre os óbitos de causa não cardíaca, o grupo clínico apresentou 29 (33%) ocorrências de sepse e 26 (30%) de neoplasia; o grupo percutâneo apresentou 19 (37%) óbitos tanto por sepse, quanto por neoplasia; por fim, o grupo cirúrgico apresentou 34 (27%) mortes devido à sepse e 29 (23%) à neoplasia.

4.3. Análise multivariada de mortalidade

Os resultados dos modelos de Cox das mortalidades ajustadas para variáveis que influenciam na mortalidade geral, cardíaca, coronariana e não cardíaca estão descritos nas Tabelas 4, 5, 6 e 7.

Tabela 4. Resultados da análise de Cox para mortalidade geral.		
Variável	HR ajustado* (IC 95%)^a	Valor-p
Tratamento percutâneo vs. clínico	0,71 (0,57-0,89)	0,003
Tratamento cirúrgico vs. clínico	0,71 (0,58-0,86)	<0,001
Tratamento percutâneo vs. cirúrgico	1,00 (0,81-1,25)	0,95
Idade (anos)	1,04 (1,03-1,05)	<0,001
Sexo feminino vs. masculino	0,63 (0,52-0,76)	<0,001
Hipertensão	1,42 (1,15-1,76)	0,001
Diabetes	1,16 (0,96-1,41)	0,1
Sem tabagismo vs. tabagismo	0,90 (0,72-1,14)	0,4
Ex-tabagismo vs. tabagismo	0,71 (0,54-0,93)	0,01
Fração de ejeção (%)	0,98 (0,97-0,99)	<0,001
Anatomia triarterial vs. biarterial	1,04 (0,87-1,25)	0,6
TFG (ml/min)	0,99 (0,98-0,99)	<0,001
LDL (mg/dL)	1,00 (0,99-1,00)	0,4
Abreviações: HR - hazard ratio; LDL - lipoproteína de baixa densidade; TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de CKD-EPI.		
* Modelo ajustado para idade, sexo, tratamento, hipertensão, diabetes, tabagismo, fração de ejeção, anatomia coronariana, TFG e colesterol LDL.		
^a Para variáveis contínuas, HRs são para cada aumento de 1 ponto da variável.		

Tabela 5. Resultados da análise de Cox para mortalidade cardíaca.		
Variável	HR ajustado* (IC 95%)^a	Valor-p
Tratamento percutâneo vs. clínico	0,84 (0,60-1,16)	0,3
Tratamento cirúrgico vs. clínico	0,68 (0,50-0,92)	0,01
Tratamento percutâneo vs. cirúrgico	1,24 (0,89-1,70)	0,2
Idade (anos)	1,04 (1,02-1,05)	<0,001
Sexo feminino vs. masculino	0,77 (0,58-1,03)	0,08
Hipertensão	1,62 (1,16-2,27)	0,005
Diabetes	1,11 (0,83-1,48)	0,5
Sem tabagismo vs. tabagismo	1,01 (0,71-1,43)	0,9
Ex-tabagismo vs. tabagismo	0,67 (0,43-1,03)	0,07
Fração de ejeção (%)	0,98 (0,96-0,99)	<0,001
Anatomia triarterial vs. biarterial	0,98 (0,75-1,28)	0,9
TFG (ml/min)	0,99 (0,98-0,99)	0,04
LDL (mg/dL)	1,00 (1,00-1,01)	0,006
Abreviações: HR - hazard ratio; LDL - lipoproteína de baixa densidade; TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de CKD-EPI.		
* Modelo ajustado para idade, sexo, tratamento, hipertensão, diabetes, tabagismo, fração de ejeção, anatomia coronariana, TFG e colesterol LDL.		
^a Para variáveis contínuas, HRs são para cada aumento de 1 ponto da variável.		

Tabela 6. Resultados da análise de Cox para mortalidade coronariana.		
Variável	HR ajustado* (IC 95%)^a	Valor-p
Tratamento percutâneo vs. clínico	0,64 (0,41-1,01)	0,055
Tratamento cirúrgico vs. clínico	0,45 (0,29-0,69)	<0,001
Tratamento percutâneo vs. cirúrgico	1,44 (0,90-2,30)	0,15
Idade (anos)	1,04 (1,02-1,07)	<0,001
Sexo feminino vs. masculino	0,72 (0,48-1,08)	0,1
Hipertensão	1,36 (0,87-2,10)	0,2
Diabetes	1,28 (0,85-1,94)	0,2
Sem tabagismo vs. tabagismo	0,88 (0,55-1,40)	0,6
Ex-tabagismo vs. tabagismo	0,45 (0,24-0,84)	0,01
Fração de ejeção (%)	0,98 (0,96-0,99)	0,01
Anatomia triarterial vs. biarterial	1,04 (0,71-1,51)	0,8
TFG (ml/min)	0,99 (0,98-1,00)	0,3
LDL (mg/dL)	1,00 (1,00-1,01)	0,08
Abreviações: HR - hazard ratio; LDL - lipoproteína de baixa densidade; TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de CKD-EPI.		
* Modelo ajustado para idade, sexo, tratamento, hipertensão, diabetes, tabagismo, fração de ejeção, anatomia coronariana, TFG e colesterol LDL.		
^a Para variáveis contínuas, HRs são para cada aumento de 1 ponto da variável.		

Tabela 7. Resultados da análise de Cox para mortalidade não cardíaca.		
Variável	HR ajustado* (IC 95%)^a	Valor-p
Tratamento percutâneo vs. clínico	0,59 (0,42-0,83)	0,003
Tratamento cirúrgico vs. clínico	0,73 (0,56-0,97)	0,03
Tratamento percutâneo vs. cirúrgico	0,80 (0,58-1,11)	0,2
Idade (anos)	1,04 (1,02-1,06)	<0,001
Sexo feminino vs. masculino	0,60 (0,44-0,80)	<0,001
Hipertensão	1,31 (0,97-1,77)	0,08
Diabetes	1,11 (0,84-1,47)	0,5
Sem tabagismo vs. tabagismo	0,87 (0,62-1,21)	0,4
Ex-tabagismo vs. tabagismo	0,80 (0,55-1,17)	0,3
Fração de ejeção (%)	0,99 (0,98-1,00)	0,08
Anatomia triarterial vs. biarterial	1,11 (0,86-1,45)	0,4
TFG (ml/min)	0,99 (0,98-0,99)	0,002
LDL (mg/dL)	0,99 (0,99-1,00)	0,2
Abreviações: HR - hazard ratio; LDL - lipoproteína de baixa densidade; TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de CKD-EPI. * Modelo ajustado para idade, sexo, tratamento, hipertensão, diabetes, tabagismo, fração de ejeção, anatomia coronariana, TFG e colesterol LDL. ^a Para variáveis contínuas, HRs são para cada aumento de 1 ponto da variável.		

As variáveis utilizadas para o ajuste foram: tipo de tratamento, idade, sexo, hipertensão, diabetes, tabagismo, fração de ejeção, número de artérias coronarianas comprometidas, taxa de filtração glomerular e LDL.

Referente à mortalidade geral, os tratamentos intervencionistas apresentaram menor risco de ocorrência de morte em relação ao tratamento clínico isolado, sendo o risco 29% menor no tratamento cirúrgico e no tratamento percutâneo. Além disso, para cada aumento de um ano de idade, houve 4% maior risco de mortalidade. Quanto ao sexo, pacientes do sexo feminino apresentaram 37% menor risco de mortalidade geral. Indivíduos hipertensos apresentaram 42% mais risco de óbito, assim como pacientes tabagistas apresentaram 29% maior risco em relação a ex-tabagistas. Outrossim, para cada aumento de 1% de fração de ejeção, houve redução de 2% no risco de mortalidade. Por fim, em relação à função renal, a redução da TFG associou-se com aumento de mortalidade. As demais variáveis não demonstraram associação significativa com mortalidade.

Quanto ao risco de morte cardíaca, apenas o tratamento cirúrgico esteve associado a uma redução de 32% de morte cardíaca em relação ao tratamento clínico. Da mesma forma que na mortalidade geral, o aumento de idade, a redução da fração de ejeção, a presença de hipertensão e a redução de TFG, também se relacionaram com um aumento de mortalidade. O restante dos fatores não se associou de maneira significativa a mortalidade cardíaca. Não houve violação na suposição de riscos proporcionais (teste global de Schoenfeld: $p = 0,4$).

Na análise multivariada da mortalidade por causa coronariana, o tratamento cirúrgico esteve associado com uma redução de 55% desses óbitos em relação ao grupo clínico. A suposição global de riscos proporcionais para este desfecho não foi violada (teste global de Schoenfeld: $p = 0,06$). Entretanto, a variável de tratamento cirúrgico apresentou evidências de não proporcionalidade ao longo do tempo ($p = 0,018$).

Em relação aos óbitos de causa não cardíaca, pacientes submetidos aos tratamentos coronarianos invasivos tiveram um menor de risco desse tipo de óbito em relação ao tratamento clínico, sendo que o tratamento percutâneo reduziu em 41% e o tratamento cirúrgico em 27% dessa mortalidade. O aumento de idade, o sexo masculino e a redução de TFG foram as variáveis que tiveram associação positiva com maior risco de mortes não cardíacas.

Foram realizadas as análises de riscos-competitivos de Fine-Gray para os desfechos primário (mortalidade cardíaca e coronariana), os quais estão apresentados nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Análise de Fine-Gray para mortalidade cardíaca.		
Variável	HR de subdistribuição* (IC 95%) ^a	Valor-p
Tratamento percutâneo vs. clínico	0,90 (0,65-1,25)	0,5
Tratamento cirúrgico vs. clínico	0,71 (0,52-0,96)	0,03
Tratamento percutâneo vs. cirúrgico	1,27 (0,92-1,75)	0,15
Idade (anos)	1,04 (1,02-1,05)	<0,001
Sexo feminino vs. masculino	0,84 (0,63-1,13)	0,2
Hipertensão	1,54 (1,10-2,31)	0,01
Diabetes	1,14 (0,86-1,53)	0,4
Sem tabagismo vs. tabagismo	1,02 (0,73-1,43)	0,9
Ex-tabagismo vs. tabagismo	0,69 (0,46-1,04)	0,08
Fração de ejeção (%)	0,98 (0,97-0,99)	0,03
Anatomia triarterial vs. biarterial	0,95 (0,73-1,25)	0,8
TFG (ml/min)	0,99 (0,98-1,00)	0,2
LDL (mg/dL)	1,00 (1,00-1,01)	0,02
Abreviações: HR - hazard ratio; LDL - lipoproteína de baixa densidade; TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de CKD-EPI. * Modelo ajustado para idade, sexo, tratamento, hipertensão, diabetes, tabagismo, fração de ejeção, anatomia coronariana, TFG e colesterol LDL. ^a Para variáveis contínuas, HRs são para cada aumento de 1 ponto da variável.		

Tabela 9. Análise de Fine-Gray para mortalidade coronariana.		
Variável	HR de subdistribuição* (IC 95%) ^a	Valor-p
Tratamento percutâneo vs. clínico	0,66 (0,41-1,05)	0,08
Tratamento cirúrgico vs. clínico	0,45 (0,29-0,70)	<0,001
Tratamento percutâneo vs. cirúrgico	1,46 (0,90-2,37)	0,1
Idade (anos)	1,04 (1,01-1,06)	0,004
Sexo feminino vs. masculino	0,80 (0,53-1,22)	0,3
Hipertensão	1,28 (0,80-2,03)	0,3
Diabetes	1,32 (0,88-1,99)	0,2
Sem tabagismo vs. tabagismo	0,89 (0,56-1,41)	0,6
Ex-tabagismo vs. tabagismo	0,47 (0,26-0,86)	0,01
Fração de ejeção (%)	0,98 (0,96-0,99)	0,03
Anatomia triarterial vs. biarterial	1,04 (0,71-1,53)	0,8
TFG (ml/min)	0,99 (0,98-1,01)	0,5
LDL (mg/dL)	1,00 (1,00-1,01)	0,08
Abreviações: HR - hazard ratio; LDL - lipoproteína de baixa densidade; TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de CKD-EPI.		
* Modelo ajustado para idade, sexo, tratamento, hipertensão, diabetes, tabagismo, fração de ejeção, anatomia coronariana, TFG e colesterol LDL.		
^a Para variáveis contínuas, HRs são para cada aumento de 1 ponto da variável.		

No modelo de Fine-Gray para mortalidade cardíaca, o tratamento cirúrgico esteve associado com uma mortalidade 29% menor em relação ao tratamento clínico. Além disso, o aumento de idade, presença de hipertensão e a redução de FEVE também estiveram associadas com esse tipo de mortalidade.

Para mortalidade coronariana, a análise de Fine-Gray revelou que a cirurgia de revascularização miocárdica esteve relacionada com 55% de redução desse tipo de mortalidade, assim como aumento de idade, o status de ex-tabagista e a redução de FEVE estiveram associados à mortalidade coronariana.

Os gráficos de Forest Plot das análises de Fine-Gray para mortes cardíacas e coronarianas estão representados nas Figuras 6A e 6B.

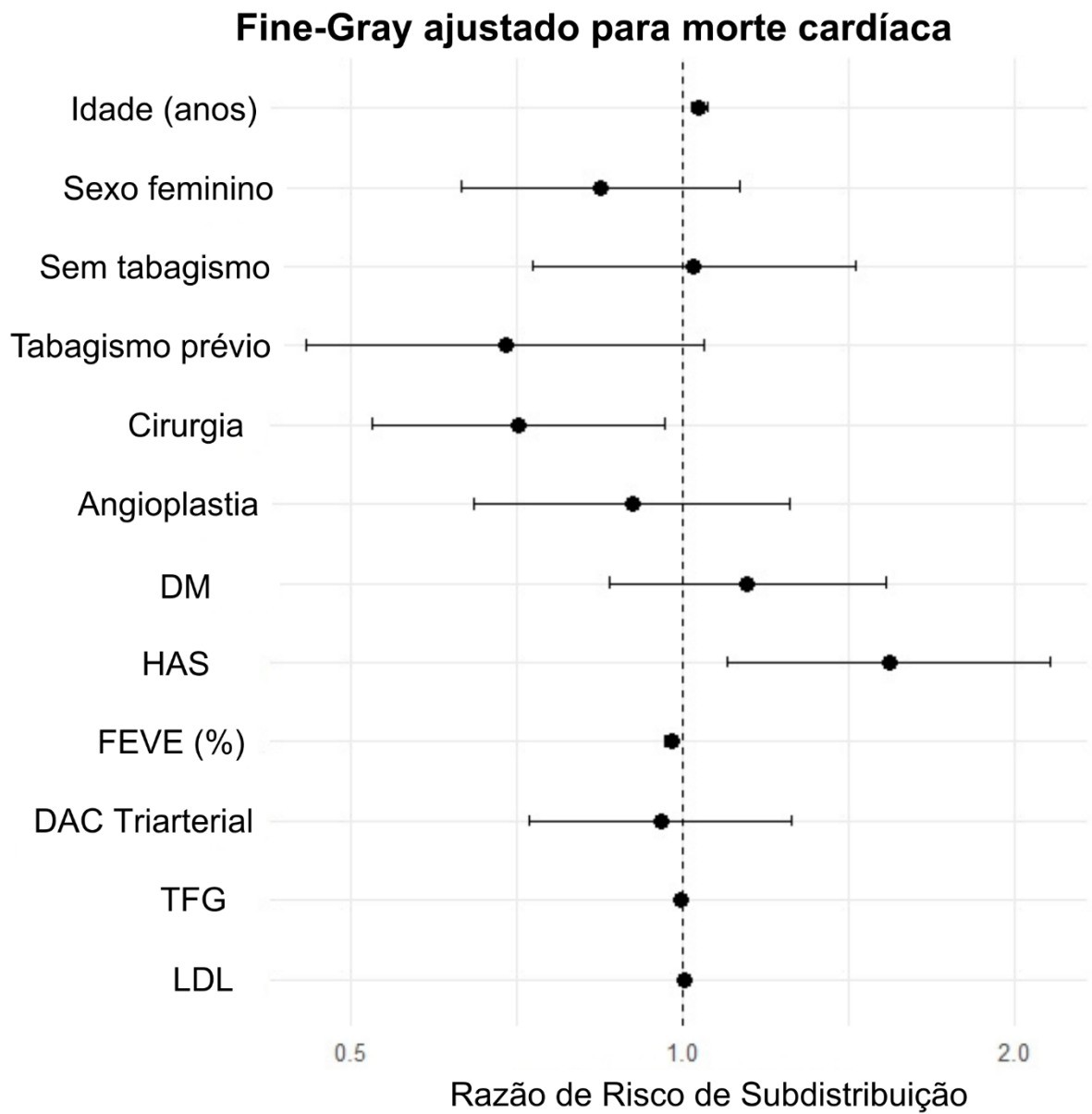


Figura 6A. Forest Plot da análise de Fine-Gray para mortes cardíacas.

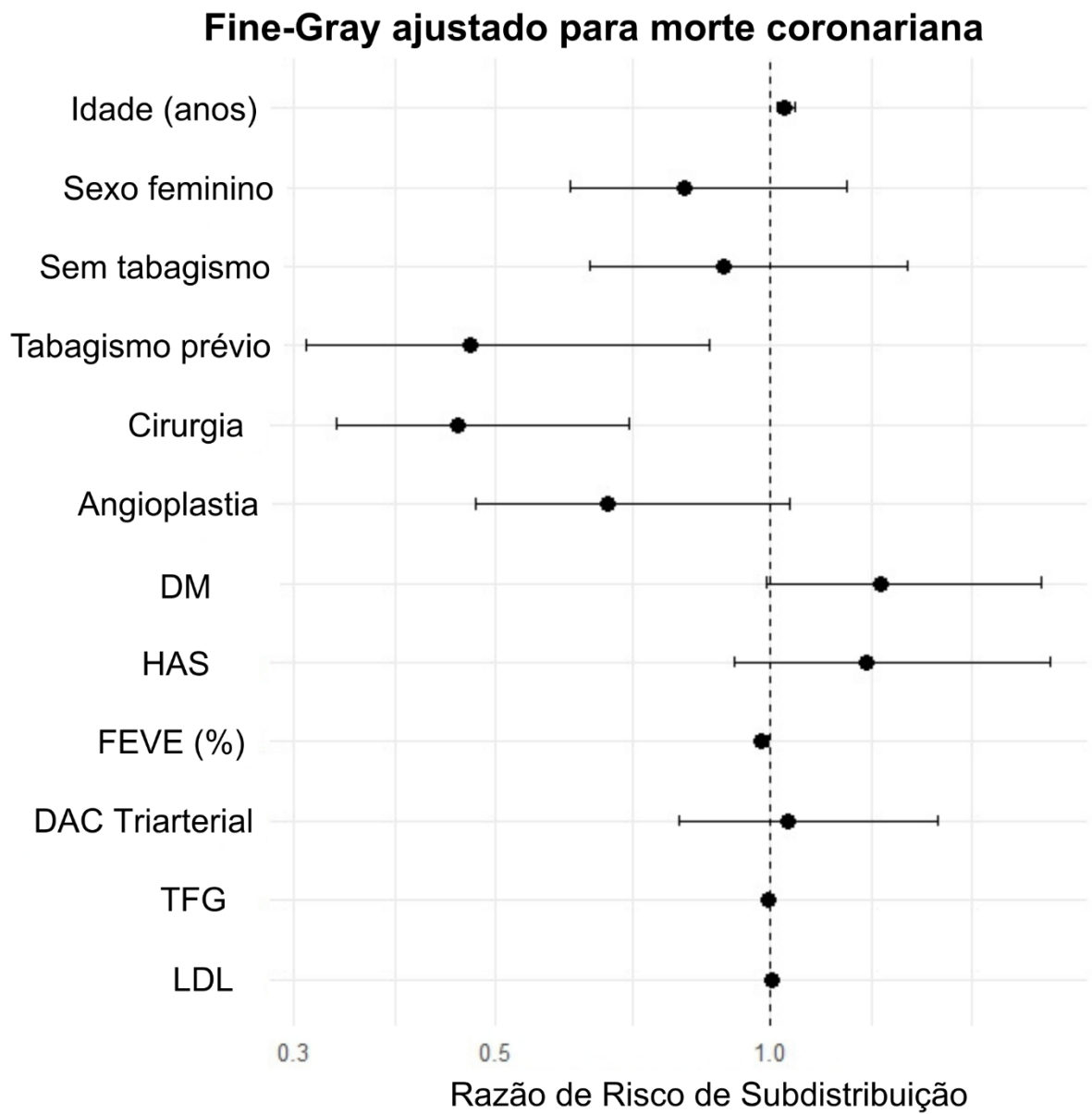


Figura 6B. Forest Plot da análise de Fine-Gray para mortes coronarianas.

4.4. Avaliação de neoplasias e óbitos de causa neoplásica

A ocorrência de neoplasias durante o acompanhamento dos pacientes e a quantidade de óbitos por essa causa estão representadas na Tabela 10. Nota-se que o tipo de tratamento coronariano não influenciou a ocorrência nem a mortalidade neoplásica.

A principal neoplasia que ocorreu ao longo do estudo foi a neoplasia de próstata (25 casos; 22%), seguida de neoplasia do trato gastrointestinal (20 casos; 18%) e de pulmão (19 casos; 17%). As malignidades que mais resultaram em óbito foram: de pulmão (17 mortes; 24%), trato gastrointestinal (12 mortes; 17%), próstata (9 mortes; 13%) e pâncreas (7 mortes; 10%).

Tabela 10. Resultados da ocorrência de neoplasia e morte por neoplasia.					
Evento	Clínico (N = 460)	Percutâneo (N = 468)	Cirúrgico (N = 801)	Total (N = 1729)	Valor- p
Neoplasia - no. (%)	33 (7)	26 (6)	54 (7)	113 (7)	0,7
Mortalidade Neoplásica - no. (%)	26 (6)	18 (4)	29 (4)	73 (4)	0,3

5. DISCUSSÃO

5. Discussão

Este estudo observou que o único tratamento associado à redução de mortalidade cardíaca e de mortalidade coronariana em pacientes com doença coronariana multiarterial crônica e função ventricular preservada foi a cirurgia de revascularização miocárdica, em comparação ao tratamento clínico isolado. O grupo submetido à cirurgia apresentou redução de 29% de mortes cardíacas e de 55% nas mortes coronarianas em relação ao grupo tratado clinicamente durante o seguimento de longo prazo. A ausência desse efeito no grupo submetido à intervenção coronária percutânea reforça que esse benefício é decorrente da cirurgia, e não da estratégia intervencionista em si.

É válido ressaltar, que a diferença de mortalidade geral entre os grupos de tratamento observada nesse estudo, evidenciada pela maior mortalidade geral no grupo clínico, não foi observada em diversos outros trabalhos em populações com DAC crônica, que encontraram mortalidade geral semelhante entre os tratamentos. Essa similaridade de mortalidade por todas as causas entre as diferentes estratégias terapêuticas pode ser observada na meta-análise de Eliano Navarese, que estudou especificamente a mortalidade em pacientes com DAC crônica após estratégias de revascularização e o tratamento clínico³⁹. No presente estudo, destaca-se que a intensidade da associação relacionada à cirurgia de revascularização em comparação ao tratamento medicamentoso, representada estatisticamente pelo “hazard ratio”, tornou-se cada vez mais pronunciada à medida que se consideraram causas de morte mais específicas, com maior magnitude da redução da mortalidade cardíaca e, sobretudo, coronariana associada ao tratamento cirúrgico, apesar do número significativamente menor de eventos, e consequentemente menor poder estatístico. Esse gradiente é compatível com a plausibilidade biológica dessa associação e acrescenta evidências robustas à literatura existente, diferentes das observadas até o presente momento^{18, 39}.

A forma única de análise de mortalidade empregada nesse estudo enfoca no efeito biológico e no potencial benefício real dos tratamentos no leito coronariano. Após décadas de estudos em DAC demonstrando ausência de diferenças significativas entre as estratégias terapêuticas e da constante tendência de combinar desfechos fatais e não fatais para aumentar o poder estatístico em busca de detectar

possíveis diferenças, a reavaliação da forma de análise dos desfechos nesse cenário tem sido amplamente discutida e valorizada. Enquanto alguns autores sugerem abandonar a análise de mortalidade em estudos de DAC devido à baixa incidência de eventos e à dificuldade em demonstrar diferenças entre tratamentos¹⁷, esse estudo apresenta uma perspectiva diferente. Quando os óbitos são analisados de acordo com sua causa específica, os resultados podem ser diferentes, sugerindo que uma análise direcionada pode ser mais informativa do que a tendência de generalizar os desfechos.

A análise da mortalidade possui diversos desafios. Um dos principais é a presença do risco concorrente de mortes não relacionadas ao coração ou às artérias coronárias, como por neoplasias e infecções. Subanálises do estudo ISCHEMIA evidenciaram que as mortes não cardíacas ocorreram com incidência inesperadamente elevada no grupo submetido à estratégia invasiva, superando o efeito protetor sobre a mortalidade cardíaca e impedindo a demonstração de diferenças de mortalidade entre as estratégias de tratamento^{13,18}. No presente estudo, embora todos os pacientes apresentassem doença coronariana multiarterial e um perfil de elevada gravidade, as mortes não cardíacas também atingiram magnitude semelhante às mortes cardíacas, em consonância com dados previamente descritos na literatura. Entretanto, esse achado não influenciou os resultados, uma vez que o objetivo foi avaliar especificamente o impacto dos tratamentos sobre a mortalidade coronariana. Para uma avaliação mais precisa desses eventos concorrentes, foi aplicado um modelo robusto de incidência cumulativa, o modelo “Fine-Gray”, o qual confirmou os achados obtidos pela análise de Cox específico para a causa. A ocorrência desses óbitos concorrentes é esperada devido à idade e aos fatores de risco da população estudada. Ademais, a predominância das mortes não-cardíacas no grupo clínico permanece sem uma explicação definitiva. Diversas hipóteses podem ser consideradas, entre elas a possibilidade de que a correção da isquemia nas estratégias intervencionistas aumente a capacidade do paciente de sobreviver a eventos não cardíacos. No entanto, esse estudo não foi desenhado para responder a essa questão.

Uma característica importante desse estudo em relação aos trabalhos anteriores foi a inclusão de três estratégias terapêuticas, considerando que as abordagens invasivas (cirurgia e angioplastia) são substancialmente diferentes e

podem produzir efeitos distintos sobre a mortalidade, conforme demonstrado nos presentes resultados. Além disso, as causas de morte foram investigadas de forma ativa e classificadas rigorosamente, uma vez que, quando a mortalidade não constitui o desfecho primário dos estudos, frequentemente as causas dos óbitos não são claramente estabelecidas, resultando em quantidade significativa de eventos classificados como de causa desconhecida. A ausência de padronização na definição de algumas causas de morte também representa um desafio importante nos estudos, considerando que muitos pacientes podem apresentar inicialmente um evento não cardíaco e evoluir para óbito em decorrência de descompensação cardíaca, ou o inverso. Por fim, a utilização de desfechos cardiovasculares em estudos de DAC também pode influenciar os resultados, visto que determinados eventos vasculares não estão diretamente relacionados à doença coronariana e ao seu tratamento.

Algumas limitações do estudo devem ser pontuadas. A natureza retrospectiva do estudo impõe vieses de informação, especialmente nos casos em que essa informação foi obtida por meio de relatos de familiares. Além disso, existe a possibilidade de viés de seleção e de confundimento residual, apesar da coleta abrangente das variáveis clínicas basais. Além disso, algumas variáveis apresentaram dados ausentes que necessitaram de imputação, o que pode ter influenciado as estimativas, apesar da utilização de métodos estatísticos padronizados.

6. CONCLUSÃO

6. Conclusão

Nesse estudo, a cirurgia de revascularização miocárdica esteve associada à redução da mortalidade cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana crônica durante o seguimento de longo prazo, devido à diminuição das mortes de causa coronariana em comparação ao tratamento clínico. A predominância da mortalidade de origem não cardíaca, mais observada no grupo clínico, enfatiza a complexidade da análise da mortalidade para a comparação dos tratamentos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referências bibliográficas

1. McLeod C, Norman R, Litton E, Saville BR, Webb S, Snelling TL. Choosing primary endpoints for clinical trials of health care interventions. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019;16:100486. doi:10.1016/j.conctc.2019.100486.
2. Pocock SJ, Rossello X, Owen R, Collier TJ, Stone GW, Rockhold FW. Primary and secondary outcome reporting in randomized trials: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(8):827-39. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.024.
3. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(7):701-7. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.034.
4. Hermans WR, Foley DP, Rensing BJ, Rutsch W, Heyndrickx GR, Danchin N, et al. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. CARPORT and MERCATOR Study Groups. *Am J Cardiol.* 1993;72(14):14-20. doi:10.1016/0002-9149(93)90211-T.
5. Keane D, Buis B, Reifart N, Plocker TH, Ernst JM, Mast EG, et al. Clinical and angiographic outcome following implantation of the new less shortening wallstent in aortocoronary vein grafts: introduction of a second generation stent in the clinical arena. *J Interv Cardiol.* 1994;7(6):557-64. doi:10.1111/j.1540-8183.1994.tb00496.x.
6. Braunwald E, Cannon CP, McCabe CH. Use of composite endpoints in thrombolysis trials of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993;72(19):3-12. doi:10.1016/0002-9149(93)90101-H.
7. Santamaría DB, Alfonso JE, Grueso RR, Rodríguez LC, Dominguez CA, Ospina CA. Making sense of composite endpoints in clinical research. *J Clin Med.* 2023;12(13):4371. doi:10.3390/jcm12134371.
8. Armstrong PW, Westerhout CM. Composite end points in clinical research. *Circulation.* 2017;135(23):2299-307. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026229.
9. Coronary Artery Surgery Study (CASS). Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation.* 1983;68(5):939-50. doi:10.1161/01.CIR.68.5.939.
10. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med.* 1984;311(21):1333-9. doi:10.1056/NEJM198411223112102.

11. Varnauskas E, European Coronary Surgery Study Group. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med*. 1988;319(6):332-7. doi:10.1056/nejm198808113190603.
12. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669.
13. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
14. Sasieni PD, Wald NJ. Should a reduction in all-cause mortality be the goal when assessing preventive medical therapies? *Circulation*. 2017;135(21):1985-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023359.
15. Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):618-20. doi:10.1016/S0735-1097(99)00250-8.
16. Morrow DA, Wiviott SD. Classification of deaths in cardiovascular outcomes trials. *Circulation*. 2019;139(7):874-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038359.
17. Stone GW, Gaudino M. Reconsidering the direction of coronary revascularization trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(19):1974-8. doi:10.1016/j.jacc.2023.03.387.
18. Sidhu MS, Alexander KP, Huang Z, O'Brien SM, Chaitman BR, Stone GW, et al. Causes of cardiovascular and noncardiovascular death in the ISCHEMIA trial. *Am Heart J*. 2022;248:72-83. doi:10.1016/j.ahj.2022.01.017.
19. Fanaroff AC, Roe MT, Clare RM, Lokhnygina Y, Navar AM, Giugliano RP, et al. Competing risks of cardiovascular versus noncardiovascular death during long-term follow-up after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005840. doi:10.1161/JAHA.117.005840.
20. Wang EY, Dixon J, Schiller NB, Whooley MA. Causes and predictors of death in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(1):27-34. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.006.
21. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR Study). *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1142-5. doi:10.1016/j.amjcard.2013.12.019.
22. Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM, et al. Survival after invasive or conservative management of stable coronary

- disease. Circulation. 2023;147(1):8-19.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714.
23. Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, Rahouma M, Naik A, Robinson NB, et al. Overall and cause-specific mortality in randomized clinical trials comparing percutaneous interventions with coronary bypass surgery: a meta-analysis. JAMA Intern Med. 2020;180(12):1638-46. doi:10.1001/jamainternmed.2020.4748.
 24. Butt J, Sørensen R, Bäck C, Gerds TA, Kober L, Gislason G, et al. Short- and long-term cause of death in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting: a nationwide cohort study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;156(1):54-60. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.106.
 25. 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. 2012;23(2):79-84. doi:10.1097/MCA.0b013e32834f112a.
 26. Peng AW, Dardari ZA, Blumenthal RS, Dzaye O, Obisesan OH, Uddin SM, et al. Very high coronary artery calcium (CAC ≥ 1000) and association with CVD events, non-CVD outcomes, and mortality: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation. 2021;143(16):1571-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050545.
 27. Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases—expanding the concept of cardio-oncology. Cardiovasc Res. 2019;115(5):824-9. doi:10.1093/cvr/cvz058.
 28. Osawa K, Nakanishi R, Budoff MJ. Coronary artery calcification: report from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Glob Heart. 2016;11(3):287-93. doi:10.1016/j.gheart.2016.08.001.
 29. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, Al-Mallah MH, Miedema MD, Ouyang P, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(5):568-76. doi:10.1016/j.jcmg.2015.09.020.
 30. Chen HH, Lo YC, Pan WS, Liu SJ, Yeh TL, Liu LY. Association between coronary artery disease and incident cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. PeerJ. 2023;11:e14922. doi:10.7717/peerj.14922.
 31. Darwazah AK, Shehata S. Detrimental effect of cardiopulmonary bypass on malignant disease. J Cardiothorac Surg. 2011;6:13. doi:10.1186/1749-8090-6-13.
 32. Kucukarslan N, Tatar T, Uzun M, Yavuz I, Ozal E, Tatar H. Coronary artery bypass surgery in patients with malignancy: a single-center study with comparison to patients without malignancy. J Card Surg. 2009;24(2):151-5. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00815.x.

33. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(2):552-9. doi:10.1016/0003-4975(93)91048-R.
34. Panagiotopoulos I, Palatianos G, Michalopoulos A, Chatzigeorgiou A, Prapas S, Kamper EF. Alterations in biomarkers of endothelial function following on-pump coronary artery revascularization. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(6):389-98. doi:10.1002/jcla.20416.
35. Mennander A, Nielsen SJ, Skyttä T, Smith ML, Martinsson A, Pivodic A, et al. Long-term risk for incident cancer in patients undergoing coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2025;67(4):ezaf110. doi:10.1093/ejcts/ezaf110.
36. Lopez EO, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
37. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CA, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8):e93-e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123.
38. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(4):403-69. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.018.
39. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2021;42(45):4638-51. doi:10.1093/eurheartj/ehab246.
40. Hinkle LE Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation.* 1982;65(3):457-64. doi:10.1161/01.cir.65.3.457.