

**Pedro Manuel Quelhas Lima Engrácia Antunes**

**CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA**  
**Análise de resultados e desenvolvimento de modelos**  
**de estratificação de risco**

**Coimbra**

**2009**



Dissertação de candidatura ao grau de doutor apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de Coimbra em Medicina



**A minha mulher Isabelinha  
e às nossas filhas Francisca, Madalena e Carlota**

*Pelo tempo que este trabalho retirou à sua convivência*



**Aos meus pais**

*O sentimento da mais viva gratidão*



**Ao**

**Prof. Doutor Manuel de Jesus Antunes**

*Reconhecimento profundo pelo saber transmitido e pela amizade e confiança  
que sempre me dispensou.*

*A ele dedicamos esta dissertação.*



## **AGRADECIMENTOS**

*Ao concluirmos esta tese de doutoramento, queremos aqui expressar o nosso agradecimento a todos aqueles que nele se empenharam e para ele contribuíram de uma forma séria.*

*Ao Prof. Doutor Manuel de Jesus Antunes, Professor Catedrático de Cirurgia Cardiotorácica e Director do Centro de Cirurgia Cardiotorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, nosso Mestre e Orientador desta dissertação, dedicamos este trabalho, cuja concretização só foi possível com os ensinamentos, os seus incentivos e disponibilidade permanentes e pela sua participação activa em todas as etapas da sua realização. Ao nosso Mestre agradeço também, o empenhamento e a ajuda preciosa na orientação, elaboração e na discussão dos assuntos referidos neste trabalho, que muito beneficiaram com a sua profunda e extensa riqueza científica. Finalmente, ao nosso Mestre agradeço ainda toda a nossa formação e a referência que sempre constituiu como clínico, como cientista, como pedagogo e como homem.*

*Ao Dr. Ferrão de Oliveira e ao Dr. Luís Eugénio pela participação activa em vários assuntos referidos neste trabalho, pela contribuição empenhada que deram à nossa preparação como cirurgião cardiotorácico e ainda pela amizade e pelo apoio e incentivo expresso tantas e tantas vezes em horas de maior incerteza. A nossa gratidão situa-se para além do que aqui nos é permitido expressar.*

*Ao Dr. António Ramalheira pela disponibilidade e contribuição que deu à nossa preparação em áreas diversas da Bioestatística com particular incidência no capítulo da Modelação Estatística. A ele nós devemos horas de frutuosos ensinamentos que nos permitiram desenvolver o conhecimento e alicerçar competências nesta área.*

*A todos quantos participaram no preenchimento do formulário da base de dados, manifestamos anonimamente o nosso agradecimento.*

*Ao Sr. Ferrão, agradecemos muito reconhecidamente a criação do programa de registo electrónico da base de dados.*



## ÍNDICE DE MATÉRIAS

<b>I. INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS DA TESE.....</b>	<b>1</b>
INTRODUÇÃO .....	3
NOTAS HISTÓRICAS E RESULTADOS .....	3
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO.....	8
BASES DE DADOS .....	12
OBJECTIVOS DA TESE .....	18
<b>II. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO E MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
POPULAÇÃO .....	25
METODOLOGIA CIRURGICA .....	34
PUBLICAÇÃO Nº 1 .....	46
PUBLICAÇÃO Nº 2 .....	54
ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	61
<b>III. RESULTADOS .....</b>	<b>65</b>
MORTALIDADE HOSPITALAR.....	67
COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS CEREBRAIS .....	71
COMPLICAÇÕES DO ESTERNO.....	80
INSUFICIÊNCIA RENAL.....	81
TEMPO DE INTERNAMENTO PROLONGADO .....	86
OUTROS RESULTADOS .....	92
<b>IV. DISCUSSÃO.....</b>	<b>95</b>
MORTALIDADE HOSPITALAR.....	97
COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS CEREBRAIS .....	104
COMPLICAÇÕES DO ESTERNO.....	112
INSUFICIÊNCIA RENAL.....	116
TEMPO DE INTERNAMENTO PROLONGADO .....	119
<b>V. ANÁLISE DE GRUPOS DE RISCO .....</b>	<b>123</b>
PUBLICAÇÃO Nº 3 .....	132
PUBLICAÇÃO Nº 4 .....	140
PUBLICAÇÃO Nº 5 .....	148
PUBLICAÇÃO Nº 6 .....	156
PUBLICAÇÃO Nº 7 .....	162
PUBLICAÇÃO Nº 8 .....	170
<b>VI. ANÁLISE DE COMPLICAÇÕES ESPECÍFICAS .....</b>	<b>177</b>
PUBLICAÇÃO Nº 9 .....	184
PUBLICAÇÃO Nº 10 .....	192
PUBLICAÇÃO Nº 11 .....	200
<b>VII. DESENVOLVIMENTO DE MODELOS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO .....</b>	<b>209</b>
PUBLICAÇÃO Nº 12 .....	214
PUBLICAÇÃO Nº 13 .....	220
<b>VIII. DISCUSSÃO FINAL E CONCLUSÕES .....</b>	<b>231</b>
TÉCNICA CIRÚRGICA .....	233
ANÁLISE DE GRUPOS DE RISCO .....	235
ANÁLISE DE COMPLICAÇÕES ESPECÍFICAS E DESENVOLVIMENTO DE MODELOS DE RISCO .....	237
MORTALIDADE HOSPITALAR.....	237
MORBILIDADE .....	240
COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS CEREBRAIS.....	240

INSUFICIÊNCIA RENAL .....	242
COMPLICAÇÕES DO ESTERNO .....	244
INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA, FALÊNCIA CARDIOVASCULAR E ÍNDICE COMPOSTO DE MORBILIDADE ..	245
TEMPO DE INTERNAMENTO PROLONGADO .....	245
<b>IX. FINAL DISCUSSION AND CONCLUSIONS .....</b>	<b>247</b>
BIBLIOGRAFIA .....	261
APÊNDICES .....	283

## Índice de Figuras

<i>Figura II-1</i> Evolução da idade média da população total e por sexo.....	26
<i>Figura II-2</i> Evolução da percentagem de doentes operados por grupos etários.....	26
<i>Figura II-3</i> Evolução da percentagem de doentes operados em função do sexo.....	27
<i>Figura II-4</i> Percentagem de doentes do sexo feminino em função do grupo etário.....	27
<i>Figura II-5</i> Distribuição da área de superfície corporal em função do sexo.....	28
<i>Figura II-6</i> Evolução da massa corporal durante o período do estudo.....	29
<i>Figura II-7</i> Percentagem anual de doentes diabéticos.....	29
<i>Figura II-8</i> Distribuição anual das classes de angina (CCS).....	30
<i>Figura II-9</i> Percentagem anual de doentes com história prévia documentada de enfarte agudo do miocárdio.....	30
<i>Figura II-10</i> Percentagem anual de doentes com história prévia de angioplastia coronária.....	31
<i>Figura II-11</i> Função ventricular esquerda (fracção de ejeção).....	32
<i>Figura II-12</i> Percentagem anual de doentes com doença do tronco comum esquerdo.....	32
<i>Figura II-13</i> Número de vasos com estenoses significativas.....	33
<i>Figura II-14</i> Prioridade da cirurgia.....	33
<i>Figura II-15</i> Evolução da técnica de clampagem da aorta. A clampagem intermitente foi utilizada de rotina no início, mas rapidamente abandonada em favor da fibrilhação ventricular induzida, ou consentida.....	36
<i>Figura II-16</i> Evolução do número médio de anastomoses por doente durante a década 1992-2001.....	39
<i>Figura II-17</i> Distribuição das anastomoses venosas em função dos vasos arteriais coronários (DA-descendente anterior; Dg- diagonal; OM- obtusa marginal; CD- coronária direita; DP- descendente posterior; PL-postero-lateral).....	40
<i>Figura II-18</i> Distribuição das anastomoses sequenciais.....	40
<i>Figura II-19</i> Evolução da percentagem de doentes com endarterectomia coronária durante a década 1992-2001.....	43
<i>Figura II-20</i> Evolução do tempo médio de circulação extra-corpórea em função do número de anastomoses durante a década 1992-2001.....	44
<i>Figura III-1</i> Incidência anual de mortalidade hospitalar. Evolução deste indicador durante a década 1992-2001.....	67
<i>Figura III-2</i> Mortalidade observada, esperada e ajustada ao risco. Evolução destes indicadores durante a década 1992-2001.....	70
<i>Figura III-3</i> Razão entre a mortalidade hospitalar observada e a esperada (O/E). Evolução deste indicador durante a década 1992-2001.....	70
<i>Figura III-4</i> Incidência de acidente cerebrovascular (1992-2001).....	71
<i>Figura III-5</i> Valores do acidente cerebrovascular observado, do esperado e do ajustado ao risco, relativos a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001).....	73
<i>Figura III-6</i> Razão entre o ACV observado e o esperado (O/E). Valores referentes a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001).....	73
<i>Figura III-7</i> Incidência de delirium (1992-2001).....	74
<i>Figura III-8</i> Contribuição relativa de cada variável do modelo na predição do risco de delirium.....	76
<i>Figura III-9</i> Modelo de estratificação de risco do delirium. Valores observados versus esperados dos decis de risco.....	77
<i>Figura III-10</i> Curva ROC do modelo de estratificação de risco do delirium.....	77
<i>Figura III-11</i> Valores do delirium observado, do esperado e do ajustado ao risco, relativos a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001).....	78
<i>Figura III-12</i> Razão entre o delirium observado e o esperado (O/E). Valores referentes a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001).....	79
<i>Figura III-13</i> Distribuição dos valores pré-operatórios da TFGe na população.....	82
<i>Figura III-14</i> Curvas ROC dos diferentes métodos de avaliação pré-operatória da função renal como preditores de risco de IRP.....	84
<i>Figura III-15</i> Tempo de internamento hospitalar. Valores centrais (média e mediana) do tempo de internamento observado em cada ano durante a década em estudo.....	86
<i>Figura III-16</i> Frequência de distribuição do tempo de internamento (em dias) no grupo de doentes (n=398) que apresentou um tempo de internamento hospitalar prolongado.....	87
<i>Figura III-17</i> Incidência da complicação TIP por ano durante a década 1992-2001.....	87
<i>Figura III-18</i> Contribuição relativa de cada variável do modelo na predição do risco de TIP.....	90

<i>Figura III-19 Modelo de estratificação de risco da complicação TIP. Valores observados versus esperados dos decis de risco.</i>	91
<i>Figura III-20 Curva ROC do modelo de estratificação de risco da complicação TIP.</i>	91
<i>Figura III-21 Percentagem anual de doentes com suporte inotrópico.</i>	92
<i>Figura III-22 Percentagem anual de doentes reoperados por hemorragia e/ou tamponamento cardíaco.</i>	93
<i>Figura IV-1 Variação do risco previsto de mortalidade com a idade, na ausência dos outros factores de risco.</i>	99
<i>Figura IV-2 Contribuição relativa de cada variável do modelo de estratificação de risco na predição do risco do acidente cerebrovascular.</i>	107
<i>Figura IV-3 Relação da idade com a incidência (A) e com o risco (B) de acidente cerebrovascular.</i>	107
<i>Figura IV-4 Contribuição relativa de cada variável do modelo de estratificação de risco na predição do risco de mediastinite.</i>	114

## Índice de Tabelas

<i>Tabela II-1 Dados da população relativamente aos grupos de IMC (magreza, normal, excesso de peso, obesidade e obesidade mórbida).</i>	28
<i>Tabela II-2 Distribuição do número de anastomoses distais.</i>	39
<i>Tabela II-3 Distribuição e tipo das anastomoses arteriais.</i>	41
<i>Tabela II-4 Dados gerais da revascularização em função do número de vasos doentes.</i>	42
<i>Tabela II-5 Número de doentes e tempo médio de CEC em função do número de anastomoses.</i>	43
<i>Tabela III-1 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=44) e sem morte hospitalar (n=4.523).</i>	68
<i>Tabela III-2 Causas de morte hospitalar.</i>	69
<i>Tabela III-3 Características das variáveis presentes no modelo de estratificação do risco e variação respectiva em termos absolutos e relativos (1992 versus 2001)<sup>a</sup>.</i>	69
<i>Tabela III-4 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=116) e sem acidente cerebrovascular (n=4.451).</i>	72
<i>Tabela III-5 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=144) e sem delirium (n=4.423).</i>	75
<i>Tabela III-6 Modelo de estratificação de risco do delirium.</i>	75
<i>Tabela III-7 Valores da área abaixo da curva ROC, erro padrão e limites (inferior e superior) do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) do modelo de estratificação do risco do delirium.</i>	78
<i>Tabela III-8 Frequência de distribuição, tempo internamento e mortalidade dos doentes com e sem complicações neurológicas.</i>	79
<i>Tabela III-9 Valores centrais (pré-operatório, pós-operatório e variação<sup>a</sup>) de creatininémia, Clcr e TFGe.</i>	83
<i>Tabela III-10 Graus de função renal de Clcr e TFGe na população total e nos grupos de doentes com creatininémia pré-operatória normal e elevada.</i>	83
<i>Tabela III-11 Valores da área abaixo da curva ROC, erro padrão e limites (inferior e superior) do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) dos diferentes métodos de avaliação pré-operatória da função renal como preditores de risco de IRP.</i>	85
<i>Tabela III-12 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=139) e sem insuficiência renal pós-operatória (n=2.331).</i>	85
<i>Tabela III-13 Número de doentes, tempo médio de internamento e percentagem de doentes com um tempo de internamento <math>\leq</math> 10 dias de vários tipos de complicações pós-operatórias na população global.</i>	88
<i>Tabela III-14 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=398) e sem (n=4.169) tempo de internamento prolongado.</i>	89
<i>Tabela III-15 Modelo de estratificação de risco do tempo de internamento prolongado.</i>	89
<i>Tabela IV-1 Mortalidade precoce (aos 30 dias<sup>a</sup> ou hospitalar<sup>b</sup>) em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada. Resultados de alguns estudos publicados.</i>	97
<i>Tabela IV-2 Modelos de estratificação de risco para mortalidade em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada.</i>	102
<i>Tabela IV-3 Alguns estudos recentes que investigam o acidente cerebrovascular em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada.</i>	105
<i>Tabela IV-4 Tempo de internamento prolongado. Definição e incidência em vários estudos.</i>	120
<i>Tabela V-1 Resultados em doentes com disfunção ventricular severa.</i>	129

## **Lista de Publicações**

Vários capítulos desta tese incluem, ou são inteiramente constituídos por, trabalhos publicados pelo autor, em primeira pessoa, em revistas nacionais ou internacionais da especialidade com comité de selecção, que a seguir se listam.

## **CAPÍTULOS**

### **II - CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO E MÉTODOS**

#### **Técnica cirúrgica**

##### **Publicação nº 1:**

Revascularização coronária com dupla artéria mamária interna  
Pedro E Antunes, Manuel J Antunes, Carlos G Franco  
Rev Port Cardiol 1993; 12: 437-42

##### **Publicação nº 2:**

Revascularização do sistema coronário esquerdo com dupla artéria mamária interna na doença do tronco comum  
Pedro E Antunes, José F Oliveira, Carlos G Franco, Manuel J Antunes  
Rev Port Cardiol 1996; 15: 19-24

### **V - ANÁLISE DE GRUPOS DE RISCO**

##### **Publicação nº 3:**

Cirurgia coronária depois dos 70 anos  
Pedro E Antunes, Carlos G Franco, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes  
Rev Port Cardiol. 2001; 20: 171-6

##### **Publicação nº 4:**

Staged carotid and coronary operations for concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease  
Pedro E Antunes, Gabriel Anacleto, J Ferrão de Oliveira, Luís Eugénio, Manuel J Antunes  
Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 181-6

##### **Publicação nº 5:**

Noncardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction  
Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes  
Eur J Cardiothorac Surg 1999; 6: 331-6

##### **Publicação nº 6:**

Coronary surgery with non-cardioplegic methods in patients with advanced left ventricular dysfunction – immediate and long-term results  
Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes  
Heart 2003; 89: 427-31

##### **Publicação nº 7:**

Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair  
Pedro E Antunes, Renato Silva, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes  
Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27: 210-5

**Publicação nº 8:**

Coronary surgery in patients with diabetes mellitus: a risk- adjusted study on early postoperative outcome

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34: 370-5

**VI - ANÁLISE DE COMPLICAÇÕES ESPECÍFICAS**

**Publicação nº 9:**

Mediastinitis after aorto-coronary bypass surgery

Pedro E Antunes, João E Bernardo, Luís Eugénio, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 443-9

**Publicação nº 10:**

Predictors of cerebrovascular events in patients subjected to isolated coronary surgery. The importance of aortic crossclamping

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23: 328-33

**Publicação nº 11:**

Renal dysfunction after myocardial revascularization

Pedro E Antunes, David Prieto, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 597-604

**VII- DESENVOLVIMENTO DE MODELOS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO**

**Publicação nº 12:**

Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Luís Eugénio, Manuel J Antunes

Interact CardioVasc Thorac Surg 2007; 6: 437-41

**Publicação nº 13:**

Postoperative Major Morbidity Risk Prediction in Coronary Surgery.

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35: 760-7



## **CAPÍTULO I**

### **INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS DA TESE**



## **INTRODUÇÃO**

Apesar dos imensos esforços desenvolvidos na prevenção da doença coronária aterosclerótica, esta tem constituído, durante as últimas décadas e nos países industrializados, a principal doença cardíaca do adulto. Além da sua alta prevalência, a importância da doença resulta igualmente do impacto social e económico originado pela gravidade das suas consequências clínicas, pelo recurso frequente a sofisticados métodos auxiliares de diagnóstico e a terapêuticas paliativas, farmacológicas ou de revascularização, frequentemente requerendo o internamento hospitalar. Para além disso, a doença coronária constitui ainda uma das principais causas de mortalidade nos países mais desenvolvidos. Segundo dados recentemente publicados [1], as doenças do sistema cardiovascular são a principal causa de morte em Portugal, e, dentro destas, a doença cardíaca isquémica representa a segunda causa, apenas ultrapassada pelo acidente vascular cerebral.

Na tentativa de reduzir este impacto negativo nas populações, as quatro últimas décadas foram testemunhas de um enorme esforço e progresso no tratamento cirúrgico da doença isquémica cardíaca. A cirurgia de revascularização coronária é, ainda, e apesar do decréscimo provocado pela intervenção cardiológica percutânea, a principal intervenção realizada pelos centros de cirurgia cardíaca em todo o mundo desenvolvido. Daí, a importância da análise que nos propusemos fazer das condições técnicas e dos resultados desta cirurgia, que constitui o principal objectivo desta tese. Como adiante se justificará, pretendemos desenvolver, a partir da nossa base de dados institucional, um modelo de predição de risco de mortalidade e morbilidade em doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária.

## **NOTAS HISTÓRICAS E RESULTADOS**

### **História da cirurgia coronária**

O início e aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas para o tratamento da doença coronária constituem um dos marcos de maior relevo da história da medicina do século XX. O tratamento cirúrgico da doença coronária pode ser visto como um processo que se foi desenvolvendo ao longo de várias épocas, testemunhando cada

---

uma destas progressos e aperfeiçoamentos significativos. Numa primeira época (1910-1934), regista-se o início da utilização de métodos paliativos e indirectos com o objectivo de melhorar a isquémia do miocárdio e/ou sintomatologia associada. A segunda época (1935-1953) é marcada pela aplicação de métodos que tiveram como objectivo aumentar o fluxo sanguíneo não-coronário para o miocárdio através do uso de técnicas que promoviam o aumento da circulação colateral e pelo desenvolvimento de métodos que redireccionavam para o miocárdio a drenagem venosa cardíaca. Na terceira época (1954-1966) assistiu-se ao início da aplicação de várias estratégias de revascularização directa do miocárdio. A quarta época (depois de 1966) foi dominada pela aplicação de técnicas de cirurgia coronária directa. Como é bem sabido, o mérito da aplicação destas últimas foi validado por vários estudos multicêntricos aleatorizados conduzidos na década de 70 e início da década de 80 [2-4].

É atribuída a Alexis Carrel, uma figura lendária da cirurgia cardiovascular, a realização pela primeira vez de pontes vasculares entre a aorta e as artérias coronárias, em 1910. Numa primeira série de experiências, utilizando um modelo canino, este cirurgião anastomosou a artéria inominada de um cão à artéria coronária de um outro cão. Noutros animais, construiu pontes vasculares entre a aorta e a artéria coronária esquerda utilizando a artéria carótida como enxerto livre [5]. Em 1916 Jonnesco realizou, pela primeira vez no homem, a simpaticectomia cardíaca e publicou este procedimento em 1920, reportando resultados de melhoria do grau de angina [6].

Durante os primeiros anos da década 1930-1940, Claude Beck desenvolveu vários métodos indirectos de revascularização do miocárdio, inicialmente em animais e posteriormente no homem, que tiveram como objectivo aumentar o fluxo sanguíneo não-coronário para o miocárdio. Neste sentido, realizou inicialmente procedimentos que levam ao desenvolvimento de pericardite, utilizando métodos de abrasão mecânica do epicárdio e do pericárdio. Este procedimento, apelidado como *cardiopericardiopexy* ou *pericardial poudrage*, foi descrito em 1935 [7]. Realizou, ainda nesse ano, uma outra técnica designada de *cardiomyopexy* na qual, para além do procedimento anterior descrito, procedeu à dispersão de pó de osso na cavidade pericárdica e á sutura de um enxerto do músculo grande peitoral ao epicárdio [8]. Subsequentemente, realizou dois outros procedimentos: na operação de Beck tipo I, para além da técnica de *pericardial poudrage*, procedeu á sutura de tecido adiposo mediastínico ao epicárdio e á laqueação parcial do seio coronário; na operação de Beck tipo II, procedeu á arterialização do seio coronário, interpondo um conduto (veia ou artéria braquial) entre este e a artéria torácica descendente e, posteriormente (cerca de duas semanas) era realizada a laqueação parcial do seio coronário [9].

---

Em 1946, Arthur Vineberg implantou a artéria mamária interna (AMI) directamente no miocárdio humano com o objectivo de promover colateralização arterial entre a circulação sistémica e a coronária [10]. Pese embora o cepticismo manifestado pela comunidade cirúrgica contemporânea, o conceito da operação de Vineberg acabou por ser posteriormente validado por Mason Jones ao demonstrar angiograficamente, em dois doentes operados 5 e 6 anos antes, a presença de circulação colateral entre a AMI implantada no miocárdio e o sistema coronário. A operação de Vineberg, com várias modificações, foi realizada em centenas de doentes e em várias instituições nos Estados Unidos da América e no Canada até ao final dos anos de 1960 [11].

Em 1952, Vladimir Demikhov descreveu pela primeira vez, num modelo experimental canino, a construção de uma anastomose entre a artéria mamária interna e a artéria descendente anterior [12], e em 1956 Charles Bailey relatou, pela primeira vez, a realização da técnica de endarterectomia coronária no homem [13]. No entanto, foram Longmire e associados os primeiros a publicar, em 1958, a realização desta técnica para o tratamento da doença cardíaca isquémica [14]. Foi também nesta publicação que os autores descrevem a realização de uma anastomose entre a AMI e a porção distal da artéria coronária direita para restaurar o fluxo sanguíneo, após uma endarterectomia mal sucedida. Embora não totalmente consensual, esta constitui a primeira descrição clínica da utilização da AMI para revascularizar um vaso do sistema arterial coronário [15].

A primeira utilização com sucesso da circulação extracorpórea (CEC), na Mayo Clinic no dia 6 de Maio de 1953 (encerramento de comunicação interauricular) viria a revolucionar toda a cirurgia cardíaca. A máquina de coração/pulmão foi desenvolvida por John Gibbon, que fez esta primeira cirurgia [16]. Em 1959, Dubost e associados utilizaram, pela primeira vez no homem, a CEC para o tratamento cirúrgico de uma doença envolvendo o sistema arterial coronário – reconstrução de um ostium coronário num doente com aortite sífilítica [17]. No entanto, só nos finais dos anos de 1960 é que a utilização por rotina da CEC no tratamento cirúrgico da doença cardíaca isquémica se vulgarizou.

A introdução da coronariografia por Mason Sones em 1959 [18] constitui, ainda, um dos mais importantes contributos para o avanço não só da cirurgia cardíaca mas também da clínica cardiológica. Só após esta fase de desenvolvimento diagnóstico, que permitiu o conhecimento razoavelmente correcto do tipo e localização das lesões das artérias coronárias, foi possível a correlação com a sintomatologia e o

aparecimento e desenvolvimento de técnicas de revascularização directa do miocárdio.

Em 1961, Senning reportou pela primeira vez a utilização de um retalho de veia safena para o encerramento da arteriotomia de um vaso endarterectomizado [19]. Este caso constitui ainda a primeira vez que um doente foi submetido a cirurgia coronária com um diagnóstico prévio realizado por coronariografia. Em 1962, Sabiston utilizou pela primeira vez com sucesso a veia safena autóloga como conduto de revascularização do miocárdio; esta cirurgia, só reportada em 1974 [20], foi realizada sem CEC e consistiu na divisão proximal da artéria coronária direita, laqueação do seu topo proximal e interposição de um conduto de veia safena entre a aorta ascendente e artéria coronária direita, sendo esta última anastomose construída pela técnica termino-terminal. O doente faleceu 3 dias após a cirurgia, aparentemente por acidente vascular cerebral. Garret, DeBakey e Dennis comunicaram, em 1973, a realização em 1964 de um bypass entre a aorta ascendente e a artéria descendente anterior com veia safena [21]. Nesta publicação, referem ainda que o estudo angiográfico mostrou que este enxerto estava permeável 7 anos após a cirurgia.

No dia 25 de Fevereiro de 1964 Kolesov realizou, pela primeira vez no homem, um *bypass* com a AMI para um vaso coronário (artéria descendente anterior), pelo método de sutura [22]. Finalmente em 1967, na Cleveland Clinic, René Favarolo principia a aplicação clínica sistemática da veia safena no tratamento da doença coronária. Inicialmente usa este conduto para restabelecer a continuidade de segmentos ressecados na artéria coronária direita, pelo método de interposição [23]. Contudo, rapidamente modificou a técnica passando a utilizar este conduto na construção de pontagens aorto-coronárias. Esta forma nova de tratamento cirúrgico sob CEC depressa se vulgarizou e transformou no procedimento cirúrgico *standard* de tratamento da doença coronária, ainda em uso nos nossos dias [24,25].

Foi Green quem, na Universidade de New York, em 1968, implementou o uso da AMI na cirurgia coronária [26]. Com o objectivo de alargar o uso da AMI, Floyd Loop e associados relataram em 1973 a utilização deste conduto em enxerto livre [27]. Neste mesmo ano, Alain Carpentier e associados relataram o uso da artéria radial autóloga para a construção de pontagens aorto-coronárias [28]. Infelizmente, a observação de que uma elevada percentagem destes condutos ocluíram nos primeiros 12 meses levou ao abandono desta técnica que, no entanto, haveria de ressurgir cerca de duas décadas mais tarde [29]. Para além da AMI e da artéria radial, as artérias gastroepiloica direita (1987) [30] e epigástrica inferior (1990) [31] constituíram outros

tipos de condutos arteriais introduzidos na prática clínica e utilizados por vários grupos cirúrgicos com variados graus de sucesso.

## **Resultados**

A cirurgia coronária é, provavelmente, a técnica cirúrgica cujos resultados a curto, médio e longo-prazo foram melhor documentados em toda a história da medicina. A mortalidade hospitalar habitualmente referida situa-se em valores inferiores a 2%. Nalysnyk e colaboradores [32], num estudo de revisão sistemática que analisou 176 trabalhos publicados em língua inglesa entre 1990 e 2001, concluíram por uma média de 1,7%. A sobrevivência é actualmente de cerca de 97% ao fim de um ano, 92% aos cinco anos, 81% aos dez anos e 66% a partir dos 15 anos [33].

Contudo, a probabilidade de o doente permanecer livre de angina depois da cirurgia é de cerca de 95% ao fim de um ano, 82% aos cinco anos, 61% aos 10 anos, 38% aos 15 anos e de 21% a partir dos 20 anos. A utilização da AMI para revascularizar a DA reduz a probabilidade de recorrência de angina, principalmente a partir do quarto ano [34]. Ainda assim, a probabilidade de o doente estar livre de EAM é de cerca de 97% ao fim do primeiro mês, 94% aos cinco anos, 86% aos 10 anos, 73% aos 15 anos e 56% a partir dos 20 anos.

A probabilidade de ocorrência de morte súbita é baixa, encontrando-se 97% dos doentes livres desta complicação aos 10 anos. A disfunção ventricular esquerda severa constitui o principal factor de risco relacionado com este evento; se por um lado o risco é mínimo em doentes com fracção de ejeção (FE) superior a 55%, ele é da ordem dos 15% aos 15 anos nos doentes com FE inferior a 25%.

A probabilidade de o doente se manter livre de uma reintervenção coronária, angioplastia ou cirurgia, é de cerca de 99,7% aos 30 dias, 97% aos cinco anos, 89% aos 10 anos, 72% aos 15 anos e de 48% a partir dos 20 anos [35]. As causas mais frequentes de reintervenção são a doença aterosclerótica do enxerto venoso e a progressão da doença aterosclerótica no sistema arterial coronário nativo [36]. Na maioria dos estudos observa-se que a utilização da AMI para revascularizar a DA não só reduz o número de reintervenções como também aumenta o intervalo de tempo entre a primeira e a segunda intervenção [37,38]. Alguns estudos têm ainda demonstrado uma redução significativa no número de reintervenções nos doentes revascularizados com as duas AMI [39-41], ainda que não haja consenso sobre a revascularização arterial completa em todos os doentes. O risco de mortalidade

precoce na reoperação é habitualmente superior ao da primeira cirurgia [38,42], pelo que a angioplastia coronária, em particular com utilização de stents, tem tido um protagonismo crescente como método terapêutico nos doentes que desenvolvem sintomas após a cirurgia coronária [43].

Finalmente, após a cirurgia observa-se, na generalidade dos doentes, uma melhoria da capacidade funcional, particularmente notória nos doentes que pré-operatoriamente apresentavam melhor função VE e nos que realizaram revascularização completa [44]. Do mesmo modo, observa-se também uma melhoria na qualidade de vida, que atinge valores próximos dos da população em geral, em cerca de 75% dos doentes [45].

## **ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO**

### **Notas históricas**

Embora os valores acima mencionados sejam os considerados medianos para a população geral, eles poderão não ser aplicáveis a todos os grupos de doentes, porque as suas características são diferentes, como o são os respectivos factores de risco. Daí que os resultados não sejam directamente comparáveis sem uma análise detalhada destes factores.

Remontam aos meados do século XIX as primeiras descrições e estudos que introduzem as noções de análise e estratificação do risco no âmbito dos cuidados de saúde. Neste contexto, são relevantes as observações, reflexões e estudos conduzidos por Florence Nightingale (1820-1910) e Ernest Amory Codman (1869-1910) que reflectiram sobre a importância da análise dos resultados e da necessidade de estes serem ajustados ao grau de severidade da doença, no âmbito da melhoria da prestação dos cuidados de saúde. Ao comparar as taxas de mortalidade entre hospitais, Nightingale observou que os hospitais de Londres apresentavam valores que atingiam os 90% enquanto noutros hospitais, mais pequenos e de zonas rurais, eles rondavam os 12% a 15%. Os estudos que realizou na sequência desta observação levaram-na a concluir que as taxas de mortalidade só por si não constituíam uma representação fiável dos resultados, uma vez que seria de esperar uma taxa de mortalidade mais elevada entre os doentes internados por causas mais graves [46].

Codman, um cirurgião de Boston, foi provavelmente o primeiro a advogar a importância da investigação de causas para as complicações. Nos seus estudos

---

relacionou algumas complicações intra-operatórias com determinados procedimentos, ou erros de conduta, referindo que a maior parte dos maus resultados eram, em última análise, o resultado de erros ou omissões por parte do médico [47].

No início dos anos oitenta, a cirurgia coronária atravessava um período de ouro reflectido em taxas de mortalidade operatórias na ordem dos 1% a 2%. Contudo, este cenário sofreu alterações dramáticas após alguns anos. O volume de cirurgias realizadas com carácter não electivo aumentou, o número de reoperações cresceu e o aparecimento e vulgarização da técnica de revascularização percutânea começou a absorver ao universo cirúrgico os doentes de risco mais baixo. Estas alterações tiveram como consequência um aumento, previsível, da mortalidade operatória que, nalguns casos, atingiu valores na ordem dos 5% a 6%. Este aumento na mortalidade operatória foi compreendido e generalizadamente aceite pelos cirurgiões cardíacos. Contudo, outros agentes, não conscientes das alterações do perfil do risco pré-operatório, começaram a questionar estes resultados. Entre estes, os administradores hospitalares, que, de uma forma legítima, pediram aos cirurgiões justificações para este incremento na mortalidade operatória em doentes submetidos a cirurgia coronária.

Em 1986, nos EUA, a Health Care Financing Administration (HCFA) tornou público, pela primeira vez, os resultados não-ajustados da mortalidade operatória em cirurgia coronária [48]. A rápida difusão desta informação agitou a comunidade cirúrgica cardiorádica tanto nos EUA como noutros países, particularmente no Reino Unido. A Society of Thoracic Surgeons (STS) publicou em 1988 um relatório - Report of the Ad Hoc Committee on Risk Factors for Coronary Artery Bypass Surgery [49] - que tece críticas duras à divulgação de resultados não-ajustados da mortalidade operatória em cirurgia coronária pelo HCFA em 1986. Neste relatório, considera-se que a publicação de resultados não-ajustados era inadequada, injusta e potencialmente penalizadora para os cirurgiões e hospitais que, comparativamente, tratavam doentes de maior risco. Alertava-se para o facto de que poderia estar a pôr-se em causa um tratamento adequado dos doentes de maior risco, como consequência de uma eventual relutância dos cirurgiões e hospitais em os tratar, facto que levantava problemas de ordem ética.

Em 1990, o New York State Department of Health Cardiac Surgery Reporting System (CSRS), tornou público, na imprensa não especializada, o primeiro relatório sobre a mortalidade por cirurgia. A taxa de mortalidade ajustada em doentes submetidos a cirurgia coronária no estado de Nova Iorque diminuiu após a divulgação deste

---

relatório, inferindo-se que esta melhoria dos resultados se devia a uma melhoria no plano do tratamento, possivelmente estimulada pela divulgação daquele relatório [50,51]. Contudo, explicações alternativas foram propostas. Pode ter havido uma recusa deliberada em operar os doentes de maior risco e/ou uma alteração fraudulenta dos factores de risco pré-operatórios [52-54]. Para além disto, alguns doentes de maior risco podem ter sido referenciados para hospitais fora do estado de Nova Iorque. Pelo menos um hospital admitiu a recusa em operar 23 doentes de risco elevado com o intuito específico de melhorar os resultados publicados de cirurgia coronária [53].

Rapidamente se tornou perceptível que a simples colecção de dados brutos não era adequada e que para se poder proceder a uma análise dos resultados tendo em conta os factores de risco era necessária a existência de bases de dados e, conseqüentemente, de modelos de risco que pudessem gerar uma predição da mortalidade operatória, modelos estes baseados em resultados previamente aceites e considerados *standards* da prática. Esta necessidade de estabelecer *standards* nacionais de tratamento em cirurgia cardíaca nos EUA teve reflexos imediatos noutras comunidades de cirurgões cardiotorácicos, nomeadamente no Reino Unido.

Foi neste contexto que surgiram as primeiras grandes bases de dados de cirurgia cardíaca, de âmbito não somente nacional como também regional. Sob a orientação Richard Clark, iniciaram-se os trabalhos para o desenvolvimento da base de dados de cirurgia cardíaca da Society of Thoracic Surgeons (STS) (STS National Database), que foi formalmente criada em 1989 e o respectivo *software* distribuído aos seus membros em 1990 [55-57]. Esta base de dados, de âmbito nacional e de registo voluntário, contém actualmente dados de mais de 2,4 milhões de doentes, sendo considerada uma fonte de informação impar no âmbito do estabelecimento de padrões de tratamento em cirurgia cardíaca.

Ainda nos EUA, e contemporâneas com esta, surgiram outras bases de dados de âmbito regional: a Veterans Affairs Administration Database [58], a New York State Database [51], a Northern New England Cardiovascular Disease Study Group Cardiac Database [59] e a New Jersey Database [60]. No Canadá, o Ministério da Saúde de Ontario criou, em 1991, uma base de dados para monitorizar a cirurgia cardíaca - Provincial Adult Cardiac Care Network (PACCN) [61]. No Reino Unido, a Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain & Ireland criou, em 1991, uma base de dados, de âmbito nacional e registo de voluntário, de cirurgia cardíaca do adulto -

Society of Cardiothoracic Surgeons National Database - tendo o último relatório revelado um registo de 140 mil doentes [62].

### **Estratificação de risco e análise dos resultados**

Uma vez que um doente se torna candidato a cirurgia cardíaca, uma parte importante do estudo pré-operatório é a avaliação do risco cirúrgico. A estratificação do risco, definida como a capacidade de prever o resultado de uma determinada intervenção, organizando os doentes de acordo com o grau de severidade da doença, pode fornecer informação muito importante em várias áreas. Para o doente e a família, que podem ser correctamente informados sobre o risco estimado, aumentando nestes o grau de acuidade da expectativa; e para o médico assistente que, quando aconselha ao seu doente uma cirurgia de revascularização coronária, poderá avaliar melhor a respectiva relação risco-benefício e compará-la com a das outras opções terapêuticas [63,64]. Por outro lado, permite uma avaliação constante do grau de desempenho e, consequentemente, um melhoramento dos cuidados de saúde prestados [ 58,65,66].

Uma das mais importantes utilizações dos modelos de estratificação de risco em cirurgia coronária tem sido no âmbito da investigação académica. O seu uso permite estimar o efeito de factores de risco, ou de determinada terapêutica, nos resultados precoces e/ou tardios. Neste contexto, os modelos de regressão logística revelam-se particularmente úteis para esta função, pelo facto de fornecerem o *odds ratio* (factor de aumento) para cada factor de risco, e têm sido os mais utilizados. Resultaram, entre outros, nos trabalhos oriundos da Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database que investigaram alguns factores de risco pré-operatórios - como a raça [67], o sexo [68] ou a obesidade [69] - ou opções terapêuticas - como o valor da utilização da artéria mamária interna [70,71], dos  $\beta$ - bloqueantes [72] ou as técnicas *off-pump* [73] - ou, ainda, a relação entre o volume cirúrgico e os resultados [74-76].

A utilização de modelos de predição para estimar o risco em cirurgia cardíaca, e especialmente em cirurgia de revascularização coronária, é hoje um instrumento importante na prática clínica diária, não só do cirurgião cardíaco mas também dos cardiologistas. O reconhecimento deste conceito está bem expresso na última revisão, efectuada em 2004, das *guidelines* de prática clínica de cirurgia coronária do American College of Cardiology / American Heart Association [77], onde a utilização de modelos de risco com o objectivo de estimar a mortalidade operatória aparece como uma recomendação de classe IIa. Assim, apesar da divergência, o peso da opinião

---

científica pende a favor da utilidade / eficácia do uso de modelos de risco para obter uma estimativa objectiva pré-operatória do risco cirúrgico, com o objectivo de melhorar a prática clínica.

Na área médico-cirurgica, os resultados que mais interessa analisar são fundamentalmente quatro: mortalidade, complicações pós-operatórias graves, utilização de recursos e satisfação do doente. Qualquer um destes está associado a um conjunto de factores de risco que variam em função do resultado analisado. Por exemplo, se, por um lado, o risco de mortalidade está sobretudo associado a factores como a disfunção ventricular esquerda, cirurgia de emergência e enfarte do miocárdio recente [78], por outro, o aumento da utilização de recursos está particularmente associado a factores de comorbilidade, como sejam a doença vascular periférica, a disfunção renal, a diabetes, e a doença pulmonar crónica [79-82].

A noção de que para uma avaliação correcta dos resultados de uma intervenção no âmbito da cirurgia cardíaca em geral é necessário estratificar os doentes de acordo com o risco para os vários resultados adversos tem amadurecido, particularmente nas últimas duas décadas. Contudo, até ao início dos anos noventa, os modelos de predição do risco desenvolvidos eram, na quase totalidade, orientados para a predição do risco de mortalidade operatória. Subsequentemente, nos últimos 10 anos, novos modelos de risco têm sido desenvolvidos com objectivos mais amplos, isto é, orientados para a estratificação do risco de outros resultados. Neste âmbito, tem sido dada particular atenção a complicações como o acidente vascular cerebral, a mediastinite, a insuficiência renal, a insuficiência respiratória e o tempo de internamento prolongado.

## **BASES DE DADOS**

A existência de uma base de dados constitui uma condição prévia para o desenvolvimento de um modelo de estratificação de risco cuja qualidade é, em última análise, determinada pela qualidade da base de dados a partir da qual foi desenvolvido. Neste contexto, constituem aspectos importantes a origem dos dados, a definição das variáveis, a metodologia da colecção dos dados e a sua qualidade, quer se opte pela utilização de uma base de dados já existente ou pela construção de uma nova [83,84].

### **Origem dos dados e definição das variáveis**

Um dos aspectos mais importantes na avaliação de um modelo de estratificação de risco diz respeito à origem dos dados a partir do qual este foi desenvolvido. Neste contexto, a utilização de bases de dados de origem administrativa revelaram graves deficiências, quando comparadas com as de origem clínica. Entre estas, destacam-se o facto de não incluírem algumas variáveis consideradas nucleares (por exemplo, a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo, o grau de prioridade cirúrgica ou a história de enfarte do miocárdio recente) e a subestimação de variáveis tradutoras de comorbilidade associada [85-87]. Deste modo, as bases de dados clínicas contendo informação específica da especialidade coligida de uma forma prospectiva são, hoje, consensualmente utilizadas no âmbito da estratificação do risco e da análise dos resultados. Estas bases de dados devem conter, pelo menos, um conjunto de variáveis nucleares previamente demonstradas como estando associadas ao resultado em estudo.

Um outro aspecto determinante do sucesso de um modelo de estratificação de risco diz respeito ao modo como as variáveis são definidas, que deve ser claro e padronizado.

Sempre que possível, as variáveis independentes quantitativas contínuas (intervalares ou racionais) devem ser tratadas como tal, uma vez que a sua categorização acarreta uma maior perda de informação [88]. Contudo, nalgumas situações a categorização deste tipo de variáveis é útil e legítima. Referimo-nos em particular às que têm como objectivo a identificação ou selecção de um grupo de casos como, por exemplo, doentes com obesidade mórbida, com insuficiência renal ou com doença vascular periférica.

### **Desenvolvimento de um modelo de risco**

O processo de desenvolvimento de um modelo de risco requer uma profunda interacção de conhecimento estatístico e domínio na interpretação dos princípios científicos envolvidos na análise. Alguns dos aspectos estratégicos mais importantes a considerar para a construção de um modelo de risco incluem: o objectivo do modelo, a selecção das variáveis, as técnicas de modelização e a validação do modelo de estratificação de risco.

### **Objectivo do modelo**

É determinante que o objectivo clínico do modelo de risco seja definido com clareza, uma vez que ele influencia o número e a escolha dos factores de risco e determina a

---

sua aplicabilidade na prática. Assim, a estratégia de construção e as técnicas de validação do modelo podem divergir, por exemplo, se o propósito do modelo é comparar resultados e/ou terapêuticas (dentro da instituição, entre instituições no mesmo país ou com outros países), ou o objectivo se situa num plano de predição de determinados resultados, ou ainda se se pretende que inclua todos estes propósitos [89,90].

### **Seleção de variáveis**

O número óptimo de variáveis a incluir simultaneamente num modelo de risco é objecto de alguma controvérsia. A inclusão de muitas variáveis pode acarretar vários problemas, como sejam: a identificação de variáveis que apesar de estatisticamente significativas não têm relevância clínica, a sobre-saturação do modelo e consequente instabilidade numérica deste e o aumento no custo e na dificuldade da recolha de dados [91-94]. Harrell e associados recomendam que o número de variáveis a incluir num modelo de risco deve ser inferior a um décimo do número de casos da amostra efectiva. A aderência a esta recomendação implica, frequentemente, a utilização de técnicas que possibilitem a avaliação e escolha, de entre um conjunto de variáveis potencialmente relevantes, as que permitem uma mais eficiente predição do resultado em estudo. Neste contexto, a regressão logística pelo método *stepwise* é uma das técnicas mais frequentemente utilizadas [95]. A técnica de amostragem aleatória com reposição (*bootstrapping*) constitui também um outro método, sobretudo quando utilizada em combinação com a análise de regressão logística para o processo de selecção das variáveis a incluir no modelo final [96].

### **Técnicas de modelização**

As principais técnicas utilizadas na construção de modelos de risco em cirurgia cardíaca são a regressão logística, o teorema de *Bayes* e a rede neuronal.

Os métodos de regressão logística são os de utilização mais generalizada, sendo actualmente a mais frequente técnica estatística usada para o desenvolvimento de modelos de risco em cirurgia cardíaca pelas mais importantes organizações ou instituições internacionais. Nos Estados Unidos, os modelos logísticos foram implementados desde há mais de uma década pelas principais organizações quer de âmbito nacional, como a STS NCD desde 1995 [97,98], ou regional, como as dos estados de New York [65] ou de New Jersey, a Veterans Affairs Administration [99] e a Northern New England Cardiovascular Disease Study Group [100]. No EuroSCORE,

criado em 1999 [101], os pesos das variáveis foram obtidos através de um modelo de regressão logística.

Os modelos logísticos têm obtido uma aceitação cada vez maior, facto que tem contribuído para um desenvolvimento cada vez mais refinado, associado a uma uniformização dos métodos utilizados. Em geral, a performance destes modelos tem sido boa. A maior parte dos programas estatísticos comercializados contém *software* especificamente orientado para a análise de regressão logística. Mas existe alguma variabilidade na construção destes modelos, podendo diferentes investigadores produzir diferentes modelos para uma mesma população [102]. Contudo, pelo facto de estas diferenças se revestirem de um significado clínico em regra pequeno ou mesmo desprezível, este aspecto não é tido em consideração. Uma das principais desvantagens deste método consiste no facto de implicarem um preenchimento completo das variáveis em análise.

Apesar de não terem atingido a popularidade dos modelos de regressão logística, os modelos baseados na teoria Bayesiana oferecem, contudo, algumas vantagens em relação àqueles. O desenvolvimento dos modelos Bayesianos é provavelmente mais intuitivo e de construção mais fácil. A variabilidade não constitui um problema, uma vez que cada população de doentes está associada a uma única equação de risco Bayesiana. A selecção dos factores de risco, um processo frequentemente trabalhoso nos modelos logísticos, é relativamente fácil no modelo Bayesiano. Provavelmente, a grande vantagem destes modelos está relacionada com o facto de poder fornecer modelos de aceitável qualidade, mesmo quando os dados não estão completos. Este foi o principal motivo pelo qual, por exemplo, a STS NCD, nos seus primórdios, porque confrontada com um elevado número de dados incompletos, recorreu aos modelos Bayesianos. Contudo, poucos programas estatísticos comercializados contém programas especificamente orientados para o desenvolvimento de modelos Bayesianos.

A rede neuronal artificial é outra técnica usada no desenvolvimento de algoritmos estatísticos [103,104]. Contudo, alguns estudos não demonstraram melhoramentos significativos nos modelos de risco desenvolvidos com esta técnica em comparação com os modelos logístico e Bayesiano [105,106]. Por outro lado, o processo de desenvolvimento de modelos é complexo e exige um conhecimento profundo numa área particularmente complexa do campo da teoria estatística.

### **Validação dos modelos de estratificação de risco**

Uma vez construído o modelo, é necessário proceder a um processo de validação cujo objectivo é avaliar o seu grau de performance, tendo em conta o objectivo proposto. No contexto da predição dos resultados, o modelo é habitualmente inicialmente analisado utilizando os próprios dados usados na sua construção. Contudo, este tipo de análise, que a terminologia anglo-saxónica denomina de *godness-of-fit*, representa a forma menos robusta de validação, já que é de esperar uma boa performance global do modelo na população utilizada para o seu desenvolvimento. Portanto, no âmbito da predição de resultados probabilisticamente assistida, os modelos deverão ser validados numa população diferente daquela que serviu para a construção do modelo.

Existem várias técnicas de validação, sumariamente denominadas internas ou externas. Nas primeiras, apenas é utilizada a população original, podendo ou não o processo de validação recorrer a técnicas de segmentação da amostra [92,107]. Neste caso, pode utilizar-se a amostra total para o desenvolvimento do modelo, sendo o processo de validação realizado pela técnica de *bootstrapping*. O método de validação externa recorre ao uso de uma população completamente independente (outra instituição ou organização do mesmo país ou não) para a validação do modelo.

Independentemente da técnica utilizada, o processo de validação envolve a utilização de testes que avaliam o comportamento global do modelo. Entre estes, os mais frequentemente usados são os de calibração e de discriminação.

O objectivo dos testes de calibração é analisar a performance do modelo relativamente à sua capacidade de predição correcta do evento. O método de calibração mais frequentemente usado é o teste de Hosmer–Lemeshow, que analisa as diferenças entre os resultados observados e os previstos pelo modelo ao longo de decis de risco. Se o modelo está bem calibrado, o número de eventos observados e previstos em cada um dos grupos de risco tende a aproximar-se. A obtenção neste teste de um resultado estatisticamente não significativo ( $p > 0,05$ ) sugere uma boa calibração global do modelo [95]. A maior parte dos modelos de risco desenvolvidos no âmbito da cirurgia coronária revelam uma calibração global boa (isto é, apresentam um valor  $p$  do teste H-L  $> 0,05$ ). Contudo, particularmente quando a amostra é pequena, podem apresentar estimativas desajustadas nalguns grupos de risco [108,109]. Daí que, quando se utiliza este teste seja importante complementar a apresentação do teste H-L com uma tabela ou gráfico que referencie o comportamento do modelo ao longo dos decis de risco.

A discriminação é uma medida que afere o modelo relativamente à sua capacidade em prever correctamente um determinado resultado. No seu âmago estão envolvidos os conceitos de sensibilidade e especificidade do modelo de risco, cuja relação pode ser expressa através da chamada *receiver operator characteristic (ROC) curve*. A área abaixo da curva ROC é frequentemente usada para aferir este aspecto de performance do modelo, podendo variar entre 0,5 e 1. No âmbito da cirurgia coronária, bem como da cirurgia cardíaca em geral, se a área obtida for superior a 0,7 pode concluir-se que o modelo tem um poder discriminatório aceitável [110,111].

### **Limitações e desvantagens dos modelos de risco**

Como acima foi abordado, os modelos de risco não têm um poder discriminatório perfeito. É, pois, sempre problemática a transposição para o indivíduo isolado de regras induzidas a partir da observação de um grupo. Por este motivo, a sua utilização face a um determinado doente só tem uma utilidade orientadora. A abordagem probabilística dos modelos de risco pressupõe a tentativa de síntese do que se passa numa realidade complexa mediante a aceitação explícita, e matematicamente formalizada, de um termo individual de erro. Na verdade, os fenómenos ligados ao ser humano, em geral, e ao binómio saúde-doença, em particular, mostram ser radicalmente incompatíveis com perspectivas determinísticas. Mesmo os “melhores” modelos de risco disponíveis explicam apenas uma pequena proporção da variabilidade dos resultados em cirurgia cardíaca [89,112]. Daí que o termo que especifica o erro nas fórmulas estatísticas é inultrapassável e, sendo a sua expressão individual aleatória, deve ter-se todo o cuidado ao fazer previsões individuais.

## OBJECTIVOS DA TESE

Esta tese constitui o relatório final do trabalho efectuado pelo autor, nos últimos oito anos, no Centro de Cirurgia Cardiorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, de análise da população e dos resultados obtidos nos doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária isolada pela equipe de cirurgiões do Centro. Esta análise foi efectuada a partir da base de dados dedicada a este grupo, criada, mantida, desenvolvida e actualizada pelo autor.

Uma parte importante deste trabalho foi objecto de publicações já efectuadas em revistas científicas da especialidade, nacionais e internacionais de comité de selecção, que integram esta tese, distribuídas de acordo com a estrutura desenhada pelo autor.

Como acima se discutiu, desde o final dos anos sessenta que a cirurgia coronária tem sido utilizada com sucesso no tratamento da doença coronária aterosclerótica. Os seus resultados, hoje bem documentados, têm um forte impacto positivo na qualidade de vida e, em certas situações, no seu prolongamento. Contudo, continuam a observar-se índices significativos de mortalidade e morbidade, geralmente relacionados com factores de risco. A análise do risco operatório tem sido objecto de intensa investigação. Sobretudo na última década, muitos têm sido os trabalhos orientados para a identificação dos factores de risco de mortalidade operatória em cirurgia coronária, permitindo construir modelos de previsão desses eventos. Por contraste, estudos de avaliação dos factores de risco de morbidade são bastante raros. Os factores de risco identificados, bem como o seu significado, têm sofrido alterações quer com o tempo quer com os diferentes estudos realizados, como resultado do reconhecimento da existência desses factores de risco, dos esforços desenvolvidos para os ultrapassar e das modificações temporais no plano epidemiológico e terapêutico.

A importância destes estudos é abrangente e foi destacada anteriormente. Para o doente e a família, que podem ser correctamente informados sobre os riscos envolvidos, aumentando nestes o grau de acuidade da expectativa. Para o médico assistente que, quando aconselha ao seu doente uma cirurgia de revascularização coronária, poderá avaliar melhor o risco *versus* benefício desta e compará-lo com o das outras opções terapêuticas. Por outro lado, permitem uma constante avaliação do

grau de desempenho e, conseqüentemente, um melhoramento dos cuidados de saúde prestados.

Todos os conhecimentos de que actualmente dispomos nesta área têm sido baseados em trabalhos de grupos internacionais, todos bem conhecidos, mas resta-nos saber em que se comparam com a nossa realidade. Temos ou não uma população diferente? São ou não os nossos resultados diferentes e quais são os riscos operatórios na nossa população? Como resultado de vários estudos parcelares até agora realizados, temos encontrado alguns resultados surpreendentes que vão contra algumas das conclusões de estudos internacionais de referência. A título de exemplo, o sexo feminino, um dos factores de risco de mortalidade operatória mais frequentemente referenciados, não só não o é na nossa experiência como, até, apresenta uma mortalidade mais baixa comparativamente ao sexo masculino. Por outro lado, contrariamente a outros estudos, não encontramos um risco perioperatório acrescido com a utilização das duas artérias torácicas internas como condutos únicos na revascularização do sistema coronário esquerdo em doentes com doença do tronco comum.

Finalmente, a cirurgia coronária é, desde há longos anos e em toda a parte, quase exclusivamente realizada com recurso à cardioplegia como método de protecção miocárdica. O Centro de Cirurgia Cardiorácica tem, actualmente, uma experiência impar com a realização desta cirurgia com métodos não-cardioplégicos. Desde 1990, estes métodos já foram utilizados em mais de 8000 doentes, com resultados excelentes, extensivos até aos doentes com disfunção severa do ventrículo esquerdo e às complicações do enfarte agudo do miocárdio, bem como às rupturas do septo interventricular e aos aneurismas do ventrículo esquerdo.

Foi, pois, nossa intenção proceder à análise dos factores de risco para mortalidade e morbidade precoce em doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Pensamos tratar-se de um estudo inédito em Portugal que, tendo em conta o número de doentes envolvidos e as variáveis em estudo, permitiu um tratamento estatístico válido e cujos resultados serão, conseqüentemente, de importante relevância clínica.

Dentro deste objectivo geral, procurou-se analisar a incidência, identificar os factores de risco e construir modelos de predição do risco relativamente à mortalidade, e à morbidade nas suas vertentes complicações neurológicas cerebrais, complicações do esterno, insuficiência renal e tempo de internamento prolongado.

Para os objectivos que globalmente nos propusemos atingir elaborámos cinco estudos parcelares, cada um deles analisando os resultados que constituíram objecto de estudo. Embora unificados por uma linha condutora comum, acima expressa nos objectivos gerais, cada um destes estudos teve protocolos próprios, que pretenderam um melhor enquadramento da análise dos resultados.

Foram os seguintes os objectivos específicos dos estudos parcelares realizados:

### **Primeiro Objectivo – Análise da mortalidade hospitalar**

- a) Analisar a incidência e identificar as causas de mortalidade hospitalar;
- b) Construir e validar um modelo de estratificação de risco para mortalidade hospitalar;
- c) Analisar as variações do perfil de risco, da mortalidade esperada e da ajustada ao risco durante o período em estudo, tendo em conta o modelo de estratificação de risco.

### **Segundo Objectivo – Análise da morbilidade hospitalar**

Através do estudo das seguintes principais causas de morbilidade:

#### **1 – Complicações neurológicas cerebrais**

- a) Analisar a incidência de acidente cerebrovascular e de delirium;
  - b) Identificar os factores de risco e construir e validar um modelo de estratificação de risco para o acidente cerebrovascular;
  - c) Identificar os factores de risco e construir e validar um modelo de estratificação de risco para o delirium;
  - d) Analisar as variações na incidência - observada, esperada e ajustada ao risco - destas complicações durante o período em estudo, tendo em conta o modelo de estratificação de risco;
  - e) Analisar o impacto destas complicações na mortalidade hospitalar e no tempo de internamento hospitalar.
-

## **2 – Insuficiência renal pós-operatória**

- a) Caracterizar a função renal pré-operatória e evolução perioperatória, utilizando a creatininemia, a clearance da creatinina (Clcr) e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) como métodos de avaliação;
- b) Comparar a capacidade discriminativa de três métodos de avaliação pré-operatória da função renal (creatininemia, Clcr e TFGe) na predição do risco de insuficiência renal pós-operatória;
- d) Analisar a incidência de insuficiência renal pós-operatória e o impacto desta complicação na mortalidade hospitalar e no tempo de internamento hospitalar;
- e) Construir e validar um modelo de estratificação de risco para a insuficiência renal pós-operatória.

## **3 – Complicações do esterno**

- a) Analisar a incidência de complicações do esterno;
- b) Identificar os factores de risco e construir e validar um modelo de estratificação de risco para a mediastinite;
- c) Avaliar o impacto destas complicações na mortalidade perioperatória e no tempo de internamento hospitalar.

## **4 – Tempo de internamento prolongado**

- a) Analisar a incidência da complicação tempo de internamento prolongado e a sua variação ao longo da década em estudo.
- b) Analisar a relação entre as complicações pós-operatórias e o tempo de internamento prolongado.
- c) Identificar os factores de risco e construção de um modelo de estratificação de risco.
- d) Analisar a variação do tempo de internamento prolongado esperado e do ajustado ao risco durante o período em estudo, tendo em conta o modelo de estratificação de risco.

Esta tese é composta por várias partes. Nos próximos dois capítulos, analisaremos as características demográficas e clínicas da população alvo do estudo, bem como os resultados globais da cirurgia efectuada. Este trabalho é original e nunca foi sujeito a publicação.

Nos capítulos seguintes, serão analisados vários grupos de risco e complicações específicas. Esta secção é maioritariamente constituída por trabalhos anteriormente publicados pelo autor, e de que foi o principal responsável pela investigação e elaboração dos respectivos manuscritos, sob orientação do Director do Centro.

## **CAPÍTULO II**

### **CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO E MÉTODOS**



## POPULAÇÃO

### **Definição, origem e colheita dos dados**

A população estudada foi constituída por 4.567 doentes submetidos a cirurgia isolada de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea no Centro de Cirurgia Cardiorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra no período compreendido entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 2001.

Este grupo de doentes representou 96,5% do total dos doentes submetidos a cirurgia isolada de revascularização do miocárdio durante este período de tempo (n= 4.724). Cento e cinquenta e sete doentes (3,5%) não foram incluídos por apresentarem registos incompletos (n=119; 2,5%) ou por a cirurgia ter sido realizada sem circulação extracorpórea (n=38; 1%).

Os dados referentes a esta população de doentes provieram de registos electrónicos e não-electrónicos. O Centro de Cirurgia Cardiorácica dispõe de uma base de dados especificamente desenhada para o registo prospectivo de informação de doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária. Apesar de esta ter sido criada em 1998 foi remodelada por nós em 1991 (Adenda I).

### **Variáveis analisadas e sua definição**

Uma descrição e a definição das variáveis analisadas (pré-operatórias, operatórias e pós-operatórias) são detalhadas na Adenda II.

### **Dados pré-operatórios**

#### ***Idade***

A idade média da população em estudo foi de  $60,7 \pm 9,2$  anos, com uma mediana de 62 anos e limites de 23 a 84 anos. O grupo das mulheres tinha uma idade média de  $62,8 \pm 8,3$  anos e o dos homens de  $60,2 \pm 9,3$  anos com uma diferença de 2,6 anos ( $p < 0,001$ ; IC 95%: 1,8-3,4) (Figura II-1).

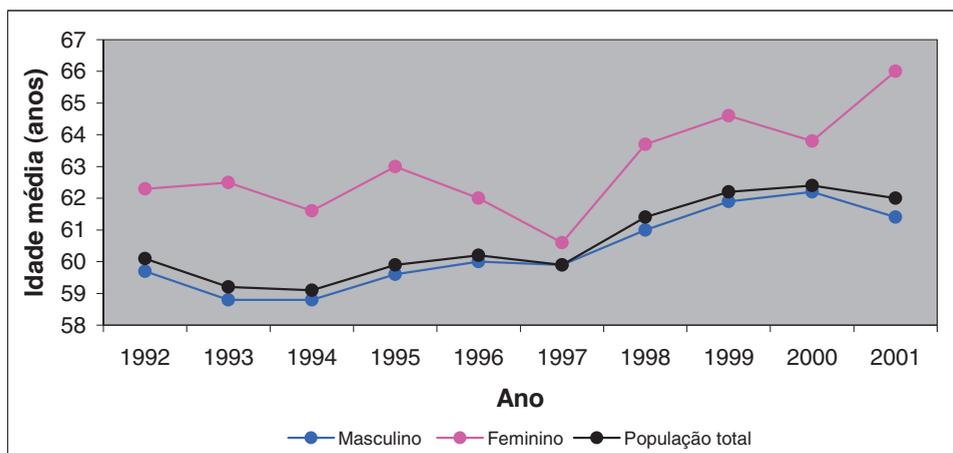


Figura II-1 Evolução da idade média da população total e por sexo.

A idade média da população aumentou significativamente ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ) no período em estudo. Este aumento deve-se sobretudo a um incremento na proporção de doentes com mais de 70 anos, associado a uma concomitante redução da proporção dos mais jovens (< 56 anos) (Figura II-2)

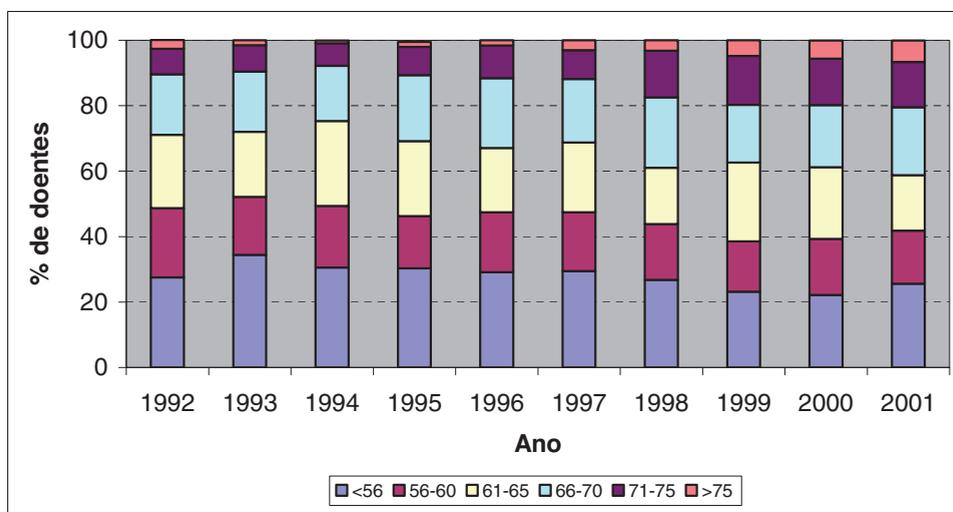


Figura II-2 Evolução da percentagem de doentes operados por grupos etários.

### Sexo

Na população estudada, 4.030 (88,2%) doentes eram do sexo masculino e 530 (11,8%) do sexo feminino. Não se observaram alterações significativas desta proporção durante o período de estudo (Figura II-3).

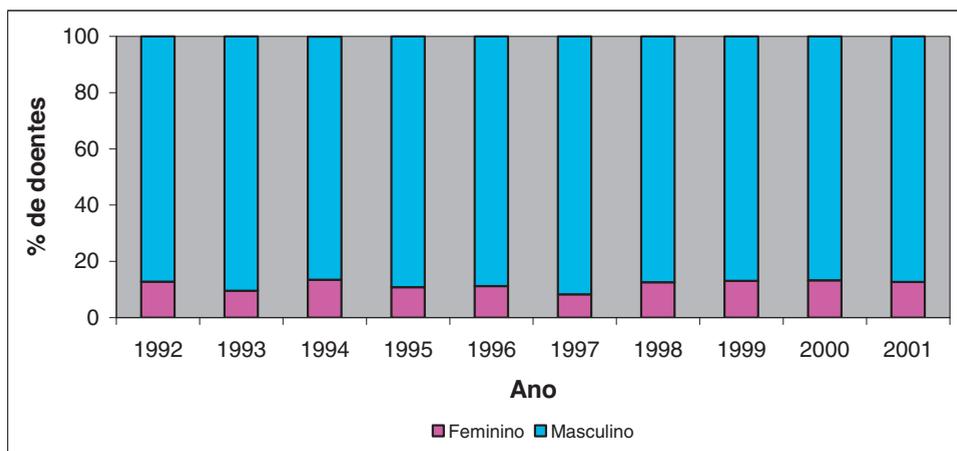


Figura II-3 Evolução da percentagem de doentes operados em função do sexo.

A percentagem de doentes do sexo feminino sofreu variações significativas consoante o grupo etário. No escalão etário mais novo (<56 anos), apenas 7,4% dos doentes eram mulheres, enquanto nos escalões dos 66 aos 70 e 71 aos 75 anos esta percentagem cresceu para 17,1% e 14,4%, respectivamente (Figura II-4).

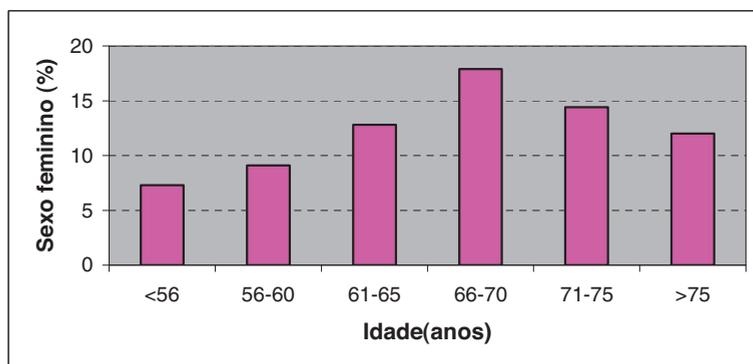


Figura II-4 Percentagem de doentes do sexo feminino em função do grupo etário.

### ***Superfície corporal***

A superfície corporal (SC) média do grupo foi de  $1,78 \pm 0,14 \text{ m}^2$  (limites: 1,25 – 2,46  $\text{m}^2$ ). A SC do grupo dos homens foi significativamente mais elevada do que a do grupo das mulheres ( $1,80 \pm 0,13$  versus  $1,61 \pm 0,12$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura II-5).

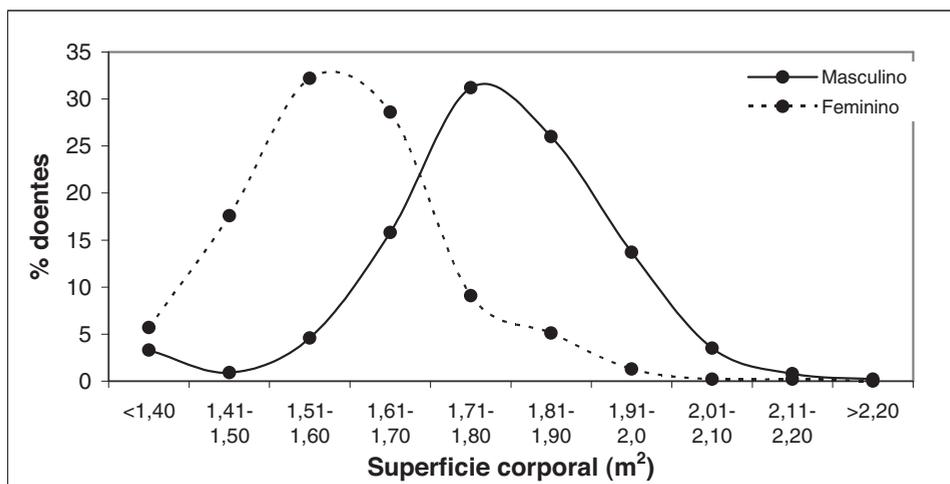


Figura II-5 Distribuição da área de superfície corporal em função do sexo.

### Índice de massa corporal

O índice de massa corporal (IMC) médio da população foi de  $26,26 \pm 2,37$  Kg/m<sup>2</sup> (mediana 26,09; limites: 16,23 - 40,01 Kg/m<sup>2</sup>). Os dados da população relativos aos cinco grupos de IMC (magreza, normal, excesso de peso, obesidade e obesidade mórbida) são apresentados na Tabela II-1, onde se observa que a grande maioria dos doentes (74,4%) pertencia ao grupo de excesso de peso e que a proporção dos grupos de IMC era semelhante em ambos os sexos.

Tabela II-1 Dados da população relativamente aos grupos de IMC (magreza, normal, excesso de peso, obesidade e obesidade mórbida).

	Grupos de índice de massa corporal *				
	Magreza	Normal	Excesso peso	Obesidade	Obesidade mórbida
IMC (média)	18,43 ± 1,08	23,04 ± 1,17	26,65 ± 1,13	30,83 ± 1,09	36,18 ± 1,68
Nº doentes	19	926	3.397	215	10
Sexo feminino	0,6%	20,3%	72,1%	6,3%	0,7%
Sexo masculino	0,4%	20,3%	74,7%	4,5%	0,1%
População total	0,4%	20,3%	74,4%	4,7%	0,2%

Magreza: ≤ 19; Normal: 20-25; Excesso peso: 26-29; Obesidade: 30-35; Obesidade mórbida: > 35

Como consequência da política adoptada no serviço, a proporção de doentes obesos (IMC: 30-35 Kg/m<sup>2</sup>) diminuiu durante o período do estudo (Figura II-6).

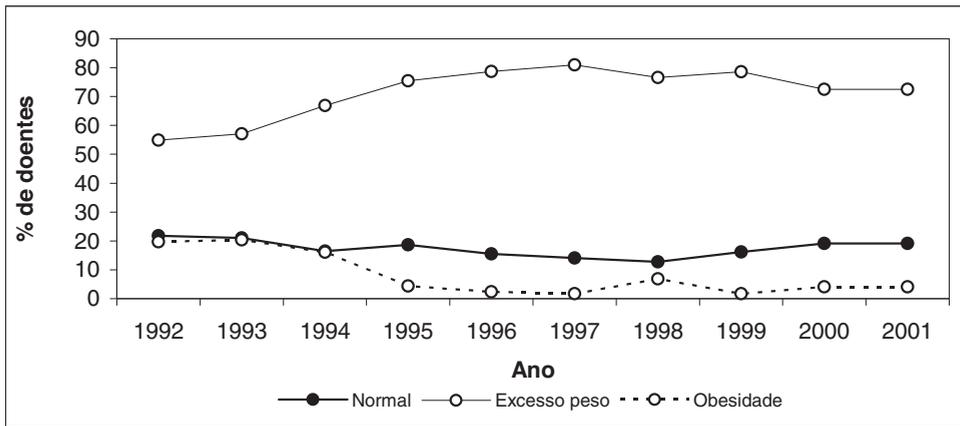


Figura II-6 Evolução de três grupos de IMC durante o período do estudo.

### **Factores de risco para doença cardíaca isquémica**

Na população estudada, 896 doentes (22,1%) tinham história familiar de doença cardíaca isquémica, 1.030 (22,6%) de diabetes mellitus, 2.331 (57,5%) de hipertensão arterial, 2.209 (54,6%) de tabagismo e 2.327 doentes (57,4%) tinham dislipidémia. A percentagem de doentes diabéticos aumentou significativamente ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ) durante o período em estudo (Figura II-7).

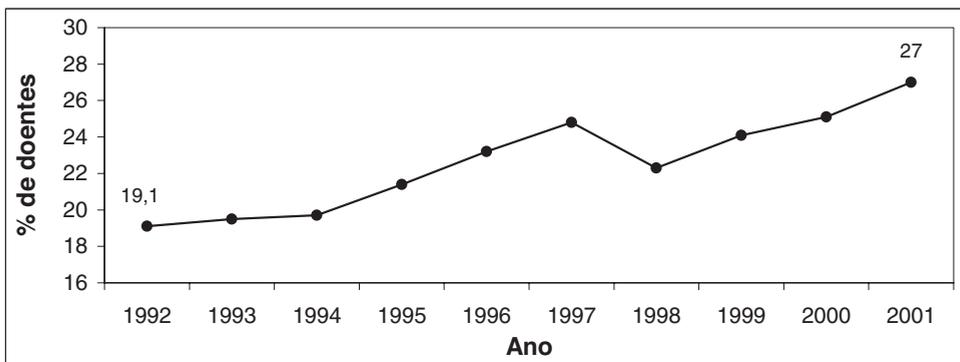


Figura II-7 Evolução da prevalência da diabetes mellitus durante o período do estudo.

### **Classe de angina**

De acordo com a classificação da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), 268 doentes (5,9%) encontravam-se em classe 0/I, 2.472 (54,1%) em classe II, 1.329

(29,1%) em classe III e 498 doentes (10,9%) em classe IV. A evolução da distribuição destas classes durante o período em estudo é apresentada na Figura II-8.

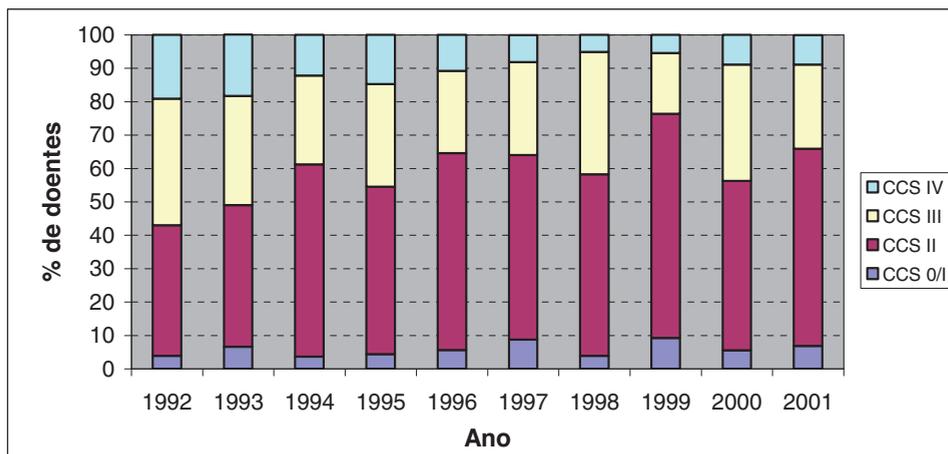


Figura II-8 Distribuição anual das classes de angina (CCS).

### Angina instável

A percentagem de doentes que necessitou de terapêutica com nitratos por via endovenosa nas 48 horas que precederam a cirurgia (doentes classificados como apresentando angina instável) foi de 6,8% (311 doentes).

### História de enfarte agudo do miocárdio

A maioria dos doentes (2.423; 58,3%) tinha história prévia, documentada, de enfarte agudo do miocárdio ocorrido nos 30 dias que precederam a cirurgia em 233 doentes (5,1%) (Figura II-9).

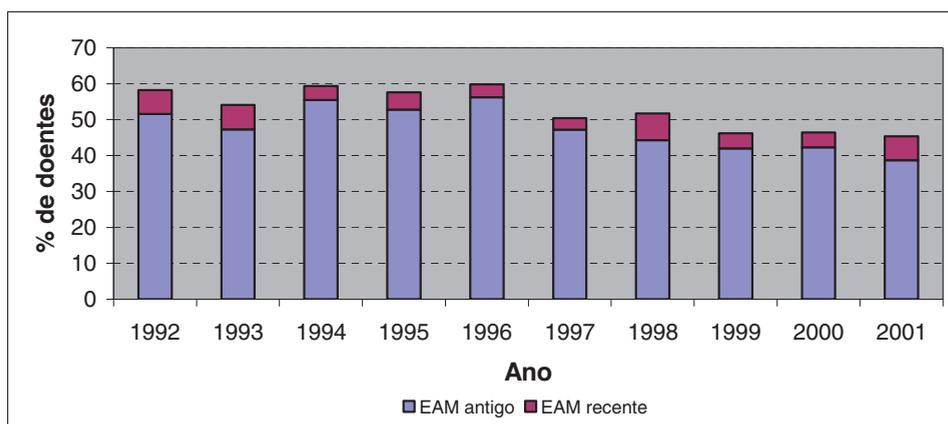


Figura II-9 Percentagem anual de doentes com história prévia documentada de enfarte agudo do miocárdio.

**Cardiomegalia**

Presente em 530 doentes (11,6%).

**Cirurgia cardíaca prévia**

Setenta e sete doentes (1,7%) tinham história de cirurgia cardíaca prévia. Destes, 70 (1,5%) tinham história cirurgia coronária e 7 (0,2%) de outro tipo de cirurgia.

**Angioplastia coronária percutânea prévia**

Uma ou mais angioplastias coronárias foram realizadas previamente em 249 (5,4%) doentes (Figura II-10). Em 14 doentes (0,3%) a angioplastia foi realizada nas 72 horas que antecederam a cirurgia e nos restantes 235 (5,1%) foi realizada num período de tempo superior a 72 horas.

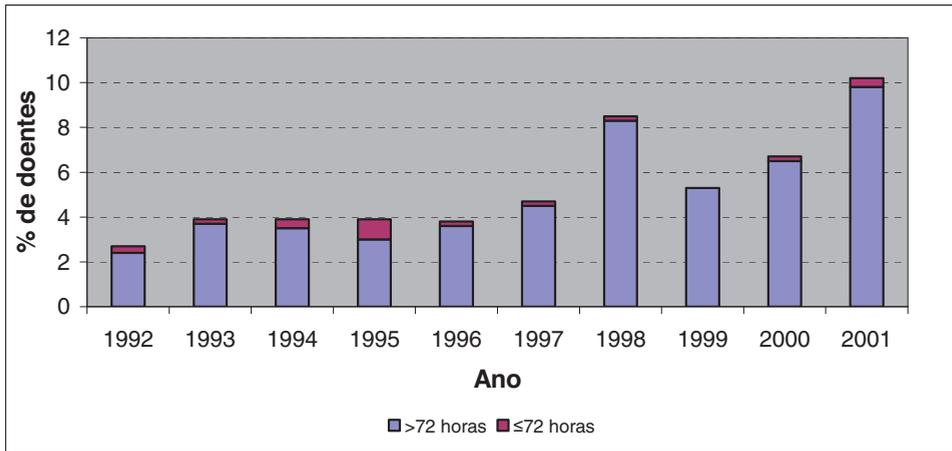


Figura II-10 Percentagem anual de doentes com história prévia de angioplastia coronária.

**Balão intra-aórtico pré-operatório**

Apenas 27 doentes (0,6%) estavam com suporte mecânico com balão intra-aórtico à entrada no bloco operatório.

**História médica adicional**

Como doenças associadas, 469 doentes (10,3%) apresentavam doença vascular periférica, 238 (5,2%) história prévia de acidente cerebrovascular, 103 (2,3%) história de cirurgia e/ou angioplastia carotídea prévia, 152 (3,3%) doença pulmonar crónica obstrutiva, 179 (4,2%) anemia e 63 (2,1%) insuficiência renal (creatinina > 2,0 mg/dl), dos quais 16 (0,5%) se encontravam em hemodiálise.

**Dados hemodinâmicos e angiocardiografia**

**Função ventricular esquerda**

A fracção de ejeção (FE) era normal em 2.554 doentes (55,9%), 1.407 (30,8%) tinham disfunção ligeira (FE de 40% - 59%), 452 (9,9%) disfunção moderada (FE 30% - 39%) e 154 (3,4%) disfunção grave (FE <30%) (Figura II-11).

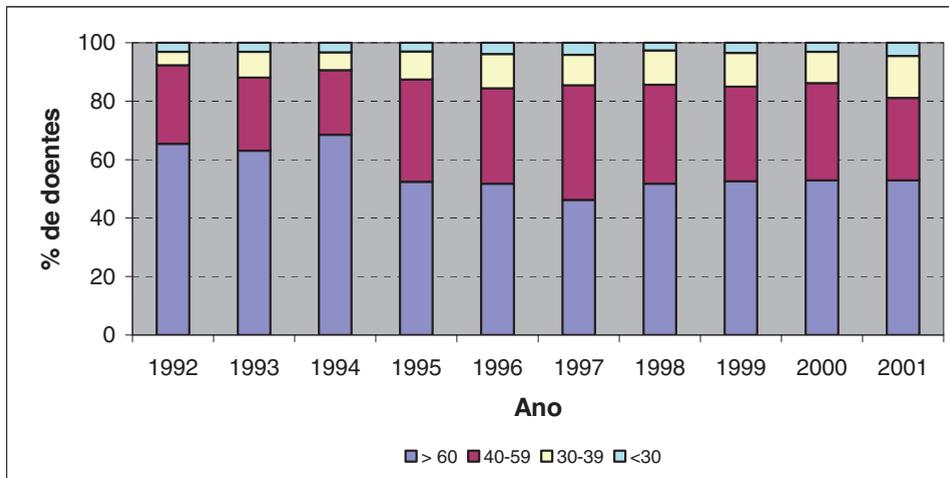


Figura II-11 Função ventricular esquerda (fracção de ejeção).

**Número de vasos doentes**

O estudo coronariográfico mostrou doença do tronco comum esquerdo em 754 doentes (16,5%) (Figura II-12).

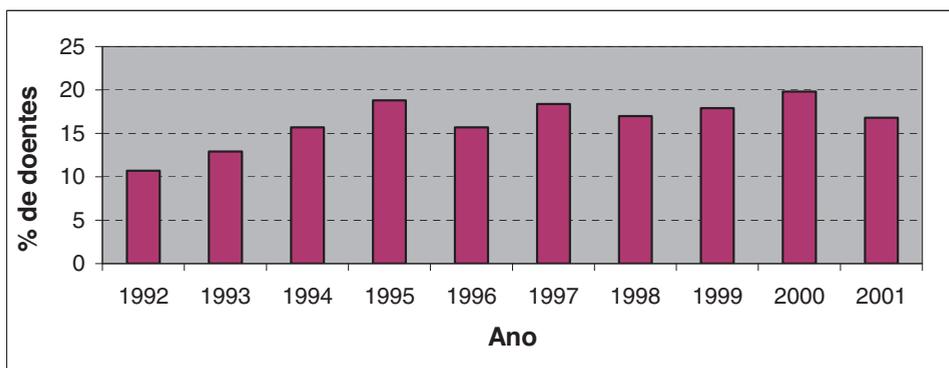


Figura II-12 Percentagem anual de doentes com doença do tronco comum esquerdo.

Havia doença de um vaso em 238 doentes (5,2%), de dois vasos em 888 (19,4%) e de três vasos em 3.441 (75,3%), sendo o número médio de vasos doentes por doente de  $2,7 \pm 0,6$  (Figura II-13).

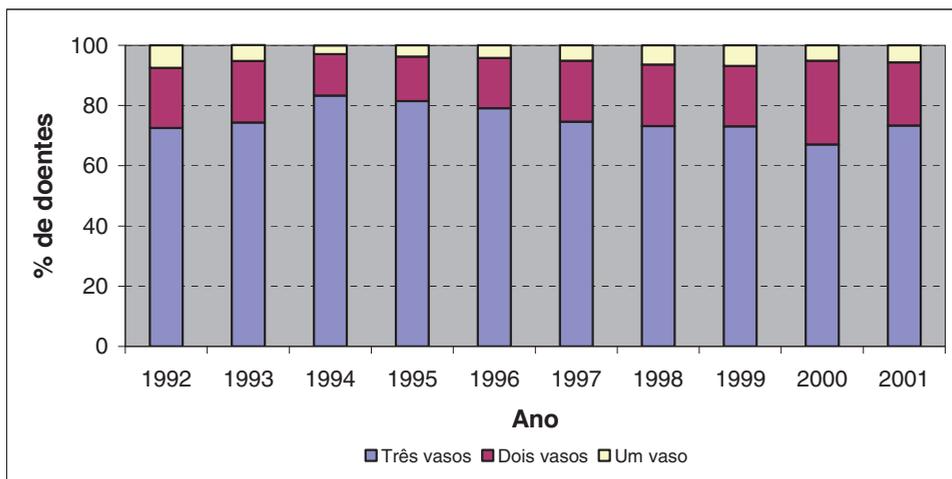


Figura II-13 Número de territórios vasculares com estenoses significativas.

### **Prioridade da cirurgia**

A cirurgia assumiu um carácter electivo em 4.264 doentes (93,3%) e não-electivo em 303 doentes (6,7%). Destes, 240 (5,3%) foram submetidos a cirurgia urgente e 63 (1,4%) a cirurgia de emergência.

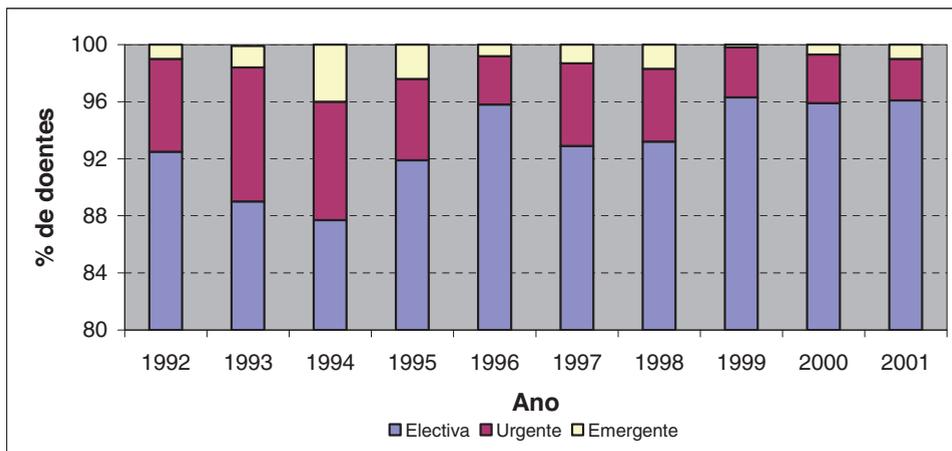


Figura II-14 Prioridade da cirurgia.

## METODOLOGIA CIRÚRGICA

### PROFILAXIA ANTIBIÓTICA E PREPARAÇÃO E DESINFECÇÃO DA PELE

Durante o acto de indução anestésica, procedeu-se à primeira administração de antibióticos, segundo o esquema de profilaxia que constitui protocolo do Serviço: Flucloxacilina (500 mg ev. 6/6 horas) e Netilmicina (150 mg ev. 12/12 horas) ou Aztreonam (se creatinínemia pré-operatória > 2,0 mg/dl). Nos doentes diabéticos ou nos revascularizados com as duas artérias mamárias internas foram utilizados a Vancomicina (1 gr ev. 12/12 horas) e Netilmicina ou Aztreonam. Estes esquemas de profilaxia foram mantidos, regra geral, durante 48 horas.

Na noite anterior à cirurgia, e a seguir a um banho normal, foi feita desinfecção do tronco e membros com Betadine® Solução Espuma. Na mesa operatória, os pêlos das regiões anteriores e laterais do tórax, e das regiões inguinais e internas dos membros inferiores foram cortados com máquina eléctrica. Após a indução anestésica, foi efectuada a lavagem da região anterolateral do tórax, da região púbica, das regiões inguinais e das regiões internas e externas das coxas e pernas com Betadine® Solução Espuma, seguidamente retirada com soro fisiológico e secada com toalha asséptica. Finalmente, foram aplicadas duas soluções alcoólicas com iodo a 1%, tendo a primeira solução 10% e a segunda 95% de álcool. A zona de pele dos campos operatórios foi coberta com folha adesiva de plástico transparente.

### TÉCNICA CIRÚRGICA

A esternotomia mediana foi utilizada em todos os doentes, após o que se procedeu ao controlo da hemostase, utilizando electrocoagulação nos bordos do perióstio, e, regra geral, a aplicação de cera de osso na medula óssea.

#### **Tipos, colheita e preparação dos condutos**

##### ***Condutos venosos***

Utilizou-se unicamente a veia safena interna. A colheita deste conduto foi realizada por incisão contínua da pele. Os vasos colaterais foram laqueados com seda 4/0 e, após divisão distal e proximal, a veia foi marcada com azul-de-metileno para orientação anatómica, e guardada num recipiente contendo sangue heparinizado.

##### ***Condutos arteriais***

A artéria mamária interna (AMI) constituiu o único tipo de conduto arterial utilizado. A exposição para a colheita foi obtida utilizando um afastador de esterno clássico

---

inclinado lateralmente, e abertura ampla da pleura. As artérias foram dissecadas juntamente com as respectivas veias satélites e tecido perivascular, desde a sua origem até à bifurcação nas artérias epigástrica superior e músculo-frénica, utilizando electrocoagulação de baixa intensidade de corrente e laqueação dos ramos com *hemoclips*. Nos casos em que foram utilizadas as duas artérias, a AMI direita foi dissecada em primeiro lugar e, se usada como enxerto livre, dividida proximal e distalmente antes da heparinização do doente. A AMI esquerda, que só excepcionalmente não foi utilizada como enxerto pediculado, foi seccionada distalmente após heparinização. Quando utilizadas como enxerto pediculado, ambas as artérias foram submetidas a irrigação tópica extravascular com hidroclorido de papaverina (5 ml a 30 mg/ml) e envolvidas numa compressa embebida com esta solução até ao momento da implantação. Nos casos em que foram utilizadas como enxerto livre, procedeu-se, adicionalmente, à irrigação intravascular com o mesmo fármaco (5 ml a 6 mg/ml), sem dilatação hidrostática. A adequacidade do fluxo sanguíneo livre destes enxertos foi avaliada qualitativamente.

### **Canulação e Circulação extracorpórea**

Em todos os casos foi canulada a aorta ascendente distal e a aurícula direita com um único dreno. O ventrículo esquerdo foi descomprimido com um *vent* introduzido através da veia pulmonar superior direita e aurícula esquerda. O tipo de oxigenador utilizado variou durante o período de tempo estudado: entre 1992 e 1994, foi usado apenas o de bolhas; em 1995 e 1996 foram utilizados, aleatoriamente, o de bolhas e o de membrana e entre 1997 e 2001 apenas o de membrana. A circulação extracorpórea foi conduzida com um fluxo arterial de 2,2 a 2,4 l/min/m<sup>2</sup>, e a pressão arterial média mantida, regra geral, entre os valores de 55 a 65mmHg.

### **Protecção do miocárdio e conduta de revascularização.**

O método de protecção do miocárdio foi a fibrilhação ventricular em hipotermia moderada (30-32 °C). Na grande maioria dos doentes (81,9%) não houve clampagem total da aorta. Nos restantes doentes, houve utilização de pelo menos um período de clampagem da aorta (tempo médio por período de clampagem: 5,2 minutos), sobretudo durante os primeiros anos do estudo, com o principal propósito de melhorar as condições técnicas da construção das anastomoses distais.

Como é mostrado na Figura II-13 houve uma redução clara na utilização de clampagem total da aorta ao longo dos anos. Em 1992, a percentagem de doentes operados sem qualquer período de clampagem total da aorta era de 30%. Esta

---

percentagem aumentou rapidamente, situando-se acima dos 80% no período 1995-97 e acima dos 90% depois de 1998, sendo actualmente de quase 100%.

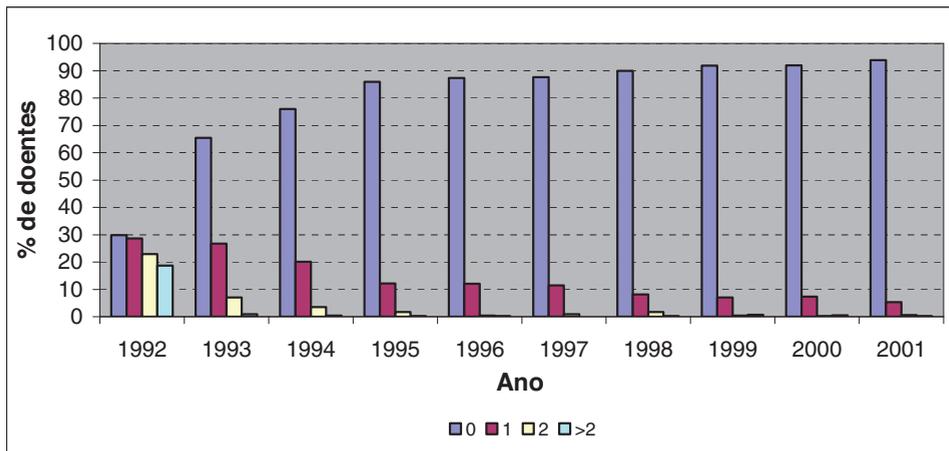


Figura II-15 Evolução da técnica de clampagem da aorta. A clampagem intermitente foi utilizada de rotina no início, mas rapidamente abandonada em favor da fibrilhação ventricular induzida, ou consentida.

De um modo geral, as anastomoses para a artéria coronária direita e/ou ramos da face inferior do coração foram construídas em primeiro lugar. Seguidamente foram construídas as anastomoses para os ramos do sistema circunflexo e/ou para o ramus intermedius, e por fim, as anastomoses para a artéria descendente anterior e ramos diagonais. Num período inicial, as anastomoses proximais de cada enxerto venoso era geralmente construído imediatamente a seguir á respectiva anastomose distal, sob clampagem parcial da aorta.

O controlo do fluxo sanguíneo coronário residual e/ou colateral, que constitui um aspecto muito importante relacionado com estas técnicas, foi obtido através de vários métodos. Mais frequentemente, conseguiu-se obter um bom controlo do fluxo sanguíneo e uma boa visualização da boca anastomótica com um jacto de oxigénio de baixa intensidade e/ou com a utilização de oclusores coronários. Ocasionalmente, contudo, se estes métodos resultavam insuficientes ou não apropriados, recorreu-se à diminuição transitória do fluxo sanguíneo da bomba ou, eventualmente, à clampagem total da aorta.

## **Técnicas de anastomose**

### ***Anastomoses venosas distais***

Idealmente, as anastomoses venosas distais foram realizadas numa localização com boa acessibilidade e sem doença aterosclerótica, onde o diâmetro interno do vaso tivesse 1,5 mm ou mais. A menos que inadvertidamente abertos, vasos com diâmetro interno inferior ou igual a 1 mm não foram revascularizados. Nas anastomoses para o sistema da artéria coronária direita, foi dada preferência à revascularização da artéria descendente posterior, mesmo quando a porção distal da artéria coronária direita parecia normal. Nos casos em que a artéria descendente posterior não tinha condições para revascularização (vaso de pequeno calibre ou com doença difusa), a anastomose foi realizada na porção distal da artéria CD ou numa artéria posterolateral da sua dependência.

A artéria coronária foi dissecada e incisada com lâminas nº15 e 11, respectivamente, e a arteriotomia alargada com tesouras coronárias, numa extensão pelo menos igual ao diâmetro da veia. Para a construção das anastomoses termino-laterais, a veia foi seccionada transversalmente (em ângulo recto ou com um ângulo agudo pequeno em relação ao eixo longo) e aberta longitudinalmente numa extensão variável, de modo a obter-se uma anastomose com uma extensão uma a uma vez e meia o diâmetro da veia. Para a realização de anastomoses latero-laterais (sequenciais) utilizaram-se as técnicas de construção numa direcção paralela ou perpendicular ao vaso coronário sendo, contudo, as incisões da artéria e da veia sempre longitudinais. Nos casos de revascularização do sistema coronário direito em que a anastomose latero-lateral se realizou na artéria coronária direita, esta foi construída numa direcção paralela à artéria. Quando se realizaram na face inferior ou lateral do ventrículo esquerdo, foram construídas utilizando a técnica perpendicular. Em quaisquer dos casos, a anastomose distal foi construída em primeiro lugar. As anastomoses foram realizadas com técnica de sutura contínua com fio de polipropileno 7/0, seguindo um sentido de dentro para fora na artéria.

### ***Anastomoses arteriais distais***

Idealmente, a anastomose distal foi realizada num segmento da artéria coronária menos atingido por doença aterosclerótica. Regra geral, foi realizada uma arteriotomia de cerca de 5 mm. A anastomose termino-lateral foi construída com fio de polipropileno 7/0 ou, menos frequentemente, 8/0. O pedículo da artéria foi fixado ao coração com 3 pontos, por forma a evitar a angulação e tensão na anastomose. As anastomoses latero-laterais com a(s) AMI(s) foram sempre construídas com técnica

---

em paralelo e precederam as anastomoses distais. Com a AMI esquerda construíram-se anastomoses sequenciais, geralmente envolvendo um ramo diagonal e a descendente anterior ou, excepcionalmente, a artéria descendente anterior. Neste último contexto, optou-se geralmente por realizar uma arteriotomia coronária extensa ultrapassando os limites da lesão distal e construir uma anastomose longa com a AMI, de modo a permitir um fluxo bidireccional. Com a AMI direita, as anastomoses sequenciais foram construídas envolvendo duas artérias obtusas marginais ou uma obtusa marginal e uma artéria intermediária. Constituíram contra-indicações à utilização de anastomoses em sequencial quer um diâmetro inferior a 2 mm da artéria mamária quer as situações que causassem angulação ou tensão significativa das anastomoses. Não foram utilizadas anastomoses em Y com as AMI.

### ***Anastomoses proximais***

Na situação mais comum, em que a parede da aorta ascendente não apresentava envolvimento aterosclerótico significativo, as anastomoses venosas foram construídas na sua face anterior. Em regra, a anastomose mais distal na aorta correspondeu aos enxertos que revascularizavam os vasos do sistema circunflexo, enquanto as localizadas medial e proximalmente corresponderam, respectivamente, aos enxertos para os vasos do sistema da descendente anterior e da coronária direita. Após colocação de um clamp tangencial na aorta ascendente, foram feitas as incisões de cerca de 6-8 mm na aorta com lâmina nº11. A medição do comprimento adequado do enxerto venoso foi realizada clampando temporariamente o retorno venoso de forma a encher as cavidades cardíacas. As anastomoses foram realizadas com sutura contínua de polipropileno 6/0. O primeiro 1/3 da anastomose, que se iniciou sempre pelo “calcanhar”, foi realizado por técnica aberta antes do enxerto venoso ser descido para a aorta para completar os 2/3 restantes.

Nos casos em que aorta ascendente apresentava doença ateromatosa significativa que inviabilizava o procedimento normal, quer por razões de natureza técnica quer pelo risco acrescido de embolia de material aterosclerótico, foram várias as opções da estratégia. Estas variaram desde a escolha de outra localização na aorta para a construção das anastomoses à construção destas com um único período de clampagem total da aorta ou, eventualmente, de forma aberta, sob período de muito baixo fluxo arterial. Esta última tem sido a técnica preferida em tempos mais recentes. Ocasionalmente, recorreu-se à construção de apenas uma anastomose proximal na aorta, sendo as outras construídas sobre esta. Nunca houve, neste contexto, necessidade de recorrer a canulação arterial femoral ou à substituição da aorta ascendente.

---

As anastomoses proximais da AMI direita (ocasionalmente da esquerda) em enxerto livre foram, regra geral, construídas sobre uma anastomose venosa proximal, ou, quando esta não existia, sobre um “patch” de veia safena previamente colocado na aorta ascendente. Nos casos em que este enxerto arterial não tinha extensão suficiente para atingir a face anterior da aorta, a anastomose foi construída em Y na porção proximal de um enxerto venoso, ou, raramente, em T na AMI esquerda. Estas anastomoses foram realizadas com sutura contínua de polipropileno 7/0.

**Número de anastomoses realizadas**

Nos 4.567 doentes em estudo, foram construídas um total de 12.860 anastomoses distais, sendo o número médio de anastomoses por doente de  $2,82 \pm 0,81$  (limites: 1 a 6). (Tabela III-3 e Figura II-14). Apenas 23 doentes (0,5%) foram revascularizados unicamente com condutos venosos.

Tabela II-2 Distribuição do número de anastomoses distais.

Ano	Nº doentes	Nº anastomoses	Nº anast. / doente (média)
1992	335	1.016	$3,03 \pm 0,97$
1993	457	1.315	$2,88 \pm 0,83$
1994	490	1.419	$2,90 \pm 0,73$
1995	462	1.298	$2,81 \pm 0,76$
1996	502	1.451	$2,89 \pm 0,82$
1997	468	1.335	$2,85 \pm 0,82$
1998	470	1.304	$2,77 \pm 0,82$
1999	457	1.254	$2,74 \pm 0,79$
2000	415	1.111	$2,68 \pm 0,77$
2001	511	1.357	$2,66 \pm 0,76$
1992-2001	4.567	12.860	$2,82 \pm 0,81$

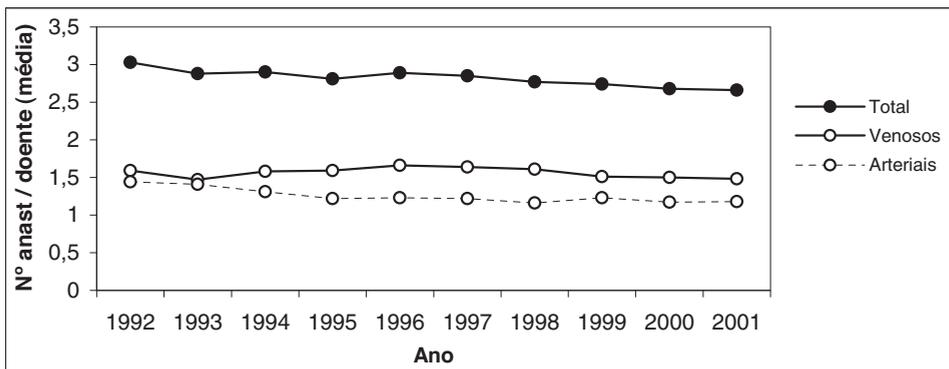


Figura II-16 Evolução do número médio de anastomoses por doente durante a década 1992-2001.

**Anastomoses venosas**

O número total de anastomoses construídas com condutos venosos foi de 7.141, correspondendo a um número médio por doente de  $1,56 \pm 0,82$  (limites: 1 a 4). A Figura II-15 quantifica a distribuição das anastomoses venosas em função dos vasos coronários.

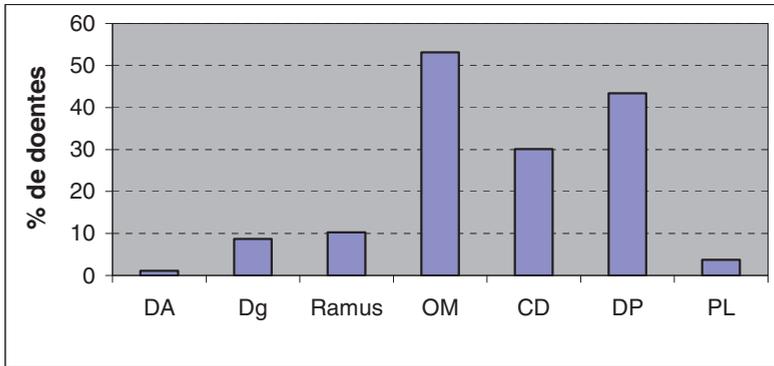


Figura II-17 Distribuição das anastomoses venosas em função dos vasos arteriais coronários (DA-descendente anterior; Dg- diagonal; OM- obtusa marginal; CD- coronária direita; DP-descendente posterior; PL-postero-lateral).

Anastomoses venosas sequenciais foram realizadas em 487 doentes (10,7%). Destes, a grande maioria (96,7%), teve uma anastomose sequencial. A Figura II-16 quantifica a localização das anastomoses venosas em sequencial em função da localização nos vasos coronários.

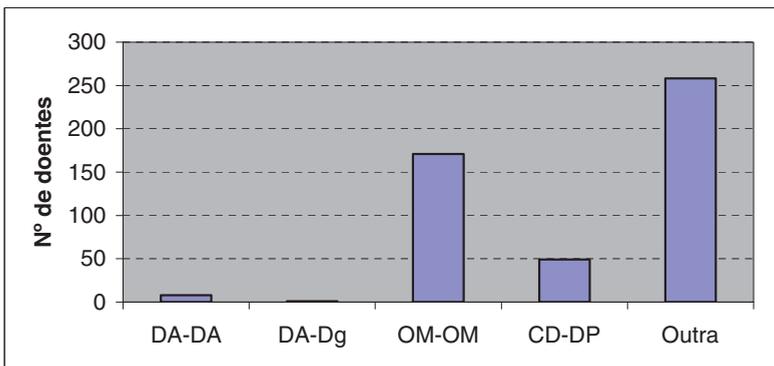


Figura II-18 Distribuição das anastomoses sequenciais.

### **Anastomoses arteriais**

Foram utilizados condutos arteriais em 4.544 doentes (99,5%). O número de anastomoses construídas com condutos arteriais foi de 5.719 [nº médio por doente  $1,25 \pm 0,47$  (limites: 0 a 3)] (Tabela II-3).

Tabela II-3 Distribuição e tipo das anastomoses arteriais.

	<b>AMI esquerda isolada</b>	<b>AMI direita isolada</b>	<b>Duas AMI</b>	<b>Total</b>
Nº doentes	3.474	5	1.065	4.544
Nº anastomoses	3.554	5	2.160	5.719
Nº anastomoses/doente (média)	$1,02 \pm 0,15$	1,0	$2,03 \pm 0,29$	$1,25 \pm 0,47$

A AMI esquerda foi utilizada em 4.539 doentes (99,5%), dos quais 4.521 (99,6%) como enxerto pediculado. O total de anastomoses construídas com este conduto foi de 4.644 (nº médio por doente 1,02). Nos 3.474 doentes em que AMI esquerda foi o único conduto arterial utilizado foram construídos 3.554 anastomoses (nº médio por doente  $1,02 \pm 0,15$ ). Nestes casos, a localização da revascularização foi a seguinte: artéria descendente anterior (DA) em 3348 doentes (96,4%), artéria DA e artéria diagonal (Dg) em sequencial em 71 doentes (2,0%), artéria obtusa marginal (OM) ou a artéria intermediária (ramus) em 52 doentes (1,5%) e a artéria coronária direita ou descendente posterior em 3 doentes (0,1%).

A AMI direita foi utilizada em 1.070 doentes (23,4%) dos quais 1.044 (97,6%) como enxerto livre.

### **Revascularização em função do número de vasos doentes:**

#### **Doença de um vaso**

O número de doentes que apresentavam doença de um vaso foi de 238 (5,2%). Nesta população foram construídas 286 anastomoses (limites:1 a 3), dos quais 244 (85,3%) arteriais, sendo o número médio de anastomoses por doente de  $1,20 \pm 0,49$ . A AMI esquerda foi usada em 233 doentes (97,9%) e unicamente para o sistema da artéria descendente anterior.

#### **Doença de dois vasos**

O número de doentes que apresentavam doença de dois vasos foi de 888 (19,44%). Nesta população foram construídas 1.948 anastomoses (limites:1 a 5) sendo o número médio de anastomoses por doente de  $2,19 \pm 0,54$  (arteriais:  $1,19 \pm 0,42$ ). A AMI esquerda foi usada em 883 doentes (99,4%) e a AMI direita em 147 doentes (16,6%).

### Doença de três vasos

O número de doentes que apresentavam doença de três vasos foi de 3.441 (75,34%). Nesta população foram construídas 10.624 anastomoses (limites:1 a 6) sendo o número médio de anastomoses por doente de  $3,09 \pm 0,65$  (arteriais:  $1,28 \pm 0,49$ ). A AMI esquerda foi usada em 3.423 doentes (99,5%) e a AMI direita em 923 doentes (26,7%).

Tabela II-4 Dados gerais da revascularização em função do número de vasos doentes.

	Nº de vasos doentes		
	1 vaso	2 vasos	3 vasos
Nº doentes	238	888	3.441
Nº anastomoses venosas	42	892	6.207
Nº anastomoses arteriais	244	1.056	4.417
Nº anastomoses venosas / doente (média)	$0,18 \pm 0,44$	$1,00 \pm 0,58$	$1,80 \pm 0,72$
Nº anastomoses arteriais / doente (média)	$1,03 \pm 0,26$	$1,19 \pm 0,42$	$1,28 \pm 0,49$
Nº anastomoses / doente (média)	$1,20 \pm 0,49$	$2,19 \pm 0,54$	$3,09 \pm 0,65$
Utilização da AMI esquerda (% doentes)	99,6	99,6	99,5
Utilização da AMI direita (% doentes)	1,3	16,6	26,7
Utilização das duas AMI (% doentes)	0,8	16,2	26,7

### Endarterectomia coronária

A técnica geralmente utilizada para a realização de endarterectomia da artéria coronária direita consistiu no método fechado. A localização para a abertura da artéria envolveu o 1/3 distal deste vaso, tendo a endarterectomia prosseguido no sentido distal e, raramente, também no proximal. Contudo, e sempre que julgado necessário no sentido de se obter uma endarterectomia satisfatória, utilizou-se também para este sistema a técnica aberta ou eventualmente mais de uma única localização com utilização do método fechado. Esta técnica foi sempre complementada com revascularização com condutos.

Para a endarterectomia da artéria descendente anterior ou dos ramos do sistema circunflexo utilizou-se a técnica aberta. Nestes casos, a placa endarterectomizada foi sempre seccionada transversalmente pela região da porção proximal da arteriotomia, prosseguindo-se a endarterectomia só no sentido distal e complementada com revascularização com enxertos arteriais ou venosos, com ou sem prévio encerramento da arteriotomia com *patch* de veia.

A endarterectomia coronária foi efectuada em 324 doentes (7,09%). Em 284 (6,22%) a endarterectomia foi realizada em ramos do sistema coronário direito (artéria coronária direita e/ou descendente posterior e/ou posterolateral), em 29 (0,63%) em ramos do

sistema da artéria descendente anterior e em 13 (0,28%) em ramos do sistema circunflexo e/ou artéria intermediária. Em apenas 2 doentes se realizou endarterectomia em ramos de mais de um sistema coronário.

Exceptuando o ano de 1992, no qual 18,8% dos doentes tiveram endarterectomia, nos anos seguintes esta percentagem tem-se mantido relativamente estável, com valores compreendidos entre 4% e 10% (Figura II-17).

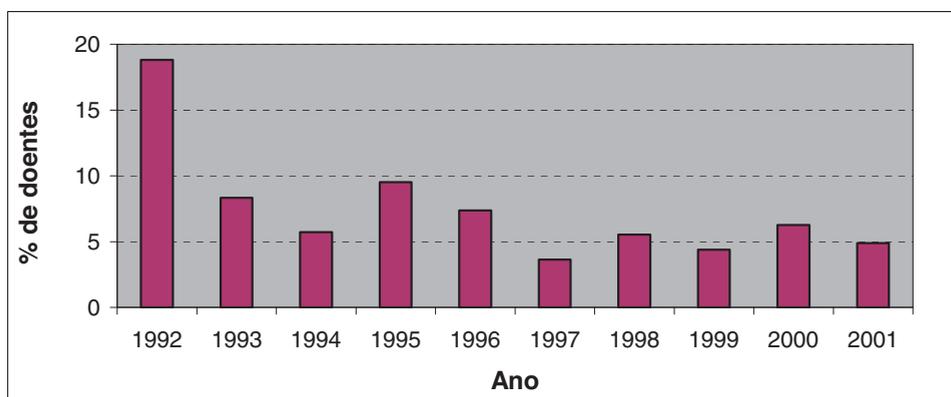


Figura II-19 Evolução da percentagem de doentes com endarterectomia coronária durante a década 1992-2001.

### Tempo de circulação extracorpórea

O tempo médio de circulação extracorpórea (CEC) foi de  $63,13 \pm 22,95$  minutos (mediana 63 minutos) com limites que variaram entre os 12 e 751 minutos. Na Tabela II-5 e na Figura II-18 estão representados os tempos de CEC em função do número de anastomoses e do ano em que a cirurgia foi realizada. É bem evidente que o tempo de CEC utilizado para a realização de cirurgias envolvendo a construção de duas ou mais anastomoses se foi reduzindo substancialmente ao longo dos anos, situando-se o coeficiente de determinação ( $R^2$ ) em valores superiores a 0,6.

Tabela II-5 Número de doentes e tempo médio de CEC em função do número de anastomoses.

	Nº anastomoses					
	1	2	3	4	5	6
Nº doentes	200	975	2160	627	72	2
Tempo médio CEC (min)	$23,2 \pm 12,2$	$48,3 \pm 12,3$	$67,7 \pm 13,2$	$82,8 \pm 19,3$	$97,2 \pm 19,9$	$105,5 \pm 14,9$

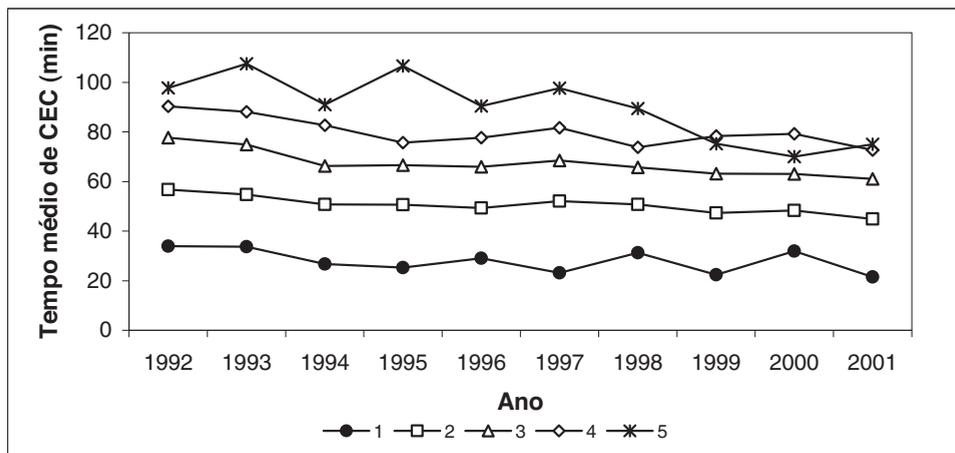


Figura II-20 Evolução do tempo médio de circulação extra-corpórea em função do número de anastomoses durante a década 1992-2001.

### Drenagem e encerramento do tórax

O pericárdio foi parcialmente encerrado aproximando a gordura mediastínica. A colocação dos fios de “pacemaker” epicárdicos provisórios em localização auricular e/ou ventricular não foi um procedimento de rotina. Drenou-se a cavidade pericárdica, o mediastino anterior e a(s) pleura(s) aberta(s).

O esterno foi encerrado com pontos simples de fio de aço nº 5, num número aproximado de 1 fio por cada 10 Kg de peso do doente. Na região do manúbrio, os fios foram colocados sempre através do osso, enquanto na restante porção do esterno atravessaram o plano ósseo ou os espaços intercostais.



**PUBLICAÇÃO Nº 1**

Pedro E. Antunes, Manuel J. Antunes, Carlos G. Franco

**REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA COM DUPLA ARTÉRIA MAMÁRIA INTERNA**

Rev Port Cardiol 1993; 12: 437-442

## Revascularização coronária com dupla artéria mamária interna [105]

Pedro E. Antunes \*, Manuel J. Antunes \*\*, Carlos G. Franco \*\*\*

PALAVRAS-CHAVE: Doença coronária; Revascularização coronária; Dupla artéria mamária interna.

KEY-WORDS: Coronary artery disease; Coronary surgery; Double internal mammary artery.

## Introdução

As vantagens da utilização da artéria mamária interna (AMI) na cirurgia de revascularização do miocárdio, estão hoje bem documentadas através de vários estudos que demonstraram a superioridade a curto e longo prazo da patência destes enxertos arteriais comparativamente aos que utilizam a veia safena<sup>(1-6)</sup>. Em especial, os doentes em que a AMI esquerda foi utilizada para revascularizar o território da artéria descendente anterior apresentaram maior sobrevida e uma redução da incidência de reoperação e outros eventos de origem cardíaca<sup>(7-9)</sup>. Foi igualmente demonstrado que o uso de uma AMI não aumenta o risco cirúrgico. Consequentemente, numa tentativa de melhorar os resultados a longo prazo, tem vindo a ser explorada a utilização das duas AMI, tendo recentemente sido demonstrada a superioridade dos respectivos resultados. No entanto, esta parece estar associada a um aumento da morbidade intra e peri-operatória. Os autores apresentam uma análise retrospectiva da sua experiência institucional de 124 doentes operados num período de três anos, em quem foram utilizadas as duas AMI.

## Material e métodos

De Janeiro de 1989 a Dezembro de 1991, 730 doentes (idade média 60,4 anos) foram submetidos a revascularização coronária, tendo sido utilizadas as duas artérias mamárias internas em 124 (17%) (Quadro I).

Serviço de Cirurgia Cardiotórácica. Hospitais da Universidade de Coimbra.

\* Interno do Internato Complementar.

\*\* Professor Catedrático e Director de Serviço.

\*\*\* Assistente Hospitalar.

Aceite para publicação em Outubro de 1992

## QUADRO I

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FACTORES DE RISCO ENCONTRADOS NOS DOENTES

N.º doentes	124
Idade média (anos)	51,8 ± 7,9
Limites	31-69
Sexo masculino	123 (99,2)
HTA	57 (45,9)
Hiperlipidemia	55 (44,4)
Diabetes	19 (15,3)
Tabagismo	92 (74,2)
EAM prévio	78 (62,8)
CCS classe IV	17 (13,7)
Obesidade	11 (8,9)

CCS - Canadian Cardiovascular Society; EAM - enfarte agudo do miocárdio; HTA - hipertensão arterial; Os números entre parêntesis indicam percentagens.

Apenas um doente era do sexo feminino. A idade média foi de 51,8 ± 7,9 anos, variando entre os 31 e os 69 anos. Como factores de risco para doença coronária, observaram-se hipertensão arterial em 57 doentes (45,9%), hiperlipidemia em 55 (44,4%), diabetes em 19 (15,3%), tabagismo em 92 (74,2%), obesidade em 11 (8,8%) e história de enfarte do miocárdio em 78 (62,8%) dos quais 6 (4,8%) recentes (<30 dias). Os sintomas pré-operatórios, definidos pela classificação da Canadian Cardiovascular Society, revelaram quatro (3,2%) doentes em classe I, 47 (37,9%) em classe II, 56 (45,2%) em classe III e 17 (13,7%) em classe IV (Quadro II).

O estudo angiográfico pré-operatório demonstrou doença de três vasos em 86 (69,4%) doentes e doença de dois vasos nos restantes 38 (30,6%). Dez (8,1%) doentes tinham doença do tronco comum (estenose superior a 50%) e 5 (4,0%) tinham aneurisma do ventrículo esquerdo associado. A função ventricular esquerda foi, regra geral, avaliada qualitativamente e julgada normal em 44 (35,5%) doentes, ligeiramente diminuída em 53 (42,7%), moderadamente diminuída em 22 (17,8%) e gravemente diminuída em 5 (4,0%).

**QUADRO II**  
DADOS ANGIOGRÁFICOS PRÉ-OPERATÓRIOS

	N.º	%
<b>Extensão da doença</b>		
Três vasos	86	69,4
Dois vasos	38	30,6
Doença do tronco comum	5	4,0
<b>Função ventricular esquerda</b>		
Normal	44	35,5
Disfunção ligeira	53	42,7
Disfunção moderada	22	17,8
Disfunção severa	5	4,0

Os dados relativos ao período peri-operatório foram obtidos por consulta dos registos hospitalares. Um questionário feito aos doentes sobreviventes (por telefone ou carta) e ainda, pontualmente, ao cardiologista assistente, permitiu completar os dados relativos ao *follow-up*.

**Dados operatórios**

A AMI foi dissecada desde a sua origem até à bifurcação nas artérias epigástrica superior e musculofrénica, utilizando electrocoagulação de baixa corrente e laqueação com «hemoclips» dos ramos intercostais de maior calibre. Quando utilizada como enxerto pediculado, a artéria foi imediatamente seccionada distalmente à bifurcação, após heparinização do doente, e envolvida numa compressa embebida em hidróclorido de papaverina, até à implantação. Todas as cirurgias foram realizadas sob Circulação Extracorporal (CEC) com hipotermia moderada (28-30 °C). Nos primeiros 30 doentes desta série, utilizou-se uma solução cardioplégica cristaloide fria (4-5 °C) anterógrada, repetida em cada 20 minutos, como método de protecção miocárdica durante o período de clampagem aórtica, além do arrefecimento tóxico intermitente com soro gelado. Nos restantes 94 doentes foi utilizada a clampagem intermitente da aorta para a construção das anastomoses distais. As anastomoses coronárias foram construídas com sutura

contínua de prolene 7/0 ou 8/0. Os tempos médios de CEC e clampagem aórtica foram respectivamente de 78,6 e 29,6 minutos.

Foram realizadas um total de 382 anastomoses (média 3,1 por doente). Construíram-se 279 enxertos arteriais (2,3 enxertos/doente) e em 87 doentes 103 enxertos adicionais (1,2 enxertos/doente) foram construídos com veia safena interna. Das 278 anastomoses com AMI (num doente foi utilizada a artéria gastroepiploica direita), 170 foram realizadas sob a forma de enxerto pediculado e 108 em enxerto livre (Quadro III). Assim, a AMI esquerda foi utilizada em enxerto pediculado em 121 (96,7%) doentes, predominantemente para o território da descendente anterior (92%). Enxertos sequenciais para a artéria descendente anterior e um dos seus ramos diagonais foram construídos em 25 (20,2%) doentes. A AMI direita foi utilizada em enxerto livre em 100 (80,6%) doentes, geralmente para o território da artéria circunflexa, e em enxerto pediculado em 24 doentes, em 21 dos quais para o território da coronária direita. Três doentes receberam as duas AMI em enxerto livre e 24 ambas em enxerto pediculado. Nos outros 97 casos a AMI esquerda foi utilizada em enxerto pediculado e a AMI direita em enxerto livre.

Em 42 (33,8%) doentes foi efectuada endarterectomia, em 39 dos quais da artéria coronária direita. Em dois doentes (1,6%) foi realizada aneurismectomia do ventrículo esquerdo e outro foi feita uma valvuloplastia aórtica.

**Resultados**

Registou-se uma (0,8%) morte peri-operatória por falência ventricular esquerda. Quatorze doentes (11,3%) necessitaram de suporte inotrópico, na maior parte dos casos (10 doentes) com dopamina ou dobutamina em dose de 5 ug/kg/minuto por períodos inferiores a 24 horas. Em dois doentes foi utilizado balão intra-aórtico. Não se registou nenhum caso de enfar-

**QUADRO III**  
TIPO DE ENXERTO E ARTÉRIAS CORONÁRIAS ANASTOMOSADAS COM AMI NOS 124 DOENTES

Tipo de enxerto	N.º dts	Anastomoses / artéria coronária				Total
		DA	Dg	Cx	CD/DP	
Pediculado AMI Esq.	121*	110	26	10	—	146
Pediculado AMI Dta.	24	—	—	3	21	24
Livre AMI Esq.	3	2	—	1	—	3
Livre AMI Dta	100**	9	2	75	19	105
Total		121	28	89	40	278

AMI - artéria mamária interna; CD - coronária direita; Cx - circunflexa; DA - descendente anterior; Dg - diagonal; DP - descendente posterior; \* - 25 doentes com enxerto sequencial DA/Dg; \*\* - 5 doentes com enxerto sequencial.

te agudo do miocárdio (EAM) peri-operatório (definido como o aparecimento de novas ondas Q no ECG) ou de acidente vascular cerebral. Sete (5,6%) doentes necessitaram de reoperação por hemorragia e três (2,4%) de refixação do esterno, com infecção em dois casos.

O *follow-up* diz respeito a um período de 1 a 39 meses de um total de 121 dos 123 doentes sobreviventes (98,4%). Um doente faleceu ao 9.º mês por embolia pulmonar e três (2,4%) outros têm angina, encontrando-se um deles em classe IV da CCS. Os restantes estão assintomáticos. Não há história de enfarte agudo do miocárdio, embora se não tenham feito controlos electrocardiográficos seriados.

### Discussão

Foi Green quem, em 1968, iniciou a utilização da AMI na cirurgia de revascularização do miocárdio<sup>(10)</sup>. Inicialmente muitos cirurgiões questionavam se os enxertos com AMI forneceriam fluxo sanguíneo suficiente para abortar a isquemia, especialmente em doentes com ventrículos hipertrofiados ou com grandes coronárias. A utilização de uma técnica mais morosa e complexa, a dúvida quanto à adequacidade da perfusão e a alta incidência de complicações inicialmente relatada<sup>(11)</sup>, levaram muitos cirurgiões a abandonar esta técnica. O entusiasmo só resurgiu em 1984 quando Grondin e colaboradores<sup>(12)</sup> demonstraram que quase 50% dos enxertos com veia safena estavam ocluídos aos 10 anos, comparados com uma patência de 95% dos enxertos com AMI mais de 12 anos após a operação.

Entretanto, Johnson e colaboradores<sup>(13)</sup>, utilizando cintigrafia com Tálzio 201, demonstraram que a AMI geralmente fornecia excelente fluxo coronário. Este facto era igualmente confirmado por Siegel e Loop<sup>(14)</sup>, e Voguel e colaboradores<sup>(15)</sup> que demonstraram que doentes com doença coronária múltipla que tinham recebido pelo menos um enxerto com AMI obtinham alívio objectivo da isquemia e melhoria da tolerância ao exercício. Simultaneamente, estudos angiográficos demonstravam que os enxertos com AMI podiam aumentar de calibre com o tempo, sugerindo que este conduto arterial é capaz de adaptar o seu fluxo às necessidades do miocárdio<sup>(16)</sup>. Estes trabalhos respondiam à maior parte das questões e críticas em relação aos benefícios da utilização da AMI e levaram a um incremento do seu uso. Por outro lado, a melhoria das técnicas operatórias, de conservação de sangue e de protecção miocárdica permitiam a utilização das duas AMI sem a mor-

talidade e morbidade proibitivas observadas anteriormente<sup>(17)</sup>.

Sem dúvida que a característica mais atraente da AMI é a sua prolongada patência e resistência à arteriosclerose. Barner e colaboradores<sup>(18)</sup> demonstraram experimentalmente que a AMI era resistente ao desenvolvimento de hiperplasia da íntima (fenómeno observado nos enxertos venosos e que é causa de oclusão precoce) porque a sua membrana elástica interna não sofre rupturas com o tempo, mecanismo etiológico sugerido por Sims<sup>(19)</sup> como precursor da aterosclerose. Landymore e colaboradores<sup>(20)</sup> demonstraram recentemente que os *vasa vasorum* da AMI estão confinados à adventícia não penetrando na média. Esta camada é nutrida inteiramente a partir do lúmen o que sugere que a sua utilização como enxerto livre não causa isquemia da artéria. Finalmente, Chaikouni e colaboradores<sup>(21)</sup> observaram que a prostaciclina, um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, é produzido pelas células endoteliais da AMI humana em muito maior quantidade do que é observado na veia safena.

As vantagens da superior patência a longo prazo da AMI estão hoje perfeitamente documentadas pela melhoria da sobrevida a longo prazo, diminuição de incidência de reoperação e aumento da sobrevida livre de reoperação e no menor número de hospitalizações por eventos cardíacos<sup>(1, 2, 6)</sup>. Estes excelentes resultados clínicos com a utilização de uma AMI levaram muitos cirurgiões a usar as duas AMI. Já em 1983, Lytle e colaboradores<sup>(22)</sup> publicavam o primeiro *follow-up* a longo prazo de doentes em quem fora utilizada dupla AMI, sugerindo excelentes resultados confirmados posteriormente na experiência de doze anos de Galbut e colaboradores<sup>(23)</sup>.

Será que os resultados cirúrgicos obtidos com a utilização de uma AMI, em especial no que diz respeito à sobrevida a longo prazo, podem ser otimizados com a utilização das duas AMI? Para já existem poucos estudos comparativos que permitam responder a esta questão e as opiniões divergem. Se, por um lado, Cameron e Fiore<sup>(24, 25)</sup> sugerem melhoria da sobrevida e/ou da sobrevida livre de eventos cardíacos com a utilização da dupla AMI, por outro lado Kirklin e Johnson e colaboradores<sup>(26, 27)</sup> não conseguiram demonstrar qualquer benefício a longo prazo. Mais recentemente Cosgrove e colaboradores<sup>(28)</sup> concluíram que a utilização da dupla AMI, melhora a sobrevida global e a sobrevida livre de reoperação e de eventos cardíacos, particularmente em doentes mais novos (<60 anos).

A nossa experiência, aqui descrita, demonstra que a mortalidade peri-operatória não é agravada com a utilização das duas artérias mamárias internas. Alguns autores sugerem a limitação do uso da dupla AMI a doentes clinicamente estáveis e com boa função ventricular<sup>(3, 29)</sup>. Esta nossa série, com uma mortalidade peri-operatória de 0,8%, inclui uma população heterogénea em que 22% dos doentes apresentavam disfunção moderada ou grave do VE e 13,1% se encontravam em classe IV da CCS. Por outro lado, a doença do tronco comum esquerdo (estenose superior a 50%) é relatada em alguns estudos como influenciando a mortalidade hospitalar<sup>(30)</sup>, enquanto para outros não constitui factor de risco<sup>(31)</sup>. Embora a utilização da AMI esquerda em doentes com doença do tronco comum esquerdo seja um procedimento comum e comprovadamente vantajoso, o uso da dupla AMI neste grupo de doentes tem sido pouco documentado. Neste trabalho apresentamos a utilização com sucesso, de dupla AMI em 10 (8%) doentes com doença do tronco comum esquerdo. Finalmente, na maior parte das séries a incidência de EAM peri-operatório oscila à volta dos 2,5%. Nenhum dos nossos doentes sofreu enfarte agudo do miocárdio durante o período peri-operatório. Contudo, o facto de que o critério utilizado para a sua detecção foi o aparecimento de novas ondas Q poderá eventualmente ter subestimado a sua real incidência. Outra área de debate diz respeito às complicações pós-operatórias com a utilização da dupla AMI. A dissecação adicional que é requerida para a mobilização de ambas as AMI potencialmente aumentará a hemorragia pós-operatória. Pese embora o aumento significativo da drenagem mediastínica, a percentagem de reoperação por hemorragia neste grupo de doentes foi relativamente baixa (5,6%) e comparável à encontrada por outros autores. Finalmente, embora Culliford e colaboradores<sup>(32)</sup> tenham inicialmente relatado uma alta incidência de infecção do esterno nestes doentes, mais recentemente Cosgrove e colaboradores<sup>(33)</sup> encontraram uma taxa de reoperação por infecção do esterno de 1,2% e identificaram a diabetes e idade avançada (e não o tipo de conduto utilizado) como os únicos factores de risco que aumentam significativamente a infecção da parede esternal. Apenas 2,4% dos nossos doentes necessitarem de reoperação por infecção do esterno.

Neste grupo de doentes a AMI foi dissecada juntamente com a fásia endotorácica, veias mamárias internas e linfáticos. Este método diminui o risco de lesão da AMI durante a sua mobilização embora tenha a desvantagem de poder reduzir o comprimento do enxerto. A AMI esquerda foi quase exclusivamente usada para

pontar a artéria descendente anterior, e utilizada em enxerto sequencial para uma das diagonais em 22% dos doentes. A AMI direita foi geralmente reservada para anastomosar à artéria coronária que irrigava a segunda maior área de miocárdio funcionante, o que requereu a sua utilização em enxerto livre numa importante proporção dos casos. A excelente patência dos enxertos livres e sequenciais com a AMI tem sido desde há algum tempo observada por vários investigadores<sup>(34)</sup>. Este facto facilitou a expansão do uso da AMI e permitiu que uma maior área do músculo ventricular esquerdo fosse revascularizada usando os dois condutos arteriais.

Em conclusão, a utilização da dupla AMI nestes doentes não agravou significativamente o risco cirúrgico. O baixo índice de morbilidade não permitiu identificar grupos de maior risco. Resta saber se os resultados a longo prazo justificam a utilização de uma técnica que é, apesar de tudo, mais complexa obedecendo portanto a uma curva de aprendizagem mais acentuada. No entanto, é nossa convicção que o seu uso se justifica actualmente num grupo seleccionado de doentes relativamente jovens (menos de 60 anos) e com anatomia coronária favorável. No prosseguimento desta política, entretanto adoptada no nosso Serviço, a dupla AMI foi utilizada em 29% dos doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária durante o primeiro semestre de 1992, com resultados em tudo semelhantes aos aqui relatados.

## Resumo

De Janeiro de 1989 a Dezembro de 1991, 730 doentes (idade média 60,4 anos) foram submetidos a revascularização coronária, tendo sido utilizadas as duas artérias mamárias internas (AMI) em 124 doentes (17%) com idade média de  $51,8 \pm 7,9$  anos. Entre estes doentes havia 19 (15%) diabéticos e 11 (9%) obesos, e 72 (58%) tiveram enfarte prévio. Cinquenta e seis doentes (45%) estavam em classe III e 17 (14%) em classe IV da Canadian Cardiovascular Society, e 27 (22%) tinham disfunção moderada ou grave do ventrículo esquerdo. Em 10 doentes (8,1%) havia doença do tronco comum esquerdo e cinco (4,0%) tinham aneurisma ventricular.

Foram efectuadas 382 anastomoses (3,1/doente) tendo em 87 (70%) sido utilizados um ou mais enxertos venosos (1,2/doente). O número total de enxertos arteriais foi de 279 (2,3/doente). Num doente foi ainda utilizada a artéria gastroepiloica direita. Os enxertos venosos foram utilizados predominantemente (71%) para o

território da coronária direita (CD). A AMI esquerda foi utilizada em enxerto livre em três doentes (2,3%) e pediculado nos restantes, predominantemente para o território da descendente anterior e suas diagonais (92%). A AMI direita foi utilizada em enxerto livre em 100 doentes (81%), com predominância para o território da circunflexa, e em enxerto pediculado em 24 doentes, 21 dos quais para o território da CD. Em 39 doentes (31%) foi efectuada endarterectomia da CD. O tempo médio de CEC foi de 78,6 min. e o de clampagem aórtica de 29,6 min. Em 30 doentes (24%) foi utilizada cardioplegia e nos restantes clampagem intermitente da aorta. Foi necessário suporte inotrópico em 14 doentes (11%) e o balão intra-aórtico em dois (1,6%). Não houve enfartes peri-operatórios. Sete doentes (5,6%) necessitaram de reoperação por hemorragia e três (2,4%) necessitaram de refixação do esterno. A mortalidade peri-operatória e hospitalar foi de 0,8% (um doente). A utilização de dupla AMI nestes doentes não agravou significativamente o risco cirúrgico, tendo a mortalidade sido até inferior à registada nos restantes doentes operados durante o mesmo período. A baixa incidência de morbilidade não permitiu identificar grupos de risco.

*Summary in English:* see page 405.

### Bibliografia

- Singh RN, Sosa JA, Green GE. Long-term fate of the internal mammary artery and saphenous venous grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:359-63.
- Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Esley K, Taylor PC. Long term (5-12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248-58.
- Barner HB, Standeven JW, Reese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:668-75.
- Rankin JS, Newman GE, Bashore TM et al. Clinical and angiographic assessment of complex mammary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:832-46.
- Ivert T, Huttunem K, Landon C, Bjork VD. Angiographic studies of internal mammary artery grafts 11 years after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:1-12.
- Okies JE, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Salomon NW. The left internal mammary artery: the graft of choice. *Circulation* 1984;70(Suppl 1):213-21.
- Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW et al. Predictors of reoperation after myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:811-21.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM et al. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1984;314:1-6.
- Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW et al. Determinants of 10-year survival after myocardial revascularization. *Ann Surg* 1985;202:480-90.
- Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968;5:443-6.
- Geha AS. Crossed double internal mammary to coronary artery grafts: indications, techniques, and results. *Arch Surg* 1976;111:289-92.
- Gronin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourass MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous venous grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984;70(Suppl):208-12.
- Johnson AM, Kron IL, Watson DD, Gibson RS, Nolan SP. Evaluation of postoperative flow reserve in internal mammary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:822-6.
- Siegel W, Loop FD. Comparison of internal mammary artery and saphenous vein bypass grafts for myocardial revascularization; exercise test and angiographic correlations. *Circulation* 1976;54(suppl 3):1-3.
- Vogel JHK, McFadden RB, Spence R, Jahn EJ Jr, Love JW. Quantitative assessment of myocardial performance and graft patency following coronary bypass with the internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:487-98.
- Singh RN, Beg RA, Kay EB. Physiological adaptability: the secret of success of the internal mammary artery grafts. *Ann Surg* 1986;41:247-50.
- Lytle BW, Cosgrove DM, Loop FD, Borsh J, Goormastic M, Taylor PC. Perioperative risk of bilateral internal mammary artery grafting: analysis of 500 cases from 1971 to 1984. *Circulation* 1986;37(suppl 3):37-41.
- Barner HB, Kaiser GC, Jellinek M et al. Aorto-coronary vein graft and internal mammary coronary anastomosis. *Arch Surg* 1972;105:908-11.
- Sims FH. The internal mammary artery as a bypass graft? *Ann Thorac Surg* 1987;44:2-3.
- Landaymore RW, Chapman DM. Anatomical studies to support the expanded use of internal mammary artery graft for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1987;44:4-6.
- Chaikhouni A, Crawford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Halushka PV. Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:88-91.
- Lytle BW, Cosgrove DM, Saltus GL, Taylor PC, Loop FD. Multivessel coronary revascularization without saphenous vein. Long-term results of bilateral internal mammary artery grafting. *Ann Thorac Surg* 1983;36:540-7.
- Galbut DL, Traat EA, Dorman MJ et al. Twelve-year experience with bilateral internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1985;40:264-70.
- Cameron A, Kemp HG, Green GE. Bypass surgery with the internal mammary graft: 15 year follow-up. *Circulation* 74(suppl 3):30-6.
- Fiore AC, Naunheim KS, Dean P et al. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts. *Ann Thorac Surg* 1990;49:202-9.
- Kirklin JW, Naftel DC, Balckstone EH, Pohost GM. Summary of a consensus concerning death and ischaemic events after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1989;79(suppl 1):181-81.
- Johnson WD, Brenovitz JB, Kaiser KL. Factors influencing long-term (10-year to 15-year) survival

## II. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO E MÉTODOS

---

after a successful coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg* 1989;48:19-25.

28. Cosgrove DM, Hill A, Lytle BW, Taylor PC, Stewart RW, Novoa R, McCarthy PM, Golding LR, Gormastic M, Loop FD. Are two internal thoracic arteries better than one? *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press).

29. Jones EI, Lattouf O, Lutz JF, King SB III. Important anatomic and physiological considerations in performance of complex mammary-coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1987;43:469-77.

30. Wirgth JG, Pifarre R, Sullivan HJ et al. Multivariate discriminant analysis of risk factors for operative mortality following isolated coronary artery bypass graft. *Chest* 1987;91:394-9.

31. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW et al. Primary myocardial revascularization: trends in surgical mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:673-84.

32. Culliford AT, Cunningham JN, Zeff RH, Isom DW, Teiko P, Spencer FC. Sternal and costochondral infections following open heart surgery: a review of 2,594 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:714-26.

33. Cosgrove DM, Lytle BW, Loop FD et al. Does bilateral internal mammary artery grafting increase survival risk? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:850-6.

34. Kamath ML, Matysik LS, Schmidt DH, Smith LL. Sequential internal mammary artery grafts: expanded utilization of an ideal conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:163-9.

Pedido de separatas para:

MANUEL J. ANTUNES

Serviço de CCT

Hospitais da Universidade

3049 Coimbra Codex



**PUBLICAÇÃO Nº 2**

Pedro E. Antunes, José F. Oliveira, Carlos G. Franco, Manuel J. Antunes

**REVASCULARIZAÇÃO DO SISTEMA CORONÁRIO ESQUERDO COM DUPLA  
ARTÉRIA MAMÁRIA INTERNA NA DOENÇA DO TRONCO COMUM ESQUERDO**

Rev Port Cardiol 1996; 15: 19-24

## Revascularização do sistema coronário esquerdo com dupla artéria mamária interna na doença do tronco comum [2]

Pedro E. Antunes\*, José F. Oliveira\*\*, Carlos G. Franco\*\*, Manuel J. Antunes\*\*\*

PALAVRAS-CHAVE: Artéria mamária interna; Doença do tronco comum esquerdo; cirurgia coronária.

KEY-WORDS: Myocardial revascularization; Left main disease; Internal mammary artery.

### Introdução

Embora esteja actualmente bem documentada a excelente permeabilidade a longo prazo da artéria mamária interna (AMI) <sup>(1, 2, 3)</sup>, têm sido colocadas algumas dúvidas em relação à adequação do seu fluxo, no período peri-operatório imediato <sup>(4)</sup>. Alguns autores têm não só associado a síndrome de hipoperfusão aguda à utilização das duas artérias mamárias internas <sup>(5)</sup>, como também relatado situações de espasmo agudo deste enxerto que resultaram em isquemia miocárdica grave <sup>(6-9)</sup>. Consequentemente, tem havido algum receio pela utilização única destes condutos arteriais em doentes com uma área extensa de tecido miocárdico em risco. Foi objectivo deste trabalho, avaliar retrospectivamente os resultados peri-operatórios de um grupo de doentes com doença do tronco comum esquerdo (DTCE) cujo sistema coronário esquerdo foi revascularizado unicamente com ambas as artérias mamárias internas.

### Material e métodos

No período compreendido entre Novembro de 1992 e Novembro de 1994, 110 doentes com DTCE (estenose > 50%) foram submetidos a cirurgia isolada de revascularização miocárdica. Os doentes com outra doença cardíaca associada, tal como doença valvular

ou aneurisma do ventrículo esquerdo, foram excluídos deste estudo.

Estes doentes foram divididos em dois grupos com base no tipo de revascularização do sistema coronário esquerdo: Grupo I – 35 doentes (idade média  $51,8 \pm 6,0$  anos) em que a artéria descendente anterior e ramos da artéria circunflexa foram revascularizados com a AMI esquerda e a AMI direita, respectivamente, e Grupo II – 85 doentes (idade média  $63,9 \pm 7,7$  anos) em que a artéria descendente anterior foi revascularizada com a AMI esquerda e o sistema circunflexo com enxertos de veia safena interna.

As características clínicas pré-operatórias dos doentes dos dois grupos e no que respeita à idade, sexo, gravidade da angina (classificação da Canadian Cardiovascular Society), factores de risco para doença das coronárias (história familiar positiva, tabagismo, diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, obesidade) e história passada ou recente (< 30 dias) de enfarte do miocárdio são descritas no Quadro I. Para além da diferença nas idades médias dos dois grupos, apenas há a registar um maior índice de fumadores no Grupo II.

Os dados angiográficos pré-operatórios analisados incluíram o grau de extensão da doença das coronárias (envolvimento da artéria coronária direita), o estudo da função ventricular esquerda (avaliada por ventriculografia esquerda de contraste) e a pressão telediafistólica do ventrículo esquerdo (Quadro II). Não se observaram diferenças entre os dois grupos.

Nenhum dos doentes neste estudo foi submetido a cirurgia de emergência por EAM em evolução ou insucesso de angioplastia coronária percutânea transluminal. A cirurgia foi realizada com carácter urgente em 15 doentes com estenose crítica (>90%) do TCE ou angina instável refratária à medicação in-

Serviço de Cirurgia Cardiorábrica. Hospitais da Universidade. Coimbra.

Trabalho apresentado ao XVI Congresso Português de Cardiologia, Coimbra, 19 a 22 de Abril de 1995.

\* Interno Complementar.

\*\* Assistente Graduado.

\*\*\* Professor Catedrático e Director de Serviço.

Recebido para publicação em Julho de 1995.

Aceite para publicação em Novembro de 1995.

**QUADRO I**  
DADOS CLÍNICOS PRÉ-OPERATÓRIOS

	Grupo I (n=35)	Grupo II (n=85)	valor p
Idade média (anos)	51,8±6,0	63,9±7,7	0,0001
Sexo masculino	35 (100)	72 (84,7)	NS
HTA	17 (48,7)	46 (54,1)	NS
Fumador	27 (77,1)	38 (44,7)	0,01
Hipercolesterolemia	11 (31,4)	33 (38,8)	NS
Obesidade	6 (17,1)	20 (23,5)	NS
EAM			
≥30 dias	15 (42,8)	40 (47,1)	NS
<30 dias	3 (8,6)	4 (4,7)	NS
Diabetes	10 (28,6)	19 (22,6)	NS
Angina (média CCS)	2,9±0,9	3,0±1,1	NS

HTA – hipertensão arterial; EAM – enfarte agudo do miocárdio; CCS – Canadian Cardiovascular Society. Os números entre parênteses indicam percentagens

travenosa (Quadro III). Todos os outros casos foram considerados para cirurgia electiva.

### Técnica cirúrgica

As AMIs foram dissecadas juntamente com as respectivas veias satélites e tecido perivascular, desde a sua origem até à bifurcação nas artérias epigástrica superior e musculofrénica, utilizando electrocoagulação de baixa corrente e laqueação com *hemoclips* dos ramos de maior calibre. A AMI direita, foi sempre dissecada em primeiro lugar e utilizada como enxerto livre, e dividida proximal e distalmente antes da heparinização do doente. A AMI esquerda foi sempre utilizada como enxerto pediculado e seccionada distalmente após heparinização. Ambas as artérias foram submetidas a irrigação intravascular e/ou tópica com hidróclorido de papaverina e envolvidas numa compressa embebida com esta solução até ao momento da implantação. Todas as cirurgias foram realizadas sob circulação extracorporeal (CEC) e hipotermia moderada (30 °C), com aspiração do ventrículo esquerdo através da veia pulmonar superior direita. As anastomoses distais foram construídas com sutura contínua de prolene 7/0 ou 8/0 sob fibrilhação ventricular ou, esporadicamente, durante um curto período de clampagem da aorta. A anastomose proximal da AMI direita foi construída com sutura contínua de prolene 7/0 e geralmente sob clampagem parcial da aorta sobre uma anastomose venosa proximal. Nos casos em que não se utilizou enxerto venoso, esta anastomose foi confeccionada directamente na aorta ou sobre um pequeno retalho de veia previamente construído nesta

**QUADRO II**  
DADOS ANGIOGRÁFICOS PRÉ-OPERATÓRIOS

	Grupo I (n=35)	Grupo II (n=85)	valor p
Envolvimento da ACD	30 (85,7)	74 (87,0)	NS
Função VE			
Normal	22 (62,9)	45 (52,9)	NS
Disfunção ligeira	9 (25,7)	25 (29,4)	NS
Disfunção moderada	4 (11,4)	12 (14,2)	NS
Disfunção grave	0	3 (3,5)	NS
PTDVE			
≤20 mmHg	24 (68,6)	53 (62,4)	NS
>20 mmHg	3 (8,6)	15 (17,6)	NS
não definido	8 (22,8)	17 (20,0)	NS

ACD - artéria coronária direita, PTDVE - pressão telediastólica do ventrículo esquerdo. Os números entre parênteses indicam percentagens.

quando a parede aórtica era de má qualidade (espessamento e/ou calcificação).

No Grupo I todos os doentes receberam a AMI esquerda para a artéria descendente anterior (DA) e a AMI direita para um ramo da artéria circunflexa; com a excepção de cinco doentes, todos os outros receberam pelo menos um enxerto venoso para o sistema coronário direito e em nenhum caso foram utilizados enxertos venosos para o sistema coronário esquerdo.

No Grupo II todos os doentes receberam a AMI esquerda para a artéria DA e um ou mais enxertos venosos para o sistema circunflexo; doze doentes não receberam qualquer enxerto para o sistema coronário direito e em quatro doentes este sistema foi revascularizado com a AMI direita em enxerto livre. O tempo médio de CEC e de clampagem aórtica e número de anastomoses distais relativos aos grupos em estudo estão discriminados no Quadro III.

### Definições e métodos estatísticos

Os dados relativos ao período peri-operatório incluíram a mortalidade (morte nos primeiros 30 dias a seguir à cirurgia ou em qualquer altura durante o internamento) e os seguintes eventos mórbidos: necessidade de suporte inotrópico (requerido para manutenção de estabilidade hemodinâmica), enfarte agudo do miocárdio (aparecimento de novas ondas Q no ECG), assistência mecânica (balão intra-aórtico e/ou *biopump*), reoperação por hemorragia, reoperação por deiscência do esterno, insuficiência respiratória (assistência ventilatória > 48 horas por causa respiratória), acidente vascular cerebral com *déficit* neurológico permanente, insuficiência

**QUADRO III**  
DADOS OPERATÓRIOS

	Grupo I (n=35)	Grupo II (n=85)	valor p
Cirurgia de urgência	5 (14,3%)	10 (11,8%)	NS
Tempo de CEC (min)	75,7±13,2	66,7±17,1	0,003
Clampagem aorta (min.)	1,4	1,9	NS
Nº anastomoses distais	3,0±0,4	3,0±0,9	NS

CEC - Circulação extracorporeal.

renal (creatinina > 2,5 mg/dl) e arritmias ventriculares (taquicardia ou fibrilhação ventricular) ou supraventriculares (fibrilhação ou flutter auricular).

As comparações estatísticas foram realizadas utilizando test qui quadrado para as variáveis discretas e test t de Student para as variáveis contínuas. Um valor p < 0,05 foi considerado significativo.

### Resultados

Não houve mortalidade peri-operatória nos doentes do Grupo I. Três (3,5%) doentes do Grupo II morreram (dois por falência ventricular esquerda aguda e um por insuficiência respiratória crónica).

A incidência de complicações foi semelhante nos dois grupos, no que respeita à necessidade de suporte inotrópico (8,6% no Grupo I e 7,0% no Grupo II), arritmias (22,8% e 23,5%), EAM peri-operatório (2,9% e 2,3%), parésia diafragmática (5,7% e 4,7%), insuficiência renal (5,7% e 3,5%) ou insuficiência respiratória (0% e 1,2%).

Por outro lado, embora sem significado estatístico, registou-se uma incidência mais elevada de reoperação por hemorragia (8,6% e 3,5%) ou deiscência do esterno (5,7% e 2,3%) nos doentes do Grupo I e de AVC (0% e 3,3%) nos doentes do Grupo II. O tempo médio de internamento foi igual (8,3 dias) para os dois grupos (Quadro IV).

### Discussão

As vantagens da utilização da AMI na cirurgia de revascularização do miocárdio, estão hoje bem documentadas através de estudos que demonstram a superioridade a curto e longo prazo da permeabilidade destes enxertos arteriais<sup>(1-3, 10, 11)</sup>. Em particular, os doentes em que a AMI esquerda foi utilizada para revascularizar o território da artéria descendente anterior, apresentaram maior sobrevida e uma redução da incidência de reoperação e outros eventos de origem car-

**QUADRO IV**  
DADOS PÓS-OPERATÓRIOS

	Grupo I (n=35)	Grupo II (n=85)	valor p
Mortalidade	0	3 (3,5)	NS
Arritmia			
TSV	8 (22,8)	18 (21,2)	NS
FV	0	2 (2,3)	NS
Suporte inotrópico	3 (8,6)	6 (7,0)	NS
Revisão hemostase	3 (8,6)	3 (3,5)	NS
Deiscência do esterno	2 (5,7)	2 (2,3)	NS
Parésia diafragma	2 (5,7)	4 (4,7)	NS
Insuficiência renal	2 (5,7)	3 (3,5)	NS
EAM peri-operatório	1 (2,9)	2 (2,3)	NS
AVC	0	3 (3,3)	NS
Insuficiência respiratória	0	1 (1,2)	NS
Internamento (dias)	8,3	8,3	NS

TSV - taquicardia supraventricular; EAM - enfarte agudo do miocárdio; FV - fibrilhação ventricular; AVC - acidente vascular cerebral. Os números entre parenteses indicam percentagens.

díaca<sup>(3, 11, 12)</sup>. Consequentemente a utilização das duas AMIs tem vindo a ser explorada, numa tentativa de melhorar os resultados a longo prazo.

Desde 1968, altura em que Green iniciou a utilização da AMI na cirurgia de revascularização do miocárdio, a adequacidade do fluxo peri-operatório deste enxerto tem sido objecto de estudo. Em 1973<sup>(13)</sup>, Barner refere que embora a AMI tenha um fluxo sanguíneo basal semelhante ao observado nos enxertos com veia safena, apresenta um fluxo máximo (induzido pela papaverina) comparativamente inferior. Embora estes resultados tenham sido inicialmente corroborados por outros investigadores<sup>(14)</sup> alguns autores têm demonstrado uma adequação do fluxo sanguíneo peri-operatório dos enxertos com AMI, tanto em situações basais como nas de stress<sup>(15-17)</sup>. Vários estudos angiográficos demonstraram que os enxertos com AMI podiam aumentar de calibre com o tempo, sugerindo que este conduto arterial é capaz de adaptar o seu fluxo às necessidades do miocárdio<sup>(18)</sup>. Por contraste, outros autores têm recentemente relatado situações de espasmo súbito peri-operatório da AMI que resultaram em isquemia miocárdica aguda<sup>(6-9)</sup>.

Ainda que a utilização de uma AMI na DTCE seja um procedimento comum e comprovadamente vantajoso<sup>(19)</sup>, o uso das duas AMI como únicos condutos para revascularizar o sistema coronário esquerdo neste grupo de doentes, tem sido escasso e só recentemente documentado<sup>(20,21)</sup>. De facto, a utilização única destes condutos arteriais para revascularizar

grandes áreas de tecido miocárdico isquémico continua a ser considerado um procedimento pouco seguro por muitos cirurgiões. Mesmo aqueles que usam as duas AMIs como rotina, têm levantado dúvidas à sua utilização na DTCE<sup>(2,4)</sup>, situação que à partida beneficiaria mais de enxertos que fornecem altos fluxos peri-operatórios teoricamente necessários pela extensão do tecido miocárdico em risco.

Neste trabalho analisámos um grupo de doentes com DTCE submetidos a revascularização do sistema coronário esquerdo unicamente com as AMIs, tendo como controlo o grupo de doentes operados no mesmo período em quem a revascularização deste sistema foi feita apenas com a AMI esquerda para a artéria descendente anterior, complementada com enxertos de veia safena para o território da artéria circunflexa.

Os resultados deste estudo demonstram que nem a mortalidade nem a morbidade peri-operatória são agravadas no grupo de doentes que receberam a duas AMI para revascularização total do sistema coronário esquerdo. O facto de não ter havido mortalidade entre os doentes do Grupo I, e de a incidência de EAM, de arritmias ventriculares ou da necessidade de suporte inotrópico não ser significativamente diferente à encontrada no grupo de controlo, atestam a adequação da perfusão miocárdica peri-operatória. Por outro lado, não foi observado qualquer episódio de isquemia miocárdica sugestivo de espasmo do enxerto arterial em nenhum destes doentes.

Num estudo recente, Paolini e colaboradores<sup>(21)</sup> realçam a importância tanto da utilização da AMI direita em enxerto pediculado como do uso de agentes bloqueadores dos canais de cálcio para a manutenção de um fluxo sanguíneo peri-operatório adequado nos enxertos arteriais. Com o mesmo objectivo, é também defendida a manutenção de uma pressão sistémica média superior a 70 mmHg durante as primeiras horas pós-operatórias.

Nos nossos doentes, a AMI direita foi sempre usada como enxerto livre. Se, por um lado, a utilização deste enxerto arterial livre não levanta dúvidas no que diz respeito à adequação do seu fluxo sanguíneo no período peri-operatório, têm, por outro lado, sido publicados resultados contrastantes quanto à sua permeabilidade a médio/longo prazo<sup>(22, 23)</sup>. Embora não tenhamos estudos angiográficos comprovativos, a já longa ex-

periência com bons resultados e sem reoperações obtida com esta técnica, leva-nos a pensar que a permeabilidade a médio/longo prazo do enxerto livre seja, nos nossos doentes, semelhante à do pediculado.

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio não foram utilizados de rotina no período peri-operatório. Contudo, utilizámos tanto a nitroglicerina como o nitroprussiato de sódio de uma forma sistemática. Esta última é realçada por Cooper e colaboradores<sup>(24)</sup> como a mais eficaz para o aumento do fluxo sanguíneo na AMI. Por outro lado, estamos convictos que é igualmente possível perfundir adequadamente os enxertos arteriais com pressões sistémicas médias inferiores. De facto, não só neste grupo de doentes como em todos os doentes das coronárias, foi nosso objectivo a manutenção da pressão média sistémica à volta dos 60 mmHg durante as primeiras horas do pós-operatório.

### Conclusões

A utilização das duas AMIs como únicos condutos para revascularizar o sistema coronário esquerdo na DTCE, não agravou significativamente o risco cirúrgico. Portanto, a hipótese de que a revascularização com dupla AMI possa não fornecer um fluxo sanguíneo miocárdio adequado no período peri-operatório imediato não é suportada por este estudo.

Estes resultados, igualmente partilhados, aliás, por outros dois estudos recentes<sup>(20, 21)</sup>, sugerem que a utilização única destes enxertos arteriais para revascularização do sistema coronário esquerdo na DTCE é um procedimento seguro e eficaz. Resta saber, contudo, se os resultados, em especial no que diz respeito à sobrevivência a longo prazo, justificam os riscos da sua utilização. No entanto, é nossa convicção actual que o uso das duas AMIs se justifica num grupo seleccionado de doentes relativamente jovens (menos de 60 anos) e com anatomia coronária favorável. No prosseguimento desta política, a dupla AMI tem sido utilizada no nosso Serviço, em mais de 30% dos doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária, e não vemos qualquer contra-indicação na sua aplicação em doentes com DTCE.

### Resumo

Embora esteja actualmente bem documentada a excelente permeabilidade a longo prazo da artéria mamária interna (AMI) al-

gumas dúvidas têm sido colocadas em relação à adequação peri-operatória do seu fluxo. Consequentemente, tem havido algum receio na utilização única destes condutos para revascularizar o sistema coronário esquerdo em doentes com doença do tronco comum esquerdo (DTCE).

Para este estudo, considerámos 110 doentes com DTCE submetidos a cirurgia isolada de revascularização miocárdica, no período de Novembro de 1992 a Novembro de 1994. Estes doentes foram divididos em dois grupos, com base no tipo de revascularização do sistema coronário esquerdo: grupo I – 35 doentes (idade média  $51,8 \pm 6,0$  anos) em que a artéria descendente anterior e ramos da artéria circunflexa foram revascularizados com a AMI esquerda e a AMI direita, respectivamente, e Grupo II – 85 doentes (idade média  $63,9 \pm 7,7$  anos) em que a artéria descendente anterior foi revascularizada com a AMI esquerda e o sistema circunflexo com a veia safena interna. Nenhum doente do Grupo I recebeu enxertos venosos para o sistema coronário esquerdo e em quatro doentes do Grupo II foi utilizada a AMI direita para revascularizar a artéria coronária direita.

A mortalidade peri-operatória foi de 0% no Grupo I e 3,5% no Grupo II. A incidência de complicações foi semelhante nos dois grupos, no que respeita à necessidade de suporte inotrópico (8,6% no Grupo I e 7,0% no Grupo II), e incidência de arritmias (22,8% e 23,5%), mas foi mais elevada no Grupo I, no que respeita à reoperação por hemorragia (8,6% e 3,5%) ou deiscência do esterno (5,7% e 2,3%). A incidência de EAM peri-operatório foi de 2,9% no Grupo I e 2,3% no Grupo II. O tempo médio de internamento foi de 8,3 dias para ambos os grupos. Os resultados deste estudo permitem concluir que a utilização das duas AMI como únicos condutos para revascularizar o sistema coronário esquerdo na DTCE, não agravou significativamente o risco cirúrgico. A hipótese de que a revascularização com dupla AMI possa não fornecer um fluxo sanguíneo miocárdico adequado no período peri-operatório imediato não é, pois, confirmada. Este é, portanto, um procedimento seguro e eficaz, e, como tal, não contra-indicado neste subgrupo de doentes.

*Summary in English: see page 7.*

## Bibliografia

1. Barner HB, Standeven JW, Reese J. Twelve year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:668-75.
2. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM. New arteries or old. *Circulation (Suppl I)* 1989;40-5.
3. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248-52.
4. Chavez AM, Loop FD. Choice of conduits. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL (eds) *Glenn textbook of thoracic and cardiovascular surgery*, 5th eds. Appleton and Large, E. Norwalk, CT, 1990; pp 1802-7.
5. Jones EL, Lattouf OM, Weintraub WS. Catastrophic consequences of internal mammary artery hypoperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:902-7.
6. Blanche C, Chauv A. Spasm in mammary artery grafts (letter). *Ann Thorac Surg* 1988;45:586.
7. Kong B, Kopelman H, Segal BL, Iskandrian AS. Angiographic demonstration of spasm in a left internal mammary artery used as a bypass to the left anterior coronary descending artery. *Am J Cardiol* 1988;61:1363-5.
8. Sarabu MR, McLung JA, Fass A, Reed GE. Early postoperative spasm in left internal mammary grafts. *Ann Thorac Surg* 1987;44:199-200.
9. Stone GW, Hartzler GO. Spontaneous reversible spasm in an internal mammary artery graft causing acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;64:822-3.
10. Grodin CM, Campeau L, Lespérance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984;70(Suppl I): :208-12.
11. Sing RN, Sosa JA, Green GE. Long-term fate of the internal mammary artery and saphenous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86: :359-63.
12. Okies JE, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Salomon NW. The left internal mammary artery: the graft of choice. *Circulation* 1984;70(Suppl 1): :213-21.
13. Barner HB. Blood flow in the internal mammary artery. *Am Heart J* 1973;86:570-1.
14. Flemma RJ, Singh HM, Tector AJ, Lepley D, Frazier BL. Comparative properties of vein and mammary artery in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1975;20:619-27.
15. Johnson AM, Kron IL, Watson DD, Gibson RS, Nolan SP. Evaluation of postoperative flow reserve in internal mammary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:822-7.
16. Schmidt DH, Blau F, Hellman C, Grezlak L, Johnson WD. Isoproterenol induced flow responses in mammary and vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:319-26.

17. Siegel W, Loop FD. Comparison of internal mammary artery and saphenous vein bypass grafts for myocardial revascularization: Exercise testing and angiographic correlations. *Circulation* 1976; 54(Suppl 3):1-30.
18. Singh RN, Beg RA, Kay EB. Physiological adaptability: The secret success of the internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1989;421:247-50.
19. Vijayanagar R, Bognolo D, Eckstein P, Jeffrey D, Harrison E, Kerpchar J, et al. Safety and efficacy of internal mammary artery grafts for left main coronary artery disease. *J Cardiovasc Surg* 1987;28:576-80.
20. Barner HB, Naunheim KS, Willman VL, Fiore AC. Revascularization with bilateral internal thoracic artery grafts in patients with left main coronary stenosis. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1992;6:66-71.
21. Paolini G, Zuccari M, Di Credico G, Gallorinni C, Stefano PL, Castiglioni A et al. Myocardial revascularization with bilateral internal thoracic artery in patients with left main disease: an incremental risk? *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1994;8:576-9.
22. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Golding LAR, Taylor PC, Stewart RW. Free (aorta-coronary) internal mammary artery graft: late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:827-31.
23. Dion R, Etienne PY, Verhelts R, Khoury G, Rubay J, Bettendorff P. Bilateral mammary grafting: Clinical, functional and angiographic assessment in 400 consecutive patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1993;7:287-94.
24. Cooper GJ, Wilkinson GAL, Angelini GD. Overcoming perioperative spasm of the internal mammary artery: Which is the best vasodilator? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:465-8.

Pedido de separatas:

MANUEL J. ANTUNES

Serviço de CCT

Hospitais da Universidade

3049 Coimbra Codex

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tratamento estatístico foi realizado com os programas SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) - versão 13 e MedCalc – versão 5.

### ESTATÍSTICA DESCRITIVA

Os dados são apresentados sumariamente como médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas e como frequências e percentagens para as variáveis categoriais.

Para cada amostra de dados referente a variáveis contínuas, foram determinados os coeficientes de assimetria (*sweekness*) e de curtose (*kurtosis*), bem como os respectivos erros-padrão. A amostra foi considerada como tendo uma distribuição normal se o resultado da divisão do coeficiente de assimetria e do coeficiente de curtose pelos erros padrão foi inferior a dois. No caso de variáveis com distribuição assimétrica (por exemplo, o tempo de internamento), os resultados são, por vezes, expressos acompanhados da mediana. No caso de se considerar clinicamente relevante, os valores máximos e mínimos foram igualmente incluídos na descrição.

O test t de Student para duas amostras foi realizado de forma diferente consoante se presumia que as amostras a comparar tinham ou não tinham variâncias diferentes. As variâncias foram comparadas previamente pelo teste de Levene.

### ESTATÍSTICA ANALÍTICA

#### Modelos de risco

##### ***Seleção dos factores de risco potenciais***

De entre as variáveis pré-operatórias existentes na base de dados, foram seleccionadas para análise, tendo em conta a sua relevância potencial na relação com o evento em estudo e observações de trabalhos publicados previamente.

##### ***Estratégia e metodologia de construção dos modelos de risco***

A totalidade da população foi utilizada para a construção do modelo de risco. Este foi desenvolvido utilizando o método de regressão logística associado à técnica de amostragem aleatória com reposição (*bootstrapping*) [96].

Inicialmente, estudou-se a relação individual de cada um dos factores com o evento em estudo, sendo a análise univariada efectuada usando os testes Chi-quadrado ( $\chi^2$ )

e Fisher para as variáveis categóricas e os testes “t” de Student e Mann-Whitney para as contínuas. As variáveis que na análise univariada apresentaram um valor  $p < 0,20$  foram submetidas a um estudo multivariado por regressão logística pelo método *forward stepwise*, utilizando-se como critério para retenção de variáveis no modelo final um valor de  $p < 0,05$ .

A técnica de *bootstrapping* foi utilizada em combinação com a análise de regressão logística para o processo de selecção das variáveis a incluir no modelo final. Deste modo, foram criadas 200 amostras novas pela técnica de *bootstrapping*, todas com 100% da população ( $n=4.567$ ), e cada uma destas foi submetida a uma análise multivariada por regressão logística pela metodologia acima referida. Apenas as variáveis que estiveram presentes em mais de 50% das amostras foram incluídas no modelo final, sendo as outras excluídas.

#### **Validação dos modelos de risco**

A validação do modelo de risco foi realizada pelo método interno utilizando 200 amostras novas, todas com 100% da população obtidas pela técnica de *bootstrapping*. Neste procedimento, o modelo foi aplicado a cada uma destas amostras, calculando-se a área abaixo da curva ROC de cada amostra e, em seguida, a média e o intervalo de confiança (95%) deste valor nas 200 amostras. O modelo estará validado se estes valores não se afastarem daqueles obtidos na amostra inicial.

O modelo de risco foi aferido relativamente a duas propriedades: calibração e discriminação. A calibração foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow que analisa as diferenças entre os resultados observados e aqueles previstos pelo modelo ao longo de decis de risco. A obtenção neste teste de um resultado estatisticamente não significativo ( $p < 0,05$ ) sugere uma boa calibração global do modelo [95]. Com o intuito de fornecer uma informação mais detalhada sobre o comportamento do modelo relativamente a um espectro de risco, construiu-se um gráfico com os valores observados e previstos para cada um dos grupos de decil de risco. O poder discriminatório do modelo foi avaliado através da análise da área abaixo da curva ROC [111]. A metodologia utilizada para o cálculo das áreas abaixo das curvas ROC, e respectivos erros padrão, foi a aproximação não paramétrica à estatística de Wilcoxon-Mann-Whitney sugerida por Hanley e McNeil [113]. Se a área obtida for superior a 0,7, pode-se concluir que o modelo tem um poder discriminatório aceitável [110] e, conseqüentemente, pode ser utilizado na ordenação dos doentes em grupos de tratamento. Foi ainda determinado o  $R^2$  de Nagelkerke que pode dar uma medida da percentagem de explicação que as variáveis identificadas na regressão logística têm

---

para prever o evento em estudo (por exemplo,  $R^2$  Nagelkerke = 0,121 significa que 12,1% da variação encontrada num evento é explicada pelo bloco de variáveis incluídas no modelo).

O significado estatístico da variação de valores ao longo do período em estudo (década 1992-2001) foi determinado por regressão linear para as variáveis contínuas e regressão logística para as variáveis categóricas.

Utilizou-se o modelo de estratificação de risco para o cálculo da probabilidade de morte esperada para cada doente. A mortalidade esperada em cada ano foi obtida pela razão entre somatório das probabilidades de morte e o número de doentes operados nesse ano. A razão entre a mortalidade observada e a esperada (O/E) em cada ano foi dada pela O/E nesse ano. O cálculo da mortalidade ajustada ao risco em cada ano foi dado pelo produto da razão O/E específico do ano e a incidência de mortalidade global no período de tempo em estudo.



## **CAPÍTULO III**

### **RESULTADOS**



## MORTALIDADE HOSPITALAR

O resultado principal em análise neste estudo foi a morte hospitalar, que incluiu os casos de morte que ocorreram no período de tempo compreendido entre a cirurgia e a alta hospitalar, independentemente do tempo decorrido. A causa da morte foi um outro resultado estudado. Os dados referentes às causas da morte foram obtidos através da consulta do livro de registos médicos, onde, entre outros dados, é registada a causa de morte dos doentes que tiveram morte hospitalar. Este registo foi efectuado por um elemento sénior da equipe médica, que assinalou a situação primária que conduziu à morte. As causas de morte foram agrupadas de acordo com a seguinte classificação: insuficiência miocárdica, acidente vascular cerebral (AVC), disritmia, hemorragia, insuficiência respiratória e outras causas.

### Incidência e causas de mortalidade hospitalar

A mortalidade hospitalar observada na população estudada foi de 0,96% (44 doentes). A Figura III-1 mostra a percentagem de ocorrência desta complicação em cada ano do estudo, observando-se uma diminuição significativa durante a década 1992-2001 ( $p_{\text{tendência temporal}}=0,03$ ).

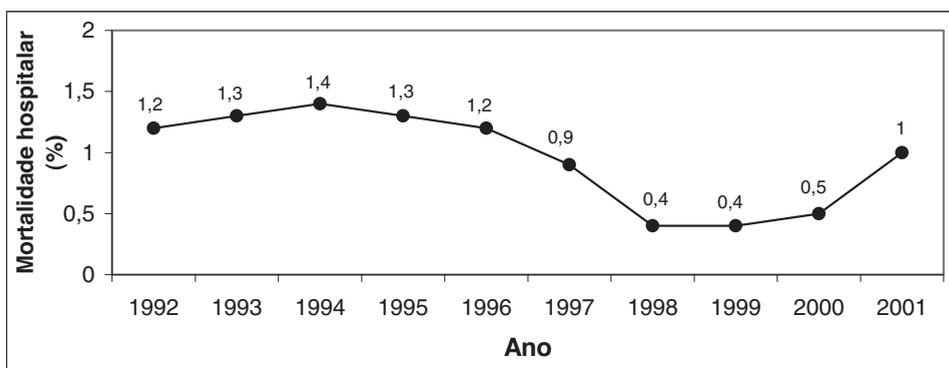


Figura III-1 Incidência anual de mortalidade hospitalar. Evolução deste indicador durante a década 1992-2001.

A Tabela III-1 mostra os dados das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com e sem morte hospitalar, bem como os resultados da análise comparativa. Quando comparada com a população sobrevivente, os doentes que morreram tinham um perfil

### III. RESULTADOS

de risco mais elevado: eram mais velhos ( $p=0,002$ ), e apresentavam uma prevalência significativamente maior de doença vascular periférica ( $p<0,001$ ), de doença vascular cerebral ( $p=0,012$ ), de angina grave ( $p=0,004$ ), de enfarte do miocárdio recente ( $p=0,010$ ), de reoperação ( $p=0,037$ ), de disfunção ventricular esquerda ( $p=0,021$ ), de cardiomegália ( $p=0,001$ ) e de cirurgia não-electiva ( $p<0,001$ ).

Tabela III-1 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com ( $n=44$ ) e sem morte hospitalar ( $n=4.523$ ).

Variável *	Morte hospitalar (n=44)	Sobreviventes (n=4.523)	Valor p
Idade média (anos)	65,0 ± 8,9	60,6 ± 9,2	0,002
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	25,2 ± 3,0	26,1 ± 2,3	0,090
Sexo masculino	93,2	88,2	0,477
Diabetes mellitus	20,5	22,6	0,738
Hipertensão arterial	61,4	57,0	0,556
Tabagismo recente	13,6	11,5	0,655
Doença vascular periférica	38,6	10,0	<0,001
Doença cerebrovascular	13,6	5,1	0,012
Insuficiência renal	4,3	0,7	0,044
Anemia	9,1	3,9	0,092
DPOC	6,8	3,3	0,179
Cardiomegália	27,3	11,4	0,001
EAM recente (<30 dias)	13,6	5,0	0,010
Angina instável	13,6	6,7	0,071
Angina grave (CCS III/IV)	61,4	39,8	0,004
Reoperação	6,8	1,6	0,037
DTCE	27,3	16,4	0,053
Cirurgia não-electiva	20,5	6,5	<0,001
Disfunção ventricular esquerda (FE<40%)	25,0	13,1	0,021
Doença de 3 vasos	79,5	75,3	0,516
Balão intra-aórtico	2,3	0,1	0,769

\* Nos casos em que não se referenciam a unidade de medida, os valores são expressos em percentagem (%).

Na Tabela III-2 estão assinaladas as causas de morte e a frequência com que ocorreram, bem como o tempo de internamento e a percentagem do total de dias de internamento. A principal causa de morte foi a insuficiência miocárdica, identificada em 23 doentes (52,3%). O acidente vascular cerebral constituiu a segunda causa, sendo responsável por 18,2% dos casos.

A mediana do tempo de internamento dos 44 doentes com morte hospitalar foi de 5 dias (limites: 1-127 dias). Em 6 doentes (13,6%) a morte ocorreu após os primeiros 30 dias de internamento. O grupo de doentes com morte por AVC foi o que apresentou um tempo de internamento mais prolongado. A insuficiência miocárdica e o AVC foram responsáveis por 78,0% do total de dias de internamento.

### III. RESULTADOS

Tabela III-2 Causas de morte hospitalar.

Causa	N.º	%	Tempo de internamento (média de dias)	Tempo de internamento (% do total de dias)
Insuficiência miocárdica	23	52,3	17,39 ± 28,1	51,3
Acidente vascular cerebral	8	18,2	26,0 ± 43,9	26,7
Hemorragia	4	9,1	18,75 ± 34,8	9,6
Disritmia	2	4,5	5,0 ± 0,0	1,3
Insuficiência respiratória	1	2,3	30	3,8
Outras causas *	6	13,6	9,50 ± 7,8	7,3
Total	44	100%	17,73 ± 29,06	100%

\* Embolia pulmonar-1; dissecação da aorta-1; desconhecida-4

#### Análise do perfil de risco e da mortalidade observada, esperada e ajustada ao risco

A Tabela III-3 mostra as características das variáveis do modelo de estratificação de risco, bem como a sua variação, absoluta e relativa, ocorrida durante a década 1992-2001. Para simplificação da tabela, referem-se apenas os dados relativos aos anos de 1992 e 2001, pese embora a constatação de que as variações observadas foram consistentes ao longo do período em estudo. A idade média aumentou de 60,1 em 1992 para 62,0 anos em 2001 ( $p < 0,001$ ). Os outros factores de risco, com a excepção da cirurgia não-electiva, apresentam um aumento significativo na prevalência durante a década 1992-2001 ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ).

Tabela III-3 Características das variáveis presentes no modelo de estratificação do risco e variação respectiva em termos absolutos e relativos (1992 versus 2001)<sup>a</sup>.

Factores de risco	1992	2001	Varição absoluta	Varição relativa
Idade média (anos)	60,1	62,0	1,9	
Doença vascular periférica	7,2%	13,1%	5,9%	45,0%
Reoperação	1,0%	3,3%	2,3%	69,7%
Cirurgia não-electiva	7,6%	3,0%	-3,6%	-47,0%
Disfunção VE	7,7%	18,9%	11,2%	59,3%

<sup>a</sup> A variação observada durante a década foi estatisticamente significativa a um nível inferior a 0,001 excepto para a variável cirurgia não-electiva ( $p=0,123$ ).

Utilizou-se o modelo de estratificação de risco<sup>1</sup> para o cálculo da probabilidade de morte esperada para cada doente. A mortalidade esperada em cada ano foi obtida pela razão entre somatório das probabilidades de morte e o número de doentes operados nesse ano. A razão entre a mortalidade observada e a esperada (O/E) em cada ano foi dada pela O/E nesse ano. O cálculo da mortalidade ajustada ao risco em

<sup>1</sup> Publicação nº 12 (Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models; Table 3)

### III. RESULTADOS

cada ano foi dado pelo produto da razão O/E específico do ano pela incidência de mortalidade global no período de tempo em estudo.

A Figura III-2 mostra a evolução da mortalidade observada, da esperada e da ajustada ao risco, durante a década 1992-2001. Comparando a do primeiro com a do último biénio, a mortalidade observada sofreu uma redução absoluta de 0,55%, o que corresponde a uma redução relativa de 44%. A mortalidade esperada aumentou de 0,6% em 1992 para 1,2% em 2001, o que correspondeu a um aumento relativo de 50%. Por outro lado, a mortalidade ajustada ao risco diminuiu de 2,0% em 1992 para 0,8% em 2001, o que correspondeu a uma redução relativa de 60%. A variação destes indicadores durante a década foi estatisticamente significativa a um nível inferior a 0,05.

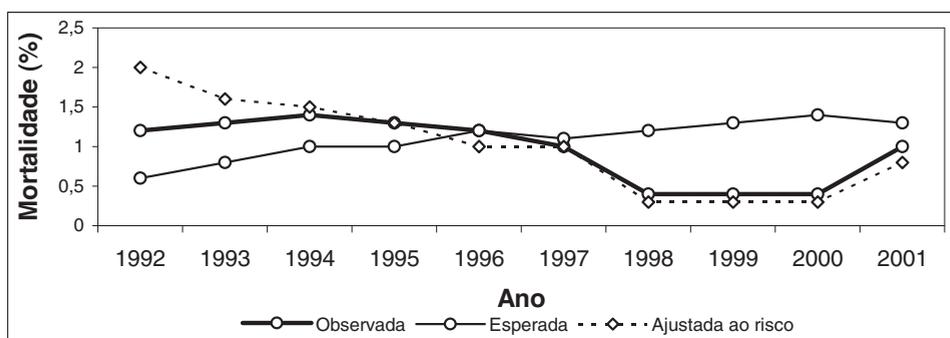


Figura III-2 Mortalidade observada, esperada e ajustada ao risco. Evolução destes indicadores durante a década 1992-2001.

A Figura III-3 mostra a razão entre a mortalidade observada e a esperada (O/E) ao longo do período em estudo. A razão O/E diminuiu significativamente durante a década ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ). Nos primeiros 4 anos foi sempre superior a 1, enquanto nos últimos 6 foi sempre inferior ou igual (1996) a 1.

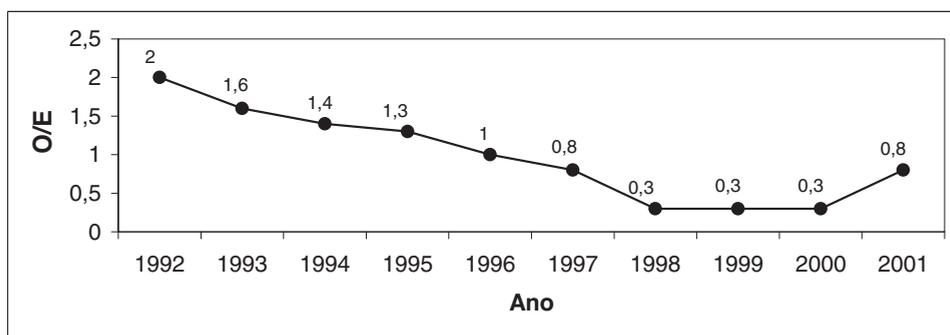


Figura III-3 Razão entre a mortalidade hospitalar observada e a esperada (O/E). Evolução deste indicador durante a década 1992-2001.

## COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS CEREBRAIS

Os principais resultados em análise neste estudo foram a ocorrência de acidente cerebrovascular (ACV) ou de delirium no período peri-operatório intra-hospitalar, mutuamente exclusivos.

A definição de acidente cerebrovascular engloba as seguintes situações: 1) coma não reactivo de duração >24 horas; 2) acidente vascular cerebral (AVC) e/ou o acidente isquémico transitório (AIT). O acidente vascular cerebral foi definido como uma disfunção cerebral local ou generalizada de presumível origem vascular com uma duração superior a 24 horas e o AIT como uma disfunção cerebral localizada com uma duração inferior a 24 horas. O delirium foi definido como um distúrbio cerebral orgânico transitório e de início agudo que se caracteriza por um estado de hiperactividade psicomotora e hipervigilância manifestados por agitação verbal e/ou motora, alucinações e delírios [114]. Os casos em que houve a ocorrência concomitante de acidente cerebrovascular e delirium foram englobados no grupo do ACV. O diagnóstico destas complicações foi feito por elementos da equipe médica, que com uma frequência bi-diária realizam a observação clínica dos doentes e, no caso do acidente cerebrovascular, confirmado por um neurologista e/ou estudo imagiológico cerebral.

### ACIDENTE CEREBROVASCULAR

#### Incidência

Num total de 4.567 doentes estudados, o ACV ocorreu em 116 (2,5%). A Figura III-4 mostra a percentagem de ocorrência desta complicação em cada ano do estudo, observando-se uma diminuição significativa durante a década 1992-2001 ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ).

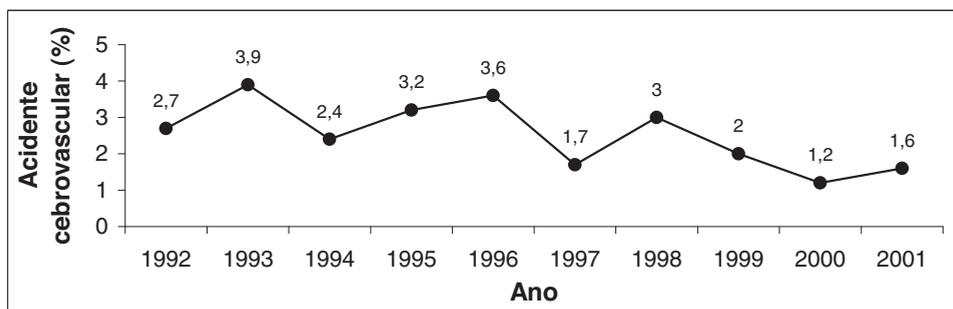


Figura III-4 Incidência de acidente cerebrovascular (1992-2001).

### III. RESULTADOS

A Tabela III-4 mostra os dados das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com e sem ACV. Quando comparada com que não teve esta complicação, a população que sofreu ACV era mais velha ( $p < 0,001$ ), tinha uma superfície corporal menor ( $p < 0,001$ ), e apresentava uma prevalência significativamente maior de mulheres, hipertensão arterial, diabetes mellitus, angina grave, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, disfunção do VE e cirurgia não-electiva.

Tabela III-4 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com ( $n=116$ ) e sem acidente cerebrovascular ( $n=4.451$ ).

Variável *	ACV N= 116	Sem ACV N= 4.451	Valor p
Idade média (anos)	63,9 ± 8,2	60,6 ± 9,3	<0,001
Sexo feminino	19,0	11,6	0,015
Superfície corporal (cm <sup>2</sup> )	174,3 ± 16,8	178,0 ± 13,9	<0,001
Índice massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	25,73 ± 2,26	26,1 ± 2,2	n.s.
Diabetes mellitus	31,9	22,3	0,015
HTA	69,0	56,7	0,008
Dislipidémia	55,2	58,8	n.s.
Tabagismo recente	12,1	11,5	n.s.
Doença vascular periférica	25,0	9,9	<0,001
Doença cerebrovascular	16,4	4,9	<0,001
Cirurgia carotídea prévia	2,6	2,2	n.s.
Angina grave (CCS III/IV)	51,7	39,7	0,009
Angina instável	6,9	6,8	n.s.
EAM recente	7,8	5,0	n.s.
Reoperação	2,6	1,7	n.s.
Anemia	4,3	3,9	n.s.
DPOC	6,9	3,2	0,03
Cardiomegália	16,4	11,5	n.s.
Doença 3 vasos	81,0	75,2	n.s.
Doença tronco comum	19,0	16,4	n.s.
Disfunção VE (FE<40%)	23,3	13,0	0,001
Cirurgia não-electiva	12,9	6,5	0,006

\* Nos casos em que não se referenciam a unidade de medida, os valores são expressos em percentagem (%).

#### Acidente cerebrovascular observado, esperado e ajustado ao risco

A Figura III-5 mostra as variações do ACV observado, do esperado e do ajustado ao risco, relativas a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001). Utilizou-se o modelo de estratificação de risco <sup>2</sup> para o cálculo da probabilidade de ACV esperado para cada doente. O cálculo do ACV esperado em cada período de tempo foi obtido pela razão entre o somatório das probabilidades de ACV e o número de doentes operados nesse período de tempo. A razão entre o ACV observado e o

<sup>2</sup> Publicação nº 13 (Postoperative Major Morbidity Risk Prediction in Coronary Surgery; Table 2)

esperado (O/E) em cada período de tempo foi dada pela O/E nesse período. O cálculo do ACV ajustado ao risco em cada período de tempo foi dado pelo produto da razão O/E específico de cada período pela incidência de AVC global no período de tempo em estudo. Comparando o primeiro (1992-1995) com o último período de tempo (1999-2001), o ACV observado diminuiu de 3,1% para 1,6%, o que correspondeu a uma redução absoluta de 1,5% e relativa de 48,4% ( $p=0,021$ ); o ACV esperado aumentou de 2,4% para 2,7%, o que corresponde a um aumento relativo de 12,5% ( $p=0,028$ ); o ACV ajustado ao risco diminuiu de 3,2% para 1,5%, o que correspondeu a uma redução relativa de 53,1% ( $p=0,004$ ).

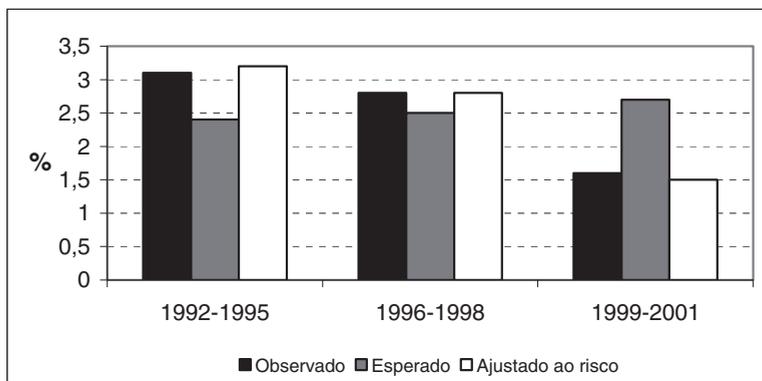


Figura III-5 Valores do acidente cerebrovascular observado, do esperado e do ajustado ao risco, relativos a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001).

A Figura III-6 mostra a razão entre ACV observado e o esperado, relativas aos 3 períodos de tempo. Observa-se que nos 2 primeiros (1992-1995 e 1996-1998) esta razão foi sempre superior a 1, enquanto no último (1999-2001) foi inferior a 1.

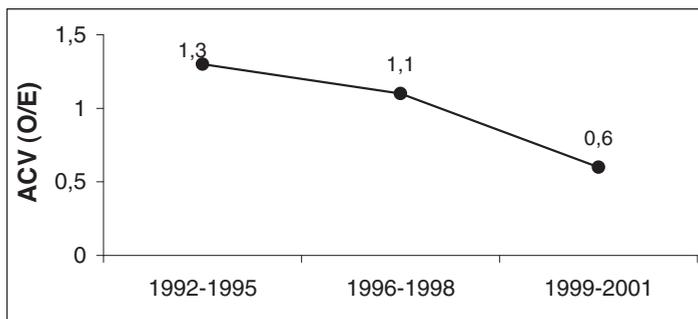


Figura III-6 Razão entre o ACV observado e o esperado (O/E). Valores referentes a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001).

**DELIRIUM****Incidência**

No total de 4.567 doentes estudados, o delirium ocorreu em 144 (3,2%). A Figura III-7 mostra a percentagem de ocorrência desta complicação em cada ano do estudo, observando-se que esta se manteve relativamente constante durante a década 1992-2001 ( $p_{\text{tendência temporal}} = \text{ns}$ ).

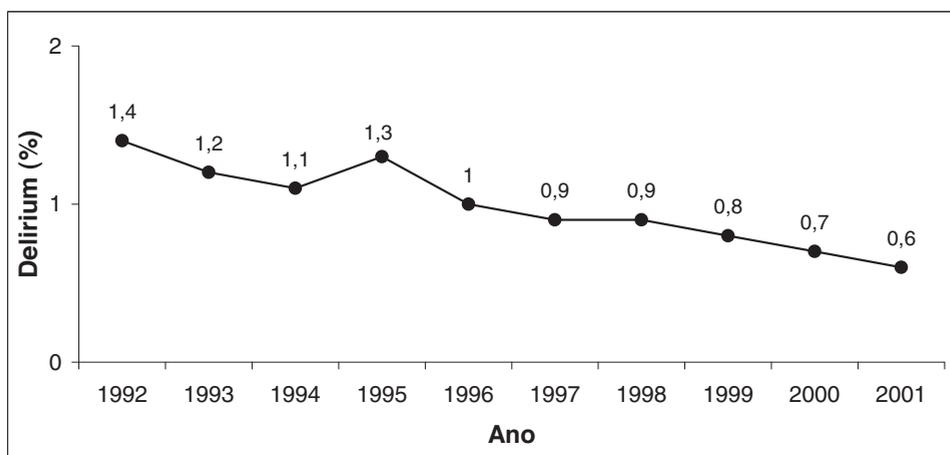


Figura III-7 Incidência de delirium (1992-2001).

**Modelo de estratificação de risco**

A Tabela III-5 mostra os dados das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com e sem delirium. Quando comparada com quem não teve esta complicação, a população que sofreu delirium era mais velha ( $p < 0,001$ ), tinha um índice de massa corporal menor ( $p = 0,049$ ) e apresentava uma prevalência significativamente maior de hipertensão arterial, angina grave, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, cirurgia carotídea prévia, enfarte do miocárdio recente, cardiomegália e de doença de 3 vasos.

### III. RESULTADOS

Tabela III-5 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=144) e sem delirium (n=4.423).

Variável *	Delirium N= 144	Sem delirium N= 4.423	Valor p
Idade média (anos)	65,6 ± 7,6	60,5 ± 9,2	<0,001
Sexo feminino	90,3	88,2	0,436
Superfície corporal (cm <sup>2</sup> )	176,7 ± 35,4	177,9 ± 13,9	0,194
Índice massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 2,2	26,1 ± 2,2	0,049
Diabetes mellitus	28,5	22,4	0,084
HTA	70,8	56,5	0,001
Dislipidemia	58,3	58,7	0,936
Tabagismo recente	13,9	11,4	0,360
Doença vascular periférica	26,4	9,9	<0,001
Doença cerebrovascular	13,9	4,9	<0,001
Cirurgia carotídea prévia	5,6	2,1	0,007
Angina grave (CCS III/IV)	48,6	39,7	0,032
Angina instável	9,0	6,7	0,283
EAM recente	9,7	5,0	0,01
Reoperação	2,1	1,7	0,735
Anemia	4,2	3,9	0,877
DPOC	4,2	3,3	0,569
Cardiomegália	17,4	11,4	0,028
Doença 3 vasos	84,0	75,1	0,014
Doença tronco comum	22,2	16,3	0,061
Disfunção VE (FE<40%)	16,7	13,2	0,222
Cirurgia não-electiva	9,0	6,6	0,241

\* Nos casos em que não se referenciam a unidade de medida, os valores são expressos em percentagem (%).

O modelo de estratificação do risco de delirium incluiu as seguintes variáveis: idade, tabagismo recente, HTA, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, EAM recente e a doença de 3 vasos (Tabela III-6).

Tabela III-6 Modelo de estratificação de risco do delirium.

Variáveis	Coefficiente	Valor p	Frequência Bootstrap	Odds Ratio	IC 95% (OR)
Idade (por ano de incremento)	0,068	<0,001	97.8%	1,070	1,047 1,094
Fumador recente	0,588	0,022	71.2%	1,800	1,088 2,979
HTA	0,519	0,006	67.3%	1,681	1,159 2,438
Doença vascular periférica	0,698	0,001	66.3%	2,011	1,323 3,054
Doença cerebrovascular	0,740	0,004	63.5%	2,095	1,260 3,484
EAM recente	0,845	0,004	58.4%	2,329	1,302 4,166
Doença 3 vasos	0,445	0,049	51.8%	1,560	1,001 2,463
Constante	-8,716	<0,001			

Modelo:  $\chi^2 [7 \text{ g.l.}] = 92,31, p < 0.001$

Os factores que estiverem associados a um maior risco para a ocorrência desta complicação foram o EAM recente (OR 2,3;  $p=0,004$ ), seguido da doença cerebrovascular (OR 2,1;  $p=0,004$ ) e da doença vascular periférica (OR 2,0;  $p=0,001$ ). Com peso menor, observou-se o tabagismo recente, a HTA e a doença de 3 vasos [(OR 1,8;  $p=0,022$ ); (OR 1,7;  $p=0,006$ ); (OR 1,6;  $p=0,049$ ), respectivamente]. Apesar de aparecer com um OR menor, a idade é um factor de risco de grande impacto, uma vez que o risco aumenta num valor de 1,07 por cada ano de incremento na idade.

Cerca de 8,2% ( $R^2$  Nagelkerke= 0,082) da variação encontrada no delirium é explicada pelo modelo. A contribuição relativa de cada factor do modelo na predição do risco de delirium é mostrada na Figura III-8.

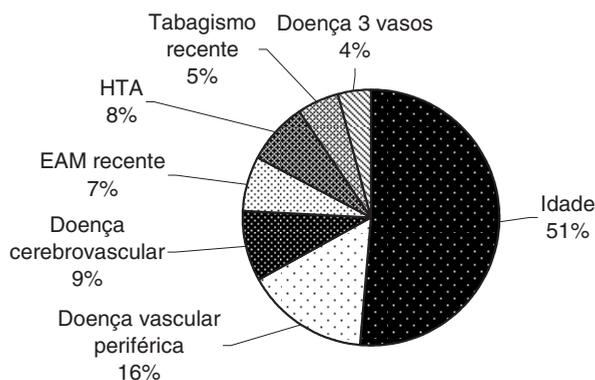


Figura III-8 Contribuição relativa de cada variável do modelo na predição do risco de delirium.

A idade, por si só, explica 4,2%<sup>3</sup> dos 8,2% da variabilidade encontrada para o cálculo do risco de delirium previstos pelo modelo, sendo, consequentemente, de 51% a contribuição relativa desta variável na estimativa do risco de delirium.

O modelo prediz com precisão o risco de delirium ( $\chi^2$  [7 g.l.] = 92,31,  $p<0,001$ ). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo ( $p=0,550$ ). Por outro lado, observa-se, também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco (Figura III-9).

<sup>3</sup> ( $r^2$  Nagelkerke = 0,042)

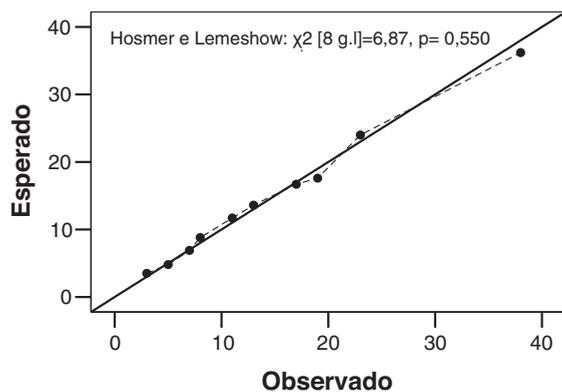


Figura III-9 Modelo de estratificação de risco do delirium. Valores observados versus esperados dos decis de risco.

A curva ROC do modelo de estratificação de risco do delirium é apresentada na Figura III-10. A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,713 (IC 95%: 0,673-0,754) (Tabela III-7).

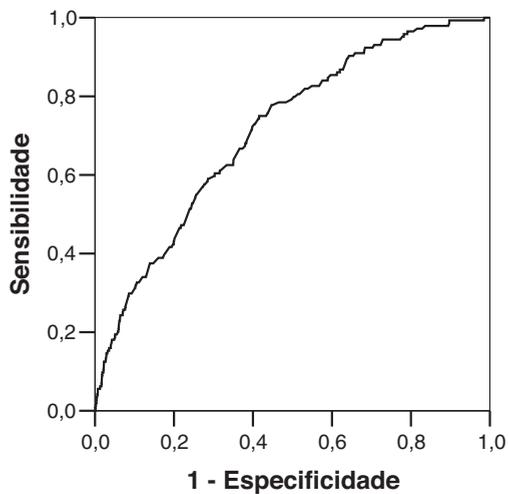


Figura III-10 Curva ROC do modelo de estratificação de risco do delirium.

### III. RESULTADOS

Tabela III-7 Valores da área abaixo da curva ROC, erro padrão e limites (inferior e superior) do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) do modelo de estratificação do risco do delirium.

Área abaixo da curva ROC	Erro padrão	IC 95%	
		Limite inferior	Limite superior
0,713	0,021	0,673	0,754

O modelo foi validado internamente, obtendo-se para as 200 amostras testadas um valor médio de 0,712 (IC 95%: 0,687 - 0,748) da área abaixo da curva ROC.

#### Delirium observado, esperado e ajustado ao risco

A Figura III-11 mostra as variações do delirium observado, do esperado e do ajustado ao risco relativo a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001). Comparando o primeiro com o último período de tempo, o valor observado diminuiu de 3,5% para 3,2% ( $p=ns$ ); o esperado aumentou de 3,0% para 3,4%, o que corresponde a um aumento relativo de 11,8% ( $p=0,007$ ); o ajustado ao risco diminuiu de 3,7% no primeiro período para 3,1% no último, o que correspondeu a uma diminuição relativa de 16,2% ( $p=ns$ ).

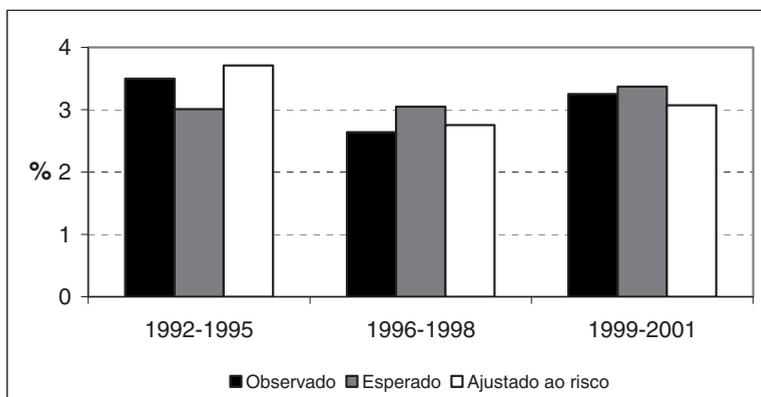


Figura III-11 Valores do delirium observado, do esperado e do ajustado ao risco, relativos a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001).

A Figura III-12 mostra a razão entre delirium observado e o esperado, relativas aos 3 períodos de tempo. Observa-se que no primeiro período (1992-1995) esta razão foi superior a 1, enquanto nos dois últimos (1996-1998 e 1999-2001) foi inferior a 1.

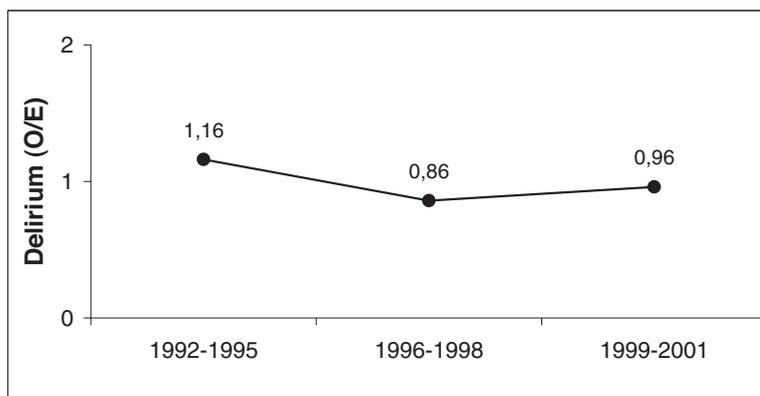


Figura III-12 Razão entre o delirium observado e o esperado (O/E). Valores referentes a 3 períodos de tempo (1992-1995, 1996-1998 e 1999-2001).

### Influência das complicações neurológicas na mortalidade e no tempo de internamento hospitalar

A mortalidade hospitalar foi de 16,4% nos doentes em que ocorreu ACV e de 0,6% nos doentes em que não ocorreu ( $p < 0,001$ ). O ACV ocorreu em 19 (43,2%) dos 44 doentes com mortalidade hospitalar e foi a causa primária de morte em 8 (18,2%) doentes. A ocorrência de ACV aumentou em quase 3 vezes o tempo médio de internamento por comparação com o grupo de doentes em que não ocorreu esta complicação ( $20,3 \pm 28,3$  vs.  $7,6 \pm 4,2$ ;  $p < 0,001$ ). Quando comparada com o grupo sem delirium, a mortalidade hospitalar observada no grupo de doentes com delirium não foi significativamente diferente ( $1,0\%$  vs  $0,75$ ;  $p = 0,591$ ). Os doentes com delirium tiveram um incremento significativo do tempo médio de internamento (1,2 dias) quando comparados com o grupo sem esta complicação ( $9,1 \pm 5,2$  vs  $7,9 \pm 6,5$ ;  $p = 0,032$ ). Quando analisados conjuntamente, o grupo de doentes que tiveram complicações neurológicas ( $n = 260$ ), apresentou um aumento significativo ( $p < 0,001$ ) da mortalidade e do tempo de internamento, comparativamente com o grupo de doentes sem estas complicações (Tabela III-8).

Tabela III-8 Frequência de distribuição, tempo internamento e mortalidade dos doentes com e sem complicações neurológicas.

Doentes	N.º	Tempo de internamento (dias)	Mortalidade (%)
Sem AVC	4.451	$7,6 \pm 4,2$	0,6
Sem delirium	4.423	$7,9 \pm 6,5$	1,0
Sem ACV ou delirium	4.307	$7,6 \pm 4,2$	0,6
AVC	116	$20,3 \pm 28,3$	16,4
Delirium	144	$9,1 \pm 5,2$	0,7
AVC ou delirium	260	$14,1 \pm 20,0$	7,7

## COMPLICAÇÕES DO ESTERNO

Estão incluídos os casos em que se procedeu a reoperação com o objectivo de tratar situações que envolviam a deiscência do esterno e/ou a suspeita ou confirmação de mediastinite, durante os primeiros 30 dias após a cirurgia. Estas foram classificadas em: 1) Deiscência asséptica do esterno, que inclui apenas os casos em que havia deiscência do esterno sem sinais clínicos ou microbiológicos de mediastinite e 2) Mediastinite, com presença de infecção do esterno e/ou espaço retroesternal de utilizando os critérios publicados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* [115]. Foram excluídas deste estudo as complicações da ferida, infecciosas ou não, que apenas envolviam os tecidos acima do plano ósseo.

### Incidência

Foram reoperados por complicações do esterno 91 doentes (2,0%). Destes, 35 (0,8%) foram classificados como deiscência asséptica do esterno e o diagnóstico de mediastinite foi feito nos restantes 56 (1,2%).

### Impacto na mortalidade hospitalar e no tempo de internamento hospitalar

A mortalidade do grupo de 91 doentes com complicações do esterno não foi significativamente diferente da dos doentes que não tiveram esta complicação (2,2% vs. 0,9%;  $p=0,20$ ).

Embora o grupo de doentes com mediastinite apresentasse uma mortalidade cerca de quatro vezes superior (3,6%) à daqueles que evoluíram sem esta complicação (0,9%), esta diferença não atingiu significado estatístico ( $p=0,10$ ). O grupo de doentes com deiscência asséptica do esterno não teve mortalidade.

Por outro lado, observou-se um aumento significativo no tempo médio de internamento nos doentes com estas complicações. Assim, os 91 doentes que apresentaram complicações do esterno tiveram um aumento de 19 dias no tempo médio de internamento quando comparado com aqueles sem esta complicação ( $26,5 \pm 15,3$  vs.  $7,6 \pm 5,5$ ;  $p<0,001$ ). Este aumento foi mais acentuado (mais 24 dias) nos doentes com mediastinite, cujo tempo médio de internamento foi de  $31,8 \pm 16,2$  dias, e menor (mais 10 dias) no grupo com deiscência asséptica do esterno ( $17,9 \pm 8,7$  dias).

## INSUFICIÊNCIA RENAL

### Métodos de avaliação da função renal

A creatininemia, a clearance da creatinina e a taxa de filtração glomerular estimada foram as medidas utilizadas nas análises (descritiva e/ou analítica) da função renal.

### **Creatininemia**

Todos os doentes tiveram uma determinação pré-operatória da creatininemia nos dois dias que precederam a cirurgia. No caso de existir mais de uma determinação durante este período, foi escolhida a mais recente. Como creatininemia pós-operatória utilizou-se o valor mais elevado obtido durante o período de internamento hospitalar.

Com um objectivo descritivo, e utilizando os valores laboratoriais de referência da nossa instituição, os doentes foram classificados com função renal normal, quando a creatininemia era  $\leq 1,2$  mg/dl nos homens ou  $\leq 1,0$  mg/dl nas mulheres, e com disfunção renal quando estes valores se encontravam acima destes limites.

### **Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)**

A TFGe foi calculada pela fórmula publicada no estudo de Levey e colaboradores [116] (*Modification of Diet in Renal Disease - MDRD*) e sugerida pelas *guidelines* publicadas pela *National Kidney Foundation* (NKF) [117].

A fórmula utilizada foi a seguinte:  $TFGe \text{ (ml/min por } 1,73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{creatininemia [mg/dl]})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203}$ . O produto desta equação é multiplicado pelos factores de correcção 0,742 se mulher e 1,212 se raça negra.

De acordo com as *guidelines* da NKF [117] a função renal foi definida como: normal (TFGe  $\geq 90$  ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$ ), disfunção ligeira (TFGe 60 a 89 ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$ ), disfunção moderada (TFGe 30 a 59 ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$ ) e disfunção severa (TFGe  $<30$  ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$ ).

### **Clearance da creatinina (Clcr)**

A Clcr estimada foi calculada pela fórmula modificada de Cockcroft e Gaul [118]:

$Clcr_{\text{homem}} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (\text{creatininemia} \times 72)$ ;  $Clcr_{\text{mulher}} = 0,85 \times [(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (\text{creatininemia} \times 72)]$ .

Para propósitos descritivos, e utilizando os Pontos de Corte sugeridos pela NFK [117], a função renal foi definida como: normal (Clcr  $\geq 90$  ml/min), disfunção ligeira (Clcr 60 a 89 ml/min), disfunção moderada (Clcr 30 a 59 ml/min) e disfunção severa (Clcr  $<30$  ml/min).

**Definição de insuficiência renal pós-operatória (IRP)**

Consoante o valor da creatininemia pré-operatória era  $\leq 2,0$  mg/dl ou  $>2,0$  mg/dl, utilizou-se as seguintes definições de IRP:

- 1) Creatininemia pré-operatória  $\leq 2,0$  mg/dl (2.445 doentes): creatininemia pós-operatória máxima  $\geq 2,1$  mg/dl associado a um incremento  $\geq 0,9$  mg/dl da diferença entre o valor máximo pós-operatório e o pré-operatório.
- 2) Creatininemia pré-operatória  $> 2,0$  mg/dl (25 doentes): incremento  $\geq 1,5$  mg/dl da diferença entre o valor máximo pós-operatório e o pré-operatório

**Função renal pré-operatória e evolução peri-operatória, utilizando a creatininemia, a Clcr e a TFGe como métodos de avaliação**

Nos 2.470 doentes incluídos no estudo, a média dos valores de creatininemia pré-operatória era de 1,01 mg/dl sendo que 2.140 (86,6%) apresentavam valores normais de creatininemia e 330 (13,4%) tinham disfunção renal.

A média dos valores pré-operatórios de Clcr e TFGe era de 80,94 ml/min e 83,64 ml/min por  $1,73m^2$ , respectivamente. A Figura III-13 mostra a distribuição dos valores pré-operatórios da TFGe na população.

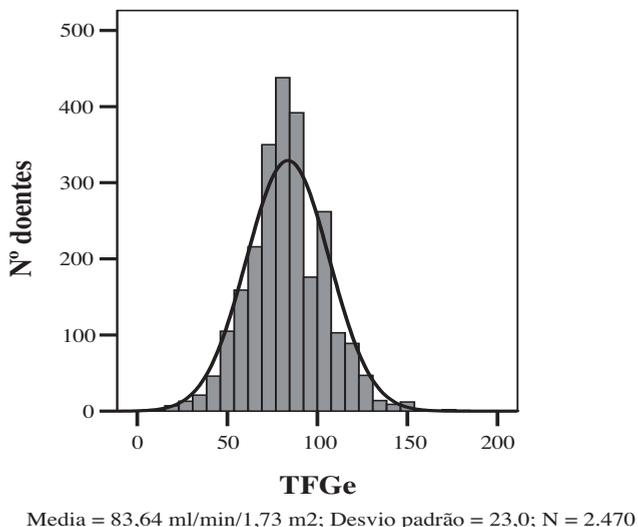


Figura III-13 Distribuição dos valores pré-operatórios da TFGe na população.

No pós-operatório, a creatininemia aumentou significativamente para um valor de 1,43 mg/dl (0,43 mg/dl;  $p < 0,001$ ) e a Clcr e a TFGe apresentaram uma diminuição

### III. RESULTADOS

significativa na média (21 ml/min e 24 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente; p<0,001) dos valores pós-operatórios, quando comparados com os pré-operatórios (Tabela III-9).

Tabela III-9 Valores centrais (pré-operatório, pós-operatório e variação <sup>a</sup>) de creatininemia, Clcr e TFGe.

	<b>Creatininemia (mg/dl)</b>	<b>Clcr (ml/min)</b>	<b>TFGe (ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>)</b>
Pré-operatório	1,01 ± 0,30	80,94 ± 24,95	83,64 ± 23,03
Pós-operatório	1,43 ± 0,76	60,20 ± 20,91	59,40 ± 18,74
Variação	+ 0,43	- 20,74	- 24,25

<sup>a</sup> diferença das médias dos valores pós e pré-operatório

A Tabela III-10 mostra a distribuição dos graus de função renal pré-operatória avaliados pelos métodos de Clcr e TFGe na população total e nos grupos de doentes com creatininemia pré-operatória normal e elevada. Nesta, observa-se que a maioria dos doentes, quer da população total quer do grupo com creatininemia normal, apresenta algum grau de disfunção renal pré-operatória nas avaliações pelos métodos de Clcr e TFGe.

Tabela III-10 Graus de função renal de Clcr e TFGe na população total e nos grupos de doentes com creatininemia pré-operatória normal e elevada.

<b>Graus de função renal (Clcr e TFGe) *</b>	<b>População total (n=2.740) %</b>	<b>Creatininemia pré-operatória</b>	
		<b>Normal (n=2.140) %</b>	<b>Elevada ** (n=330) %</b>
<b>Clcr (ml/min)</b>			
Normal	38,4	36,8	0,3
Disfunção ligeira	48,7	54,1	20,3
Disfunção moderada	12,1	9,1	72,7
Disfunção severa	0,8	0	6,7
<b>TFGe (ml/min por 1,73m<sup>2</sup>)</b>			
Normal	31,9	44,3	0
Disfunção ligeira	49,6	54,6	10,3
Disfunção moderada	17,6	1,1	83,6
Disfunção severa	0,9	0	6,1

\* Clcr (ml/min) e TFGe (ml/min por 1,73m<sup>2</sup>): normal (≥ 90), disfunção ligeira (60 a 89), disfunção moderada (30 a 59) e disfunção severa (< 30)

\*\* creatininemia ≥ 1,3 mg/dl nos homens e ≥ 1,0 mg/dl nas mulheres.

### Insuficiência renal pós-operatória - incidência e impacto na mortalidade e tempo de internamento hospitalar

Nos 2.470 doentes que fazem parte deste estudo, a IRP ocorreu em 139 casos (5,6%). Destes, 22 (15,8%; 0,9% da população total) necessitaram de diálise (hemodiálise e/ou hemodiafiltração contínua veno-venosa).

A mortalidade hospitalar global foi de 0,6%. A mortalidade no grupo de doentes com IRP foi de 9,4%, valor muitíssimo superior ( $p < 0,001$ ) ao observado no grupo que não teve esta complicação (0,1%). Por outro lado, a mortalidade no grupo de doentes com IRP que necessitaram de diálise foi cerca de seis vezes mais elevada que a observada no grupo sem diálise (27,3% vs. 6,0%;  $p = 0,002$ ). O tempo médio de internamento hospitalar no grupo de doentes com IRP foi significativamente superior ao do grupo que não teve esta complicação ( $10,9 \pm 8,8$  vs.  $7,6 \pm 4,6$ ;  $p < 0,001$ ).

### Capacidade discriminativa dos métodos de avaliação pré-operatória da função renal (creatininémia, Clcr e TFGe) na predição do risco de IRP – análise comparativa

As curvas ROC dos diferentes métodos de avaliação pré-operatória da função renal (creatininémia, Clcr e TFGe) como preditores de risco de IRP estão representadas na Figura III-14.

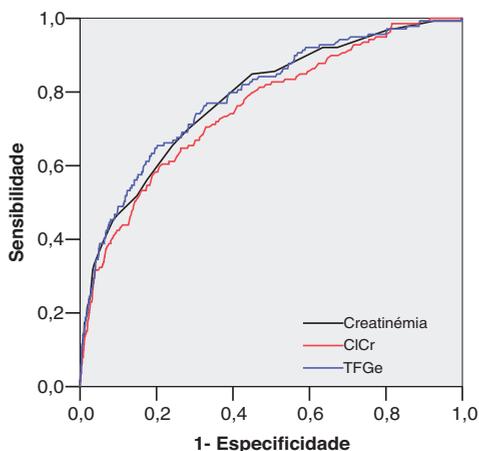


Figura III-14 Curvas ROC dos diferentes métodos de avaliação pré-operatória da função renal como preditores de risco de IRP.

Qualquer dos métodos de avaliação da função renal apresenta, por si só, um poder discriminatório aceitável na predição do risco de IRP. A TFGe é o que apresenta um valor mais elevado da área abaixo da curva ROC. Contudo, não se observaram

### III. RESULTADOS

diferenças significativas na análise comparativa das áreas entre si. Neste contexto, qualquer um dos métodos de avaliação pré-operatória analisados prediz com uma eficiência semelhante o risco de IRP (Tabela III-11).

Tabela III-11 Valores da área abaixo da curva ROC, erro padrão e limites (inferior e superior) do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) dos diferentes métodos de avaliação pré-operatória da função renal como preditores de risco de IRP.

Variável	Área abaixo da curva ROC *	Erro padrão	IC 95%	
			Limite inferior	Limite superior
Creatininemia	0,776	0,020	0,735	0,816
Clcr	0,746	0,023	0,699	0,788
TFGe	0,783	0,021	0,742	0,824

\* Não se observaram diferenças significativas (a um nível de 0,05) na análise comparativa das áreas entre si.

#### Características pré-operatórias nos grupos de doentes com e sem IRP

As características pré-operatórias nos grupos de doentes com e sem IRP são apresentadas na Tabela III-12.

Tabela III-12 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=139) e sem insuficiência renal pós-operatória (n=2.331).

Variável *	IRP (n=139)	Sem IRP (n=2.331)	Valor p
Idade média (anos)	63,7 ± 9,3	60,9 ± 9,0	<0,001
Superfície corporal (cm <sup>2</sup> )	178,0 ± 14,8	177,2 ± 14,1	0,478
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	26,0 ± 2,7	26,1 ± 2,2	0,684
Sexo masculino	86,3	86,8	0,866
Função renal			
Creatininemia (mg/dl)	1,4 ± 0,6	1,0 ± 0,2	<0,001
Clearance creatinina (ml/minuto)	60,5 ± 22,5	82,2 ± 24,6	<0,001
TFGe (ml/minuto por 1,73m <sup>2</sup> )	61,7 ± 23,0	84,9 ± 22,4	<0,001
Diabetes mellitus	23,0	22,3	0,835
Hipertensão arterial	61,9	58,4	0,424
Tabagismo recente	10,7	7,2	0,188
Doença vascular periférica	13,7	8,4	0,033
Doença cerebrovascular	9,4	4,5	0,008
Anemia	9,4	4,5	<0,001
Cardiomegália	19,4	11,0	0,002
EAM recente (<30 dias)	4,6	4,3	0,881
Angina instável	10,1	7,5	0,269
Angina grave (CCS III/IV)	52,5	36,7	<0,001
DTCE	19,4	16,8	0,418
Cirurgia não-electiva	7,9	5,5	0,229
Disfunção ventricular esquerda (FE<40%)	17,3	12,3	0,087
Doença de 3 vasos	84,2	75,3	0,018

\* Nos casos em que não se referenciam a unidade de medida, os valores são expressos em percentagem (%).

Quando comparada com a que não teve esta complicação, a população com IRP, era mais velha ( $p < 0,001$ ), tinha pior função renal (valores de creatinemia e Clcr mais elevados e de TFGe mais baixos;  $p < 0,001$ ) e apresentava uma prevalência significativamente maior de doença vascular periférica, doença vascular cerebral, angina classe III/IV, anemia, disfunção ventricular esquerda, cardiomegália e doença de três vasos.

## TEMPO DE INTERNAMENTO PROLONGADO

O principal resultado em análise neste estudo foi o tempo de internamento prolongado (TIP), definido como um período tempo de internamento hospitalar igual ou superior a 10 dias, correspondente a um valor superior ou igual ao percentil 92.

### Tempo de internamento hospitalar e incidência da complicação TIP - análise da sua variação ao longo da década (1992-2001)

A mediana do tempo de internamento hospitalar da população total foi de 7 dias (percentil 25 = 6 dias; percentil 75 = 7 dias) e a média de  $7,9 \pm 6,4$  dias (limites: 0 – 204 dias), apresentando uma distribuição com assimetria positiva<sup>4</sup> (enviesada à direita).

A Figura III-15 mostra a média e a mediana do tempo de internamento hospitalar em cada ano do período em estudo. Comparando o ano de 1992 com 2001, observou-se uma diminuição de 3,8 dias na média do tempo de internamento o que correspondeu a uma redução relativa de 48% ( $p < 0,001$ )<sup>5</sup>.

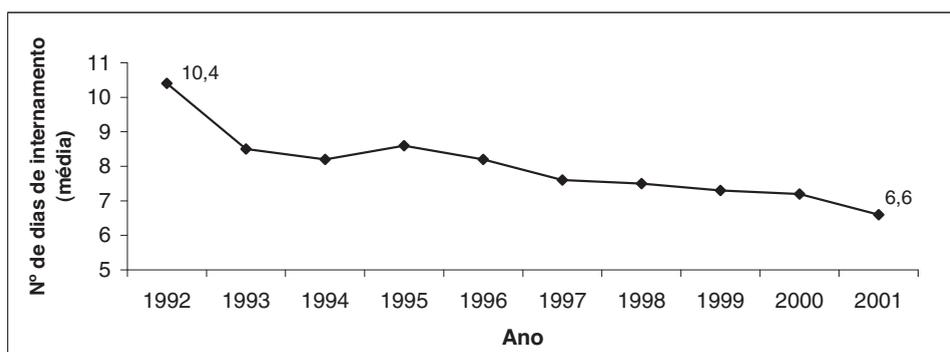


Figura III-15 Tempo de internamento hospitalar. Valores centrais (média e mediana) do tempo de internamento observado em cada ano durante a década em estudo.

<sup>4</sup> Grau de assimetria = 13,2

<sup>5</sup> Teste Anova (Tukey HSD)

Dos 4.567 doentes em estudo, 398 (8,7%) tiveram um tempo de internamento hospitalar prolongado. A frequência de distribuição do tempo de internamento (em dias) desta amostra (Figura III-16) mostra, também, uma assimetria positiva, apresentando uma média de  $19,5 \pm 17,9$  dias e uma mediana de 13 dias.

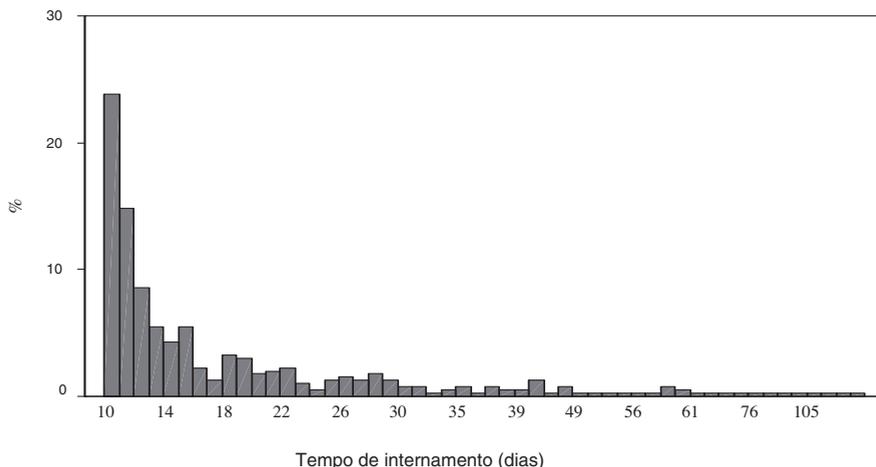


Figura III-16 Frequência de distribuição do tempo de internamento (em dias) no grupo de doentes (n=398) que apresentou um tempo de internamento hospitalar prolongado.

A soma dos dias de internamento deste grupo correspondeu a 21,4% do total de dias de internamento da população global. A Figura III-17 mostra a percentagem de doentes com TIP por ano, observando-se uma redução significativa ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ) desta complicação durante a década em estudo.

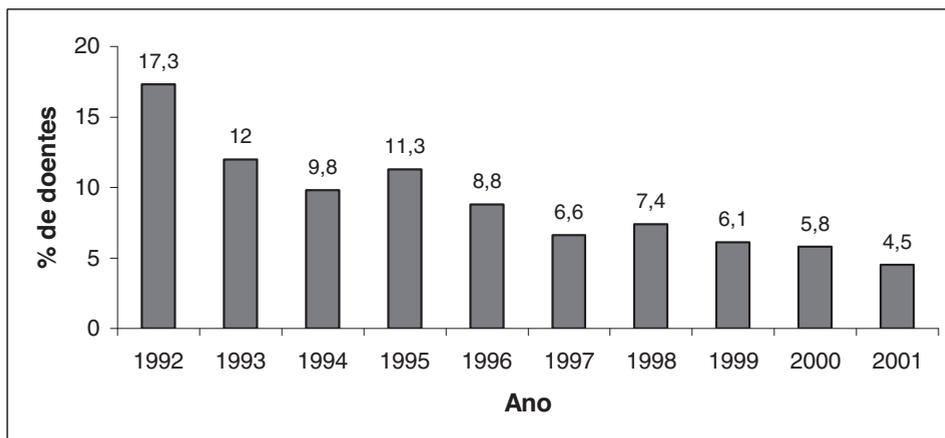


Figura III-17 Incidência da complicação TIP por ano durante a década 1992-2001.

### Relação entre as complicações pós-operatórias e o tempo de internamento prolongado

A Tabela III-13 mostra o tempo médio de internamento e a percentagem de doentes com um tempo de internamento  $\geq 10$  dias para vários tipos de complicações pós-operatórias. O acidente cerebrovascular, a insuficiência respiratória e as complicações do esterno foram as complicações que apresentaram um tempo médio de internamento mais prolongado, sendo que mais de metade dos doentes com qualquer uma destas complicações teve um tempo de internamento  $\geq 10$  dias.

Tabela III-13 Número de doentes, tempo médio de internamento e percentagem de doentes com um tempo de internamento  $\geq 10$  dias de vários tipos de complicações pós-operatórias na população global.

Complicações pós-operatórias (subgrupos)	N.º doentes	Tempo médio de internamento (dias)	Tempo de internamento $\geq 10$ dias (%)
Acidente cerebrovascular	116	20,3	51,7
Reoperação por hemorragia	112	11,2	19,6
Insuficiência renal	194	13,8	31,4
Complicações do esterno	90	26,4	84,6
Síndrome baixo débito cardíaco	334	11,4	19,5
Insuficiência respiratória	40	28,7	72,5
Enfarte do miocárdio	153	11,9	26,8
Mortalidade	44	15,1	38,6
Complicação <i>major</i> *	806	11,9	26,8
Complicação <i>major</i> ou <i>minor</i>	1 378	9,1	23,6

\* Qualquer das complicações listadas acima.

Dos 398 doentes com TIP, 14 doentes faleceram (31,8%), 217 (54,3%) tiveram pelo menos uma complicação *major* (acidente cerebrovascular - 15,1%; reoperação por hemorragia - 5,5%; insuficiência renal - 15,3%; complicações do esterno - 19,1%; síndrome de baixo débito cardíaco - 16,3%; insuficiência respiratória - 7,3%; enfarte do miocárdio - 10,3%; morte - 4,3%), e 325 doentes (81,7%) tiveram pelo menos uma complicação *major* ou *minor*.

### Factores de risco e modelo de estratificação de risco

A Tabela III-14 mostra os dados das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com e sem TIP. Quando comparada com quem não teve esta complicação, a população com TIP era mais velha ( $p=0,003$ ), tinha uma superfície corporal menor ( $p<0,001$ ) e apresentava uma prevalência significativamente maior de diabetes mellitus, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, anemia, doença pulmonar obstrutiva crónica, angina grave, angina instável, disfunção VE e cirurgia não-electiva (Tabela III-14).

### III. RESULTADOS

Tabela III-14 Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=398) e sem (n=4.169) tempo de internamento prolongado.

Variável *	TIP (n=398)	Sem TIP (n=4.169)	Valor p
Idade média (anos)	61,9 ± 9,2	60,5 ± 9,2	0,003
Superfície corporal (cm <sup>2</sup> )	178,5 ± 15,0	177,9 ± 13,9	0,376
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	26,1 ± 2,6	26,1 ± 2,2	0,859
Sexo masculino	86,2	88,4	0,182
Diabetes mellitus	27,4	22,1	0,016
Hipertensão arterial	57,3	57,0	0,902
Tabagismo recente	13,3	11,3	0,233
Doença vascular periférica	14,8	9,8	0,002
Doença cerebrovascular	8,8	4,9	0,001
Anemia	6,0	3,7	0,023
DPOC	6,0	3,1	0,002
Cardiomegalia	14,6	11,3	0,053
História de EAM	58,8	57,0	0,482
EAM recente (<30 dias)	7,0	4,9	0,067
Angina instável	9,3	6,6	0,039
Angina grave (CCS III/IV)	51,3	38,9	<0,001
Reoperação	2,3	1,2	0,351
DTCE	16,1	16,6	0,809
Cirurgia não-electiva	9,0	6,4	0,043
Disfunção ventricular esquerda	18,6	12,8	0,001
Doença de 3 vasos	77,9	75,1	0,218

\* Nos casos em que não se referenciam a unidade de medida, os valores são expressos em percentagem (%).

A Tabela III-15 mostra o modelo de estratificação de risco do tempo de internamento prolongado, que incluiu as seguintes variáveis: idade, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, angina grave, doença pulmonar obstrutiva crónica e a disfunção VE.

Tabela III-15 Modelo de estratificação de risco do tempo de internamento prolongado.

Variáveis	Coefficiente	Valor p	Frequência <i>Bootstrap</i>	Odds Ratio	IC 95% (OR)
Idade (por ano de incremento)	0,021	0,048	58,5%	1,021	1,010 1,033
Doença vascular periférica	0,338	0,028	63,4%	1,402	1,038 1,893
Doença cerebrovascular	0,508	0,009	75,5%	1,661	1,133 2,435
Angina grave	0,441	<0,001	81,2%	1,554	1,261 1,914
DPOC	0,618	0,008	60,3%	1,856	1,178 2,923
Disfunção VE	0,396	0,004	65,5%	1,486	1,133 1,948
Constante	-3,407	<0,001			

Modelo:  $\chi^2$  [6 g.l.] = 55,671, p < 0.001

Apesar de aparecer com um OR menor, a idade é um factor de risco de grande impacto, uma vez que o risco aumenta num valor de 1,02 por cada ano de incremento. Qualquer um dos outros factores tem, também, um peso significativo na predição do risco desta complicação, aumentando, em média cerca de 1,5 a 2 vezes o risco de ocorrência de TIP.

Cerca de 2,7% ( $R^2$  Nagelkerke= 0,027) da variação encontrada no TIP é explicada pelo modelo. A contribuição relativa de cada factor do modelo na predição do risco de TIP é mostrada na Figura III-18.

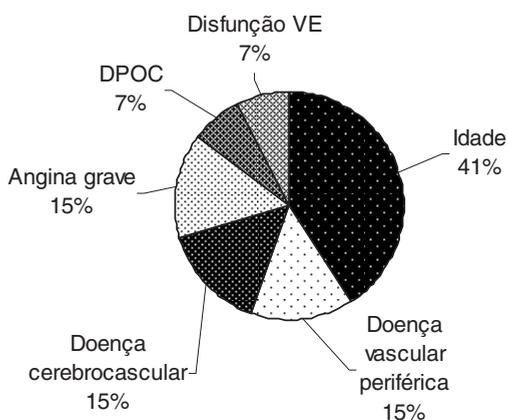


Figura III-18 Contribuição relativa de cada variável do modelo na predição do risco de TIP.

A idade explica por si só 1,1% ( $R^2$  Nagelkerke= 0,011) dos 2,7% da variabilidade encontrada para o cálculo do risco de TIP previstos pelo modelo, sendo, conseqüentemente, de 41% a contribuição relativa desta variável na estimativa do risco de TIP.

O modelo prediz com precisão o risco da complicação TIP ( $\chi^2$  [6 g.l.] = 55,671,  $p < 0.001$ ). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo ( $p=0,20$ ).

Por outro lado, observa-se, também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco (Figura III-19).

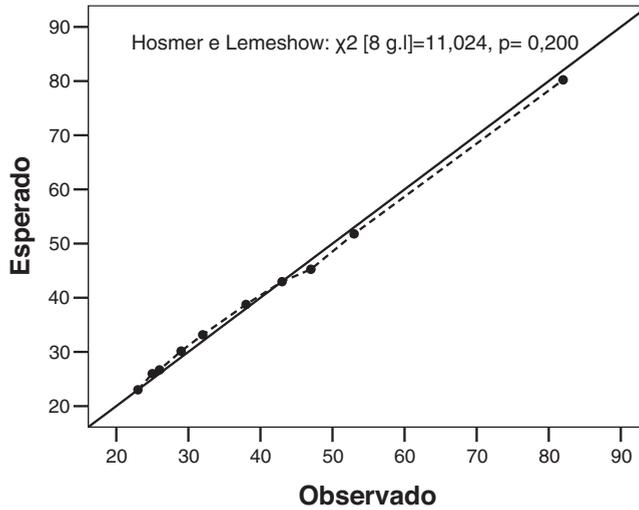


Figura III-19 Modelo de estratificação de risco da complicação TIP. Valores observados versus esperados dos decis de risco.

A curva ROC do modelo de estratificação de risco do TIP é apresentada na Figura III-20. A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,705 (IC 95%: 0,675 - 0,736).

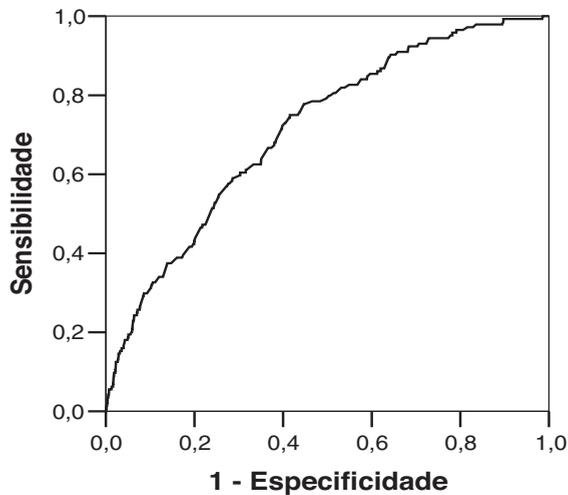


Figura III-20 Curva ROC do modelo de estratificação de risco da complicação TIP.

## OUTROS RESULTADOS

### SUORTE INOTRÓPICO

Em 332 doentes foi utilizado suporte inotrópico (7,3%). Destes, em 129 doentes (2,8%) o suporte inotrópico foi mantido por um período inferior a 12 horas, em 123 doentes (2,7%) por um período entre 12 e 24 horas e em 80 doentes (1,8%) por um período superior a 24 horas.

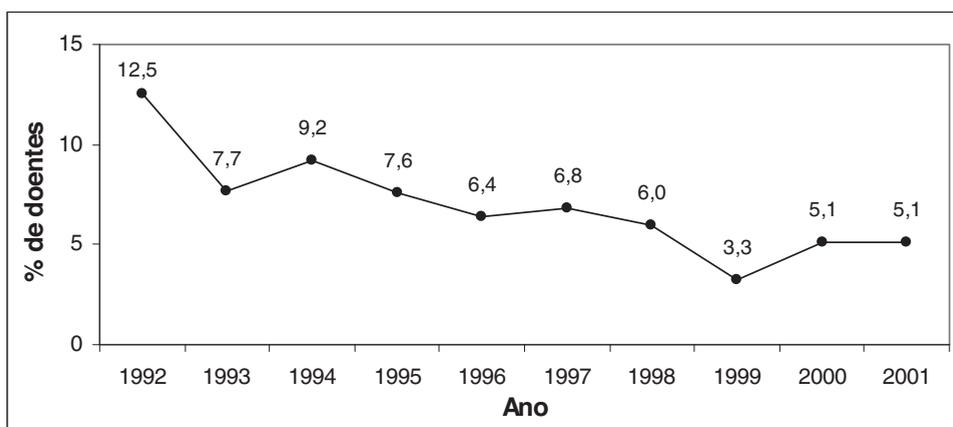


Figura III-21 Percentagem anual de doentes com suporte inotrópico.

### ASSISTÊNCIA MECÂNICA

Apenas 39 doentes (0,85%) necessitaram de assistência mecânica. Em 10 doentes (0,22%) foi utilizado apenas o balão intra-aórtico, em 19 (0,42%) foi utilizado assistência circulatória total e/ou assistência ventricular esquerda com bomba de roletes e/ou bomba centrífuga, e em 10 (0,22%) utilizou-se conjuntamente o balão intra-aórtico e um dos métodos de assistência circulatória.

### REOPERAÇÃO POR HEMORRAGIA E/OU TAMPONAMENTO CARDÍACO

Foram reoperados por hemorragia e/ou tamponamento cardíaco 111 doentes (2,43%). A evolução da incidência de reoperação é demonstrada pela Figura III-22.

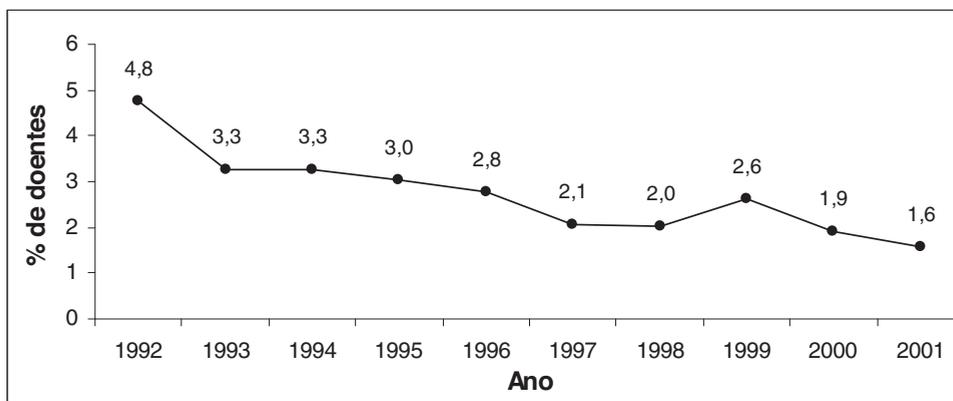


Figura III-22 Percentagem anual de doentes reoperados por hemorragia e/ou tamponamento cardíaco.



## **CAPÍTULO IV**

### **DISCUSSÃO**



Os resultados descritos no capítulo anterior, englobando 4.567 doentes submetidos a cirurgia coronária isolada durante a década 1992-2001 estão, de uma forma geral, em sintonia com os descritos noutras séries semelhantes. Subsistem, contudo, algumas diferenças significativas, que a seguir discutimos. Salientamos, no entanto que não são comuns as séries de instituições únicas com o volume de doentes descrito neste estudo. As características específicas do nosso Centro, que é de referência nacional para este tipo de patologia, permitiram-nos reunir uma série única no nosso panorama. Deste aspecto advém, cremos, também, a importância deste estudo.

## **MORTALIDADE HOSPITALAR**

### **Incidência e causas de mortalidade hospitalar**

Neste estudo, que englobou 4.567 doentes submetidos a cirurgia coronária isolada durante a década 1992-2001, a mortalidade hospitalar foi 0,96%. Este valor é, de uma forma geral, inferior ao reportado na literatura internacional. Nalysnyk e colaboradores [32], num estudo de revisão sistemática que analisou 176 trabalhos publicados em língua inglesa entre 1990 e 2001 de doentes submetidos a cirurgia coronária isolada, reportam uma mortalidade hospitalar média de 1,7%, variando entre 0% e 6,6%. Outros estudos, de âmbito institucional ou multi-institucional, que analisam populações de doentes contemporâneas às do nosso estudo, publicam valores de mortalidade hospitalar ou aos 30-dias que variam entre 1,9% e 5% (Tabela IV-1).

Tabela IV-1 Mortalidade precoce (aos 30 dias <sup>a</sup> ou hospitalar <sup>b</sup>) em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada. Resultados de alguns estudos publicados.

<b>Autores</b>	<b>Nº doentes</b>	<b>Período de tempo</b>	<b>Mortalidade (%)</b>
Shroyer AL e col. [119]	503.478	1997 - 1999	3,1 <sup>a</sup>
Gardner SC e col. [120]	11.815	1997 - 1999	3,3 <sup>a</sup>
Mack MJ e col. [121]	51.351	1999 - 2002	2,6 <sup>b</sup>
Ghali WA e col. [122]	50.357	1992 - 1995	3,6 <sup>b</sup>
Ivanov J e col. [123]	7.491	1993 - 1996	2,3 <sup>b</sup>
Abramov D e col. [124]	4.839	1990 - 1998	2,0 <sup>b</sup>
Holman WL e col. [125]	4.090	1995 - 1996	5,0 <sup>b</sup>
Daviewala PM e col. [126]	18.041	1990 - 2001	1,9 <sup>b</sup>
Ferguson TB e col. [127]	1.154.486	1990 - 1999	3,4 <sup>a</sup>
Carey JS e col. [128]	135.573	1999 - 2001	2,7 <sup>b</sup>
Gardner SC e col. [129]	56.318	1991 - 2001	3,8 <sup>a</sup>

Pensamos que esta baixa mortalidade está relacionada com dois factores essenciais: a técnica utilizada, especialmente a não utilização de cardioplegia, e a modulação dos

---

factores de risco, anteriormente referida, que foi sendo progressivamente implementada à medida que este estudo foi progredindo.

No presente estudo, a insuficiência cardíaca foi a principal causa de morte, sendo responsável por 52% dos casos. O acidente vascular cerebral (18,2%), a hemorragia (9,1%), a disritmia (4,5%), e a insuficiência respiratória (2,3%), foram identificados como causas substancialmente menos frequentes. Estes resultados estão, de uma forma global, em consonância com outros previamente publicados. Sergeant e colaboradores [145], analisando uma população de 545 casos de morte, identificaram a insuficiência cardíaca em 40% dos casos. Mais recentemente, O'Connor [131], Bridgewater [132] e Michalopoulos [133] e respectivos colaboradores analisaram as causas de morte em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada. A insuficiência cardíaca é identificada como causa principal de morte (64,8%, 67,7% e 48,1%, respectivamente) e a ordenação causal é semelhante à do presente estudo, pese embora o facto de O'Connor e Bridgewater relatarem uma incidência substancialmente mais baixa da causa neurológica (7,3% e 1,5%, respectivamente).

### **Factores de risco e modelo de estratificação do risco para mortalidade hospitalar**

#### ***Factores de risco***

A análise multivariada por regressão logística identificou o aumento da idade, a doença vascular periférica, a reoperação e a cirurgia não-electiva como factores de risco de mortalidade hospitalar (Publicação nº12: *Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models*; Table 3).

Idade. Neste estudo, a idade média da população foi  $60,6 \pm 9,2$  anos e a mediana 62 anos (23 a 84 anos). Quando comparada com o grupo sobrevivente, os doentes não-sobreviventes são, em média, 4,4 anos mais velhos ( $65.02 \pm 8.91$  vs.  $60.61 \pm 9,24$ ;  $p=0.002$ ). Na análise multivariada, a idade foi identificada como um factor de risco de grande impacto, uma vez que o risco de mortalidade aumenta num valor de 1,054 (OR 1,054) por cada ano de incremento na idade. Por exemplo, na ausência dos outros factores de risco, o risco de morte previsto pelo modelo para um doente com 85 anos é cerca de 17 vezes superior em relação a um doente com 35 anos (Figura IV-1).

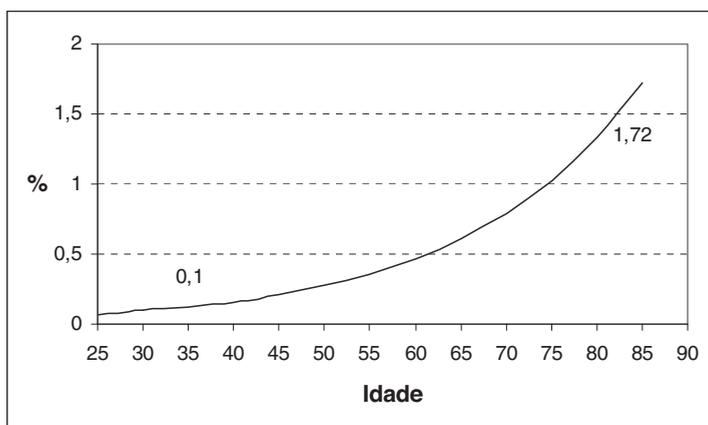


Figura IV-1 Variação do risco previsto de mortalidade com a idade, na ausência dos outros factores de risco.

Estes resultados estão de acordo com outros estudos que, de uma forma quase universal, associam a idade mais avançada a um aumento do risco da mortalidade. Assumindo que os doentes com menos de 65 anos têm um risco relativo de mortalidade igual a 1, Tu e colaboradores [134] relatam um incremento deste valor para 2,07 e 3,08, nas faixas etárias de 65 aos 74 anos e superior a 74 anos, respectivamente. Abramov e colaboradores [124], num estudo realizado em 4,839 doentes submetidos a cirurgia coronária isolada entre 1990 e 1998, isolaram a idade superior ou igual a 70 anos no seu modelo multivariado de risco, atribuindo a este factor um OR de 1,77. Num estudo publicado por Jones e colaboradores [78], envolvendo mais de 172 mil doentes, a idade foi isolada entre as sete variáveis nucleares inequivocamente relacionadas com a mortalidade operatória. Um dos poucos estudos em que a idade não surgiu como factor de risco foi publicado por Sadeghi e colaboradores [135].

Para além de a idade ser um dos factores de risco que com mais consistência tem sido isolado, é importante realçar a uniformidade com que os diversos estudos quantificam o risco associado a esta variável. Neste estudo, o aumento do risco de mortalidade foi de 1,054 por cada ano e de 1,70 por cada 10 anos de incremento na idade. Comparativamente, nos seus modelos de risco mais recentes, a STS atribuiu-lhe um OR de 1,05 por cada ano e de 1,64 por cada 10 anos de incremento na idade [98,119]. Aldea e colaboradores [136], num estudo de âmbito institucional envolvendo 1.743 doentes, referem um OR de 1,11 por cada ano. Num estudo de Yau e colaboradores [137], que envolveu 20.614 doentes, a idade surge com um OR de 1,05 por cada ano. Gardner e colaboradores [129], num estudo de âmbito institucional

realizado num dos 43 centros do *Department of Veterans Affairs* envolvendo 11.815 doentes, isolaram a idade no seu modelo de risco atribuindo um risco relativo de 1,05 por cada ano.

Cirurgia não-electiva. Quando comparada com o grupo dos doentes que realizaram cirurgia electiva, os submetidos a cirurgia não-electiva (urgente ou emergente) teve um aumento de 3,3 vezes no risco de mortalidade, podendo este elevar-se para um valor máximo de 7 vezes em 95% dos casos. Estes resultados estão de acordo com outros estudos, que identificaram também o grau de prioridade cirúrgica urgente e/ou emergente como um factor de risco para mortalidade [98,119,120,122-124,126,129,138-143], embora outros não o tenham demonstrado [51,125].

Reoperação. A mortalidade observada no grupo de doentes reoperados foi cerca de 4 vezes superior à do grupo que realizou cirurgia primária (3,9% vs. 0,9%;  $p=0,037$ ). Na análise multivariada, a reoperação assume um peso significativo na predição do risco de mortalidade, sendo que os doentes submetidos a reoperação tiveram um aumento de cerca de 5 vezes do risco de mortalidade (OR 5,04;  $p=0,009$ ). Este resultado está de acordo com múltiplos outros estudos que identificaram, igualmente, a reoperação como um factor de risco de mortalidade hospitalar [70,144-148], embora outros não o tenham isolado [51,122,123,138-140,142]. Contudo, e independentemente do nível de significância atribuído a este factor, é consensual a noção de que a mortalidade hospitalar é mais elevada nos doentes submetidos a reoperação quando comparada com aqueles que realizam cirurgia primária.

As razões subjacentes são fundamentalmente duas: Por um lado, a maior complexidade da técnica cirúrgica e, por outro, o facto de este grupo de doentes apresentar um perfil de risco pré-operatório mais grave [146]. Apesar disto, alguns estudos têm mostrado que a mortalidade precoce neste grupo de doentes tem vindo a diminuir ao longo do tempo e a aproximar-se, nos anos mais recentes, dos valores observados nos doentes submetidos a cirurgia primária [126,149,150]. Ainda neste contexto, Sabik e colaboradores [151], analisando uma série de 21.568 cirurgias coronárias isoladas realizadas em 21.302 doentes entre 1990 e 2003, observaram que a reoperação aumenta significativamente o risco de mortalidade hospitalar quando analisaram a população total e, que este factor não aumenta significativamente o risco no subgrupo dos doentes operados nos últimos 6 anos da amostra. Os autores deste estudo atribuem ao aumento da experiência cirúrgica a neutralização do risco da reoperação associado à maior dificuldade técnica e sugerem que o aumento do risco de mortalidade encontrado nos doentes reoperados se deve a um perfil de risco mais

---

elevado nestes doentes. No nosso estudo, não nos foi possível realizar esta análise devido ao número reduzido de reoperações (n=77).

Doença vascular periférica. A mortalidade hospitalar observada no grupo com doença vascular periférica foi de 3,6%, valor quase 6 vezes superior ao observado nos doentes sem DVP (0,6%). No estudo multivariado, o grupo de doentes com doença vascular periférica apresenta um aumento de cerca de 5 vezes do risco de mortalidade (OR 4,83), quando comparado com os que não tinham esta característica. Estes resultados são partilhados por outros estudos que também identificam a DVP como um factor de risco para mortalidade precoce [98,119,120,122,124,125,139,141], embora outros não o tenham demonstrado [51,123,126,138,140,142,143].

Contudo, este estudo não identificou alguns factores de risco que com frequência são referidos na literatura, como sejam: o sexo feminino, a doença cerebrovascular, a disfunção renal, a diabetes mellitus, a doença do tronco comum esquerdo e a disfunção ventricular esquerda [68,152-159]. Relativamente a este último é de realçar, contudo, que na análise multivariada o seu valor esteve muito próximo da significância a um nível de 0,05 (OR 1,99; p=0,055).

#### **Modelo de estratificação de risco**

O modelo de estratificação de risco de mortalidade hospitalar incluiu 5 factores de risco: doença vascular periférica, reoperação, cirurgia não-electiva, idade (aumento) e a disfunção ventricular esquerda. O modelo prediz com precisão o risco de mortalidade hospitalar ( $\chi^2$  [5 g.l.] = 48,45; p<0,001). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo (p=0,979). Por outro lado, observou-se, também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco. Estes resultados revelam que o modelo apresenta uma calibração global boa e um comportamento estável desta propriedade relativamente a um espectro de decis de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de mortalidade hospitalar. A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,752. Este valor qualifica o poder de discriminação do modelo construído como aceitável e, consequentemente, sugere que pode ser utilizado na ordenação dos doentes em grupos de tratamento

As variáveis incluídas no modelo de estratificação de risco que desenvolvemos, encontram-se entre as mais frequentemente reportadas em modelos de risco de mortalidade propostos noutros estudos. Na Tabela IV-2 estão sumariados alguns dos

dados relativos a 10 modelos de estratificação de risco de mortalidade, desenvolvidos, todos eles, a partir de populações de pelo menos 3 mil doentes submetidos a cirurgia coronária isolada. O número de variáveis incluídas em cada um dos modelos variou entre 6 e 30. Para simplificação da tabela, são referidas apenas as 10 variáveis mais frequentes, embora estes modelos envolvam, no seu conjunto, 46 variáveis diferentes. A comparação das variáveis do modelo de estratificação de risco do presente estudo, com as descritas na Tabela IV-2, revela que as incluídas no nosso modelo se encontram entre as mais frequentemente citadas e que estão todas presentes em 8 dos 10 modelos.

Tabela IV-2 Modelos de estratificação de risco para mortalidade em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada.

Modelo de risco	STS [119]	CCF [120]	Mass [122]	Toronto [126]	Israel [142]	Toronto [124]	MNE [143]	NYS [160]	Alabama [125]	Italiano [161]
Ano de publicação	2003	2004	1998	2003	1998	2000	1992	2006	1999	2006
Área abaixo curva ROC	0,72	0,76	0,76	0,80	0,78	0,75	0,74	0,78	0,75	0,80
Nº factores de risco	25	13	12	12	7	6	8	10	11	14
Idade	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Disfunção ventricular	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
Sexo feminino	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Urgência cirúrgica	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Reoperação	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Doença vascular	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓
Disfunção renal	✓	✓	✓		✓	✓			✓	✓
Diabetes mellitus	✓			✓	✓					✓
Classe NYHA	✓	✓	✓	✓					✓	
Nº vasos doentes	✓				✓					

STS= Society of Thoracic Surgeons; CCF= Cleveland Clinic Foundation; Mass= Massachusetts; MNE= Northern New England; NYS= New York State

Por outro lado, o poder discriminatório do modelo que desenvolvemos é comparável aos descritos para os vários modelos citados na Tabela IV-2. Nestes, os valores variaram entre 0,72 e 0,80, e o valor médio da área abaixo da curva ROC foi de 0,768 (IC 95%: 0,751-0,786).

### **Análise do perfil de risco e da mortalidade observada, da esperada e da ajustada ao risco**

Recorrendo a técnicas de modelação estatística para analisar a variação dos factores de risco em função do tempo, estudámos o comportamento das variáveis incluídas no modelo de estratificação do risco ao longo da década em estudo (Tabela III-3). Com a excepção da cirurgia não-electiva, que apresentou uma redução ligeira, todas

apresentaram um aumento significativo durante o período de tempo analisado, o que explica o aumento na mortalidade esperada durante a década (Figura III-1). Estes resultados revelam um incremento significativo do perfil de risco na população durante a década em estudo e estão em concordância com os achados de outras investigações [124,127,162-164].

Utilizando o modelo de estratificação do risco, calculámos a mortalidade esperada e a mortalidade ajustada ao risco. A mortalidade esperada aumentou de 0,6% em 1992 para 1,2% em 2001, o que corresponde a um aumento relativo de 50% ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ) e a mortalidade ajustada ao risco diminuiu de 2,0% em 1992 para 0,8% em 2001 ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ). Estes resultados são consistentes com os achados de outras investigações que, de uma forma geral, observam um crescimento gradual do risco da mortalidade esperada nos doentes submetidos a cirurgia coronária. Por exemplo, a mortalidade esperada aumentou de 6,5% para 9,4% entre 1988 e 1994 na população do *Beth Israel Hospital*, em Newark [165], de 2,1% para 2,9% entre 1995 e 2005 na *Cleveland Clinic Foundation* [166], de 5,3% para 6,5% entre 1997 e 2001 na população da *National Adult Cardiac Surgical Database da Society of Cardiothoracic Surgeons* da Grã Bretanha e Irlanda [62], e de 2,6% para 3,4% entre 1990 e 1999 na *Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database* [127]. Por outro lado, e também de acordo com o observado no nosso estudo (Figura III-1), a mortalidade observada diminuiu durante o mesmo período de tempo nos estudos acima referidos. Os dados da *Society of Thoracic Surgeons* mostram uma redução da mortalidade de 3,9 % para 3,0% [127], os da *Cleveland Clinic Foundation* de 1,9% para 0,6% [166] e os da *Society of Cardiothoracic Surgeons* da Grã Bretanha e Irlanda de 3,4% para 2,5% [62].

A Figura III-3 mostra que embora a razão entre a mortalidade observada e a esperada (O/E) tenha diminuído significativamente durante a década ( $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ), só nos últimos 5 anos (1997-2001) foi inferior a 1. Observações semelhantes foram descritas por outros. O estudo de Ferguson e colaboradores [127] relativos à década 1990-1999 (que incluiu mais de um milhão de doentes) mostrou que a mortalidade esperada só foi mais alta do que a observada nos últimos 5 anos (1995-1999). Esta mesma observação, é relatada na análise dos dados do Estado de New Jersey [167]. Alguns autores têm referido que, pelo menos, parte desta sobre-estimativa da mortalidade esperada, se deve ao facto de que os modelos de risco apresentam perda de ajustamento (sobreevaliação) nos decis de risco mais elevados e que, conseqüentemente, como nos anos mais recentes existem mais doentes nas classes de risco mais elevadas, isso se reflecte numa diminuição da razão O/E [57]. No

---

entanto, outras razões têm sido apontadas para esta relação, aparentemente paradoxal, entre a mortalidade observada e a esperada, aritmeticamente expressada por valores inferiores a 1 na razão O/E. Entre estas, merecem ser revelados especialmente os avanços técnicos nas áreas da anestesia, cirurgia, cardiologia e dos cuidados intensivos, e a implementação de programas de melhoria da qualidade, que passam pela identificação de factores que podem ser objecto de neutralização ou de redução do risco [57,124,168-172].

## **MORBILIDADE PERI-OPERATÓRIA**

### **COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS CEREBRAIS**

Os avanços registados nos planos anestésico, cirúrgico e médico peri-operatório, permitiram reduzir substancialmente a mortalidade precoce, a morbilidade em geral e o tempo de internamento hospitalar na cirurgia coronária. Paradoxalmente, estes resultados têm sido observados simultaneamente com um aumento do risco esperado para estes eventos, particularmente em consequência da idade média mais avançada e de índices de comorbilidade associada mais elevados [127]. Contudo, as complicações neurológicas cerebrais continuam a apresentar níveis preocupantes, especialmente nas idades mais avançadas, e, a menos que se institua medidas efectivas orientadas para a prevenção destas complicações, não é provável que se consiga diminuir a sua incidência. Neste contexto, entre outras, assume particular relevância a identificação dos factores de risco e o desenvolvimento de modelos orientados para a predição do risco.

Em termos gerais, as complicações neurológicas cerebrais podem ser classificadas em 3 grupos: o acidente cerebrovascular, o delirium ou encefalopatia e a disfunção cognitiva. No âmbito deste estudo abordámos os dois primeiros. No acidente cerebrovascular incluímos o acidente vascular cerebral (AVC) e o acidente isquémico transitório (AIT). O AVC, cuja incidência ronda valores de 1% a 3,5% [173-189], está associado a um aumento significativo da mortalidade e da morbilidade peri-operatória e representa, provavelmente, a complicação mais grave, excluindo a morte. Acarreta consequências devastadoras para o doente e sua família, para além de custos muito acrescidos no tratamento, que frequentemente se estende para além do período peri-operatório.

Por outro lado, o delirium após cirurgia coronária ocorre com uma frequência de 3% a 9% [185,186,190] mas, ao contrário do acidente cerebrovascular, pouca atenção tem

sido dirigida para o estudo desta complicação. Esta constatação surpreende-nos porque, para além de ser uma complicação frequente, o delirium tem sido associado a um aumento da mortalidade e/ou morbidade peri-operatória e a um tempo de internamento mais prolongado [175,186,190].

## ACIDENTE CEREBROVASCULAR

### Incidência

Neste estudo, a incidência do acidente cerebrovascular foi de 2,5%. Resultados semelhantes foram publicados noutros estudos que relatam uma incidência para esta complicação que variam entre 1,1% e 3,3% em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada com circulação extracorpórea (Tabela IV-3). De realçar, contudo, que existe alguma variabilidade na definição de acidente cerebrovascular nos diferentes estudos. Assim, se por um lado, e à semelhança do presente estudo, alguns [175,176,179,182,185] incluem na definição deste evento tanto os défices neurológicos transitórios como os permanentes, outros [174,177,178,180,183,184,186,191] adoptam uma definição menos abrangente que não inclui os défices neurológicos transitórios.

Tabela IV-3 Alguns estudos recentes que investigam o acidente cerebrovascular em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada.

<b>Autores</b>	<b>Nº Doentes</b>	<b>ACV (%)</b>	<b>Mortalidade * (%)</b>	<b>Tempo médio de internamento * (dias)</b>
Stamou e col. [173]	16.528	2,7	14,0 / 2,7	11 / 7
Roach e col. [174]	2.108	3,1	21,0 / 2,0	25 / 10
Mickleborough e col.[175]	1.631	1,2	26 / 1,0	-
Borger e col. [176]	6.682	1,5	27,6 / 2,6	29,3 / 9,6
Puskas e col. [177]	10.860	2,2	22,5 / 2,0	20,6 / 7,0
Jonh e col. [179]	19.224	1,4	24,8 / 2,0	27,9 / 9,1
Almassi e col. [178]	3.978	2,9	-	-
McKhann e col. [180]	1.320	3,3	18,6 / 2,9	20,7 / 8,2
D'Ancona e col. [182]	9.916	2,1	18,6 / 2,6	-
Likosky e col. [183]	11.825	1,5	-	-
McKhann e col. [184]	2.711	2,7	22,0 / 1,4	17,5 / 6,6
Janssen e col. [185]	3.834	2,2	-	-
Ascione e col. [186]	4.077	1,1	13,0 / 1,1	
Baker e col. [191]	4.380	1,2	17,6 / 1,7	20,2 / 8,7

\* Com ACV / Sem ACV

### **Impacto na mortalidade e no tempo de internamento**

Quando comparado com o grupo que não teve esta complicação, o grupo de doentes que sofreu acidente cerebrovascular teve uma mortalidade hospitalar 27 vezes superior (16,4% vs. 0,6%;  $p < 0,001$ ) e um incremento de cerca de 3 vezes no tempo médio de internamento (20,3 dias vs. 7,6 dias;  $p < 0,001$ ). Por outro lado, o ACV ocorreu em 43,2% dos doentes com morte hospitalar, e foi a causa primária de morte em 18,2% destes. Estes resultados demonstram, por si só, o enorme impacto negativo desta complicação nos resultados precoces, e estão em consonância com os publicados noutros estudos (Tabela IV-3).

### **Factores de risco e modelo de estratificação de risco**

O modelo de estratificação de risco do acidente cerebrovascular incluiu 6 factores de risco: idade (aumento), sexo feminino, doença vascular cerebral, doença vascular periférica, disfunção ventricular esquerda e cirurgia não-electiva.

O modelo prediz com precisão o risco de ACV ( $\chi^2$  [6 g.l.] = 63,19;  $p < 0,001$ ). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo ( $p = 0,638$ ). Por outro lado, observa-se, também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decís de risco. Estes resultados revelam que o modelo apresenta uma calibração global boa e um comportamento estável desta propriedade relativamente a um espectro de decís de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de acidente cerebrovascular. A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,715. Este valor qualifica o poder de discriminação do modelo construído como aceitável e, consequentemente, sugere que pode ser utilizado na ordenação dos doentes em grupos de tratamento.

Qualquer das variáveis presentes no modelo aumentou significativamente o risco de ACV, sendo as de maior impacto a doença cerebrovascular (OR= 2.85) e a doença vascular periférica (OR= 2.51). Como é mostrado na Figura IV-2, estas duas variáveis, conjuntamente, contribuem em 58% para a previsão risco de ocorrência de ACV de acordo com o modelo de estratificação de risco descrito.

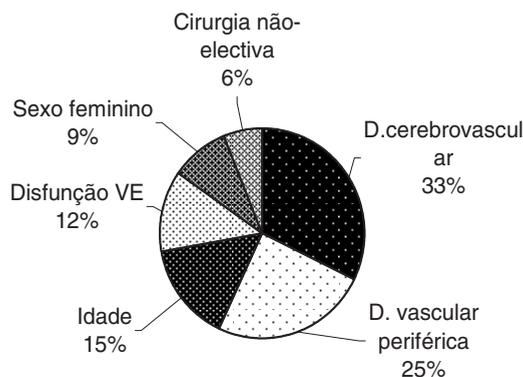


Figura IV-2 Contribuição relativa de cada variável do modelo de estratificação de risco na predição do risco do acidente cerebrovascular.

Com um peso menor, identificou-se a disfunção do VE (OR= 1,97), a cirurgia não-electiva (OR= 1,90) o sexo feminino (OR= 1,78), e ainda a idade, que aumenta o risco num valor de 1,034 por cada ano de incremento.

A grande maioria dos estudos tem, também, isolado a idade como um factor de risco independente para a ocorrência de acidente cerebrovascular, observando um risco crescente com o aumento da faixa etária [174-184,187]. As razões subjacentes ao aumento do risco de lesão cerebral nos doentes mais idosos são, entre outras, uma prevalência mais alta das doenças aterosclerótica da aorta ascendente e cerebrovascular extracraniana e de alterações da vascularização e da auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral. Os resultados deste estudo mostram um aumento na incidência e no risco de acidente cerebrovascular com o avanço na faixa etária (Figura IV-3).

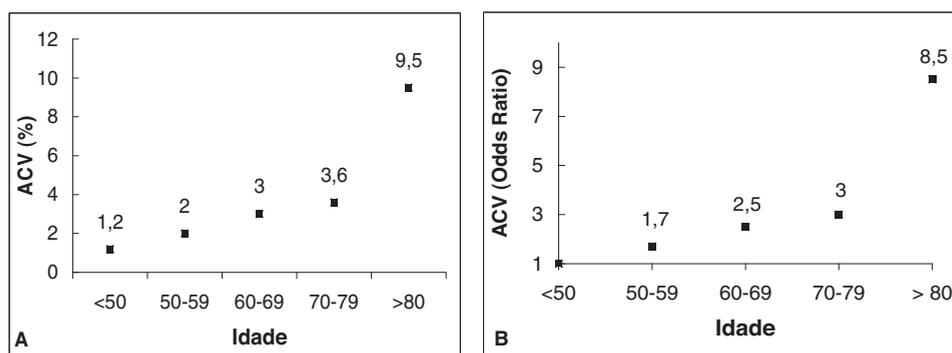


Figura IV-3 Relação da idade com a incidência (A) e com o risco (B) de acidente cerebrovascular.

O grupo de doentes que sofreu ACV era 3,3 anos mais velho (63,8 anos vs. 60,5;  $p < 0,001$ ), por comparação com os que não sofreram esta complicação, e o risco de ACV, de acordo com o modelo de estratificação de risco, aumentou num valor de 1,034 por cada ano de incremento.

Neste estudo, o sexo feminino foi também isolado como um factor de risco para a ocorrência de ACV. Quando comparada com os homens, uma percentagem significativamente mais elevada de mulheres sofreu ACV (4,1% vs. 2,3%;  $p = 0,015$ ), e na análise multivariada o sexo feminino foi identificado como factor de risco independente para o ACV ( $OR = 1,78$ ;  $p = 0,02$ ). Também, Hogue [192,193], Charlesworth [189] e Shroyer [119] e colaboradores identificam por análise multivariada o sexo feminino como factor de risco para a ocorrência de ACV após cirurgia coronária isolada, embora noutros estudos o sexo não tenha sido identificado como tal [174,181,191,194,195].

A doença cerebrovascular e a doença vascular periférica constituíram outros dos factores de risco isolados. A ocorrência de ACV nos doentes com doença cerebrovascular foi de 8,0% e nos doentes com doença vascular periférica de 6,2%, valores significativamente ( $p < 0,001$ ) superiores (cerca de 4 e 3 vezes, respectivamente) aos observados na ausência destes factores de risco. No estudo multivariado, estes factores foram os que apresentaram maior peso na predição do risco de ACV ( $OR_{doença\ cerebrovascular} = 2,85$ ;  $OR_{doença\ vascular\ periférica} = 2,51$ ). Estes resultados estão em consonância com outros estudos que, igualmente, identificam quer a doença cerebrovascular quer a doença vascular periférica como importantes marcadores de risco para a ocorrência de acidente cerebrovascular em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada [174,175,177-187].

À semelhança doutros [174-186], este estudo também identifica a disfunção ventricular esquerda e a cirurgia não-electiva como factores de risco independentes para a ocorrência de acidente cerebrovascular. A presença de cada um destes factores, por si só, aumentou o risco de ocorrência de ACV cerca de 2 vezes ( $OR_{cirurgia\ não-electiva} = 1,90$ ;  $OR_{disfunção\ VE} = 1,97$ ). Muito provavelmente, o tromboembolismo de origem cardíaca foi um mecanismo importante que esteve subjacente à maior incidência de ACV nos doentes com disfunção ventricular esquerda. Este grupo de doentes apresenta uma prevalência elevada de trombos nas cavidades cardíacas esquerdas [196]. A utilização sistemática, nos nossos doentes, de uma cânula para aspiração do ventrículo esquerdo, através da aurícula esquerda, pode, também, ter aumentado a incidência de tromboembolismo. Neste contexto estes doentes devem, possivelmente, realizar

---

estudo ecocardiográfico pré-operatório no sentido de averiguar a presença de trombos intracardíacos esquerdos, o que, pelo menos nos casos diagnosticados, contraindicaria a colocação de cânula no ventrículo esquerdo. Outros factores de risco pré-operatórios para ACV, analisados mas não identificados como tal neste estudo, referidos por outros investigadores, são a hipertensão arterial [173,178,184], a diabetes mellitus [173,176,180,183,184], a angina instável [186], a reoperação [182] e o tabagismo [179].

Os factores de risco para ACV que identificámos neste estudo, e que acima discutimos, resultaram de uma análise que apenas incluiu as variáveis pré-operatórias. Na Publicação nº 10 (*Predictors of cerebrovascular events in patients subjected to isolated coronary surgery. The importance of aortic crossclamping*), incluída no Capítulo VI, analisamos adicionalmente, as variáveis operatórias nesta série de doentes. Relativamente a estas, nomeadamente, o facto de neste estudo existirem doentes em que não houve (n=3.741; 82%) e outros em que houve (n=823; 18%) um ou mais períodos de clampagem total da aorta, permitiu-nos estudar o risco de acidente cerebrovascular associado à clampagem da aorta. Identificámos o número de períodos de clampagem total da aorta como factor de risco independente para o ACV, estando este risco aumentado em cerca de 1,3 vezes (OR=1,31) por cada período de clampagem da aorta. Estes resultados estão em consonância com os apresentados em outros estudos que também observaram uma correlação positiva forte do risco de lesão cerebral com o grau de manipulação da aorta ascendente [197-199]. Por outro lado, estão algo em contraste com os reportados num estudo publicado por Musumeci e colaboradores [200], que relatam uma incidência peri-operatória de acidente cerebrovascular semelhante em doentes operados com técnica de clampagem única da aorta, por comparação com aqueles em que foi utilizada clampagem intermitente da aorta. No entanto, deste estudo foram excluídos os doentes com evidência clínica de doença ateromatosa da aorta ou de doença cerebrovascular.

Os resultados do nosso estudo suportam a noção de que, em termos de protecção neurológica, a técnica de fibrilhação ventricular é superior à da clampagem intermitente da aorta, considerando os métodos não-cardioplégicos. A cirurgia coronária realizada com a técnica de fibrilhação ventricular sem clampagem da aorta, pelo facto de reduzir, potencialmente, os episódios embólicos relacionados com a manipulação da aorta ascendente, pode diminuir a incidência do ACV. O receio de que o aumento do número de clampagens da aorta aumente o risco de lesão neurológica esteve desde há muitos anos presente entre nós e reflectiu-se numa redução significativa do número de períodos de clampagem da aorta por doente ao longo dos

anos, sendo que nos últimos anos desta série mais de 90% dos doentes foram operados sem nenhum período de clampagem (Figura II-13). Este facto, constituiu, muito provavelmente, uma das razões para a diminuição quer do ACV observado como também o da razão entre este e o AVC esperado (O/E) ao longo do período do estudo (Figura III-5 e III-6).

Embora a técnica utilizada nos nossos doentes permita diminuir a manipulação da aorta ascendente, existe sempre, contudo, a canulação da aorta e, quase sempre, a clampagem parcial da aorta para a realização das anastomoses proximais. A influência da manipulação da aorta ascendente, particularmente a clampagem parcial, na incidência do acidente cerebrovascular, foi bem analisada por Calafiore e colaboradores [198]. Estes autores concluem que a circulação extracorpórea (CEC) não constituiu, por si só, um factor de risco para o acidente cerebrovascular, e que o risco de ACV associado ao uso de clampagem parcial da aorta em doentes operados sem CEC foi da mesma magnitude do observado nos doentes em que a cirurgia envolveu a CEC e construção de todas as anastomoses sob clampagem total da aorta.

Embora a maioria dos ACV que ocorrem durante a cirurgia coronária sejam causados por macroembolismo, o microembolismo tem sido também implicado na sua etiologia. Neste contexto, Stump e colaboradores [201] relacionam um aumento da probabilidade de lesão cerebral com o microembolismo cerebral de lípidos associado à reinfusão de sangue drenado do mediastino. Na nossa população, todo o sangue drenado do mediastino foi reinfundido durante as primeiras 6 horas do período pós-operatório, podendo este facto ter contribuído para um aumento da incidência de lesão neurológica cerebral.

## **DELIRIUM**

### **Incidência**

Numa extensa revisão, que envolveu 16 estudos prospectivos, Mast e Roest [187] relatam uma incidência do delirium após cirurgia cardíaca que variou entre 3% e 47%, sendo interessante verificar que as publicações mais recentes apresentavam as incidências mais baixas. Em publicações recentes que avaliam a incidência de delirium em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada, Janssen, Roach, Mckhann e Brucerius e seus colaboradores [174,184,185,190] encontraram incidências de 1,4%, 3,0%, 6,9% e 7,9%, respectivamente. No nosso estudo, a incidência de delirium foi de 3,2%. Mas, ao contrário do observado relativamente à incidência de ACV, em que se

---

verificou uma diminuição progressiva, a ocorrência de delirium teve um comportamento diferente, mantendo uma incidência relativamente constante durante o período de tempo em estudo (Figura III-8).

### **Impacto na mortalidade e no tempo de internamento**

Neste estudo, a ocorrência de delirium não esteve associada a um aumento significativo da mortalidade. Por outro lado, os doentes com esta complicação tiveram um prolongamento significativo do tempo médio de internamento hospitalar quando comparados com o grupo dos doentes que não experimentaram esta complicação ( $9,1 \pm 5,2$  dias vs  $7,9 \pm 6,5$  dias;  $p=0,032$ ). Também Roach e Mckhann [174,184] observaram um prolongamento significativo do tempo de internamento associado a esta complicação, tendo, contudo, e ao contrário da experiência aqui relatada, observado também um aumento significativo da mortalidade.

### **Factores de risco e modelo de estratificação de risco**

Embora seja uma complicação relativamente frequente, o delirium após cirurgia cardíaca permanece ainda uma entidade relativamente desconhecida no que diz respeito às causas e aos factores de risco [190].

Neste estudo, em que apenas foram analisadas as variáveis pré-operatórias, identificámos 7 factores de risco – idade, doença cerebrovascular, EAM recente, doença vascular periférica, hipertensão arterial, história de tabagismo recente e a doença de 3 vasos.

Relativamente à idade, quando comparados com o grupo sem esta complicação, os doentes com delirium eram, em média, 5,1 anos mais velhos ( $65,6 \pm 7,6$  anos vs.  $60,5 \pm 9,2$  anos;  $p<0.001$ ). Na análise multivariada, a idade foi um factor de risco de grande impacto, uma vez que o risco aumenta num factor de 1,07 por cada ano de incremento. Adicionalmente, a contribuição relativa da idade na estimativa do risco de delirium previsto pelo modelo é de 51% (Figura III-9). A história de doença cerebrovascular (OR=2,1), a doença vascular periférica (OR=2,0) e a hipertensão arterial (OR=1,7) foram, também, identificados neste estudo como preditores independentes do delirium. Estes resultados estão de acordo com os relatados noutros estudos, que também identificam estas variáveis como factores de risco independentes do delirium pós-operatório [174,184,187,190]. Na nossa série, foram adicionalmente identificados como preditores independentes do delirium a história de EAM recente (OR=2,3), a história de tabagismo recente (OR=1,8) e a doença de 3 vasos (OR=1,6).

---

Os factores acima referidos foram incluídos no modelo de estratificação do risco de delirium (Tabela III-6). O modelo prediz com precisão o risco de delirium ( $\chi^2$  [7 g.l.] = 92,31,  $p < 0.001$ ). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo ( $p = 0,550$ ). Por outro lado, observou-se, também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco (Figura III-10). Estes resultados revelam que o modelo apresenta uma calibração global boa e um comportamento estável desta propriedade relativamente a um espectro de decis de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de delirium. A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,713 (Tabela III-7). Este valor qualifica o poder de discriminação do modelo construído como aceitável e, consequentemente, sugere que pode ser utilizado na ordenação dos doentes em grupos de tratamento.

## COMPLICAÇÕES DO ESTERNO

As complicações do esterno, incluindo a deiscência e/ou a infecção (mediastinite) constituem complicações que ocorrem numa frequência geralmente relatada de 0,4% a 5% após cirurgia coronária [202]. Ambas as complicações estão associadas a um aumento significativo da morbilidade [203-205] e da mortalidade, podendo esta atingir os 50% na mediastinite [202,203]. Simultaneamente, acarretam um tempo de internamento hospitalar aumentado e custos mais elevados, e frequentemente condicionam negativamente a qualidade de vida por um período de tempo prolongado. Estas complicações têm etiologia multifactorial, intervindo na sua ocorrência uma miríade de factores relacionados com o doente, com a intervenção e com o período pós-operatório [36, 206-225].

### Incidência

Neste estudo, a definição de complicações do esterno incluiu os casos em que se procedeu a reoperação com o objectivo de tratar situações que envolviam a deiscência do esterno e/ou a suspeita ou confirmação de mediastinite, durante os primeiros 30 dias após a cirurgia. Embora seja de assumir que a indicação para reoperação por deiscência e/ou mediastinite possa ter uma variação interpessoal e/ou institucional, a definição que utilizámos, incluindo apenas os casos em que se procedeu a reoperação, fornece um resultado de avaliação fácil e reproduzível.

Foram reoperados por complicações do esterno 91 doentes (2,0%), o que está de acordo com outros estudos que relatam incidências entre 0,4 e 5% [226,230]. Noyez e colaboradores, utilizando a mesma definição e tendo, igualmente, como população em estudo doentes submetidos a cirurgia coronária isolada, observaram uma incidência de 2,6% [230]. No que diz respeito aos casos de mediastinite, a incidência desta complicação é habitualmente relatada entre 1% e 4% [205,231-233], tendo o nosso estudo observado 1,2% (56 doentes), valor que se enquadra dentro dos habitualmente publicados. Por outro lado, a incidência de deiscência asséptica do esterno é frequentemente relatada como sendo mais alta relativamente aos casos de mediastinite [234]. Neste estudo, contudo, a incidência desta complicação foi de 0,8% (35 doentes), menos frequente que os casos de mediastinite (1,2%).

#### **Factores de risco e modelo de estratificação de risco da mediastinite**

O modelo de estratificação de risco de mediastinite incluiu 4 factores de risco - superfície corporal, tabagismo recente, diabetes e cardiomegalia.

O modelo prediz com precisão o risco de mediastinite ( $\chi^2$  [4 g.l.] = 24,95;  $p < 0.001$ ). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo ( $p = 0,904$ ). Por outro lado, observa-se, também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco. Estes resultados revelam que o modelo apresenta uma calibração global boa e um comportamento estável desta propriedade relativamente a um espectro de decis de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de mediastinite. A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,70. Este valor qualifica o poder de discriminação do modelo construído como aceitável e, consequentemente, sugere que pode ser utilizado na ordenação dos doentes em grupos de tratamento (Publicação nº13- *Postoperative Major Morbidity Risk Prediction in Coronary Surgery; Table 2B, Table 3, Figure 1B*).

A superfície corporal revelou-se um factor de risco de grande impacto, uma vez que o risco aumenta num factor de 1,029 por cada 0,01 m<sup>2</sup> de incremento. Adicionalmente, a contribuição relativa desta variável na estimativa do risco de mediastinite previsto pelo modelo é de 46%.

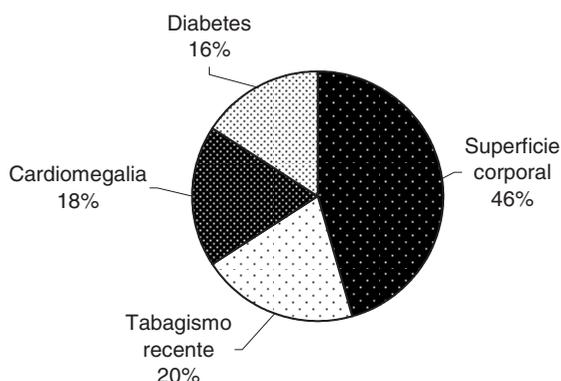


Figura IV-4 Contribuição relativa de cada variável do modelo de estratificação de risco na predição do risco de mediastinite.

A discussão deste resultado, por comparação com outros estudos, torna-se difícil uma vez que esta variável não é, regra geral, analisada. De facto, tanto quanto é do nosso conhecimento, a superfície corporal foi analisada e identificada como factor de risco apenas num estudo publicado por Shroyer e colaboradores [119].

A história de tabagismo recente aumentou significativamente o risco de mediastinite ( $OR=2,3$ ;  $p=0,012$ ). Embora a história de tabagismo seja frequentemente investigada neste contexto, são poucos os estudos que analisam o caso especial da história tabágica recente. Entre estes, encontram-se os estudos publicados por Nagachinta e colaboradores, Abboud e colaboradores e Shroyer e colaboradores [235,236,119] que, à semelhança do nosso estudo, reportam um aumento significativo do risco de mediastinite nos fumadores recentes. O tabagismo, e em particular o recente, compromete o sistema imunitário e o respiratório (maior probabilidade de infecção pulmonar e de contaminação da ferida operatória pela flora da nasofaringe), diminui o grau de perfusão sanguínea na pele e tecidos subcutâneos e retarda o processo de cicatrização das feridas, podendo, por estes factos, aumentar o risco de complicações do esterno [237,238].

A diabetes mellitus e a cardiomegalia constituíram outros factores de risco para mediastinite identificados neste estudo. A presença de qualquer destes factores aumentou o risco de mediastinite em cerca de 2 vezes [( $OR_{diabetes}=1,8$ ;  $p=0,037$ ), ( $OR_{cardiomegalia}=2,1$ ;  $p=0,022$ )]. Outros estudos têm, igualmente, isolado a diabetes como factor de risco para mediastinite [119,205,218,239-242], enquanto outros não demonstraram uma associação significativa [227,228,230,243]. Por outro lado, tanto

quanto é do nosso conhecimento, nenhum outro estudo identificou, ou excluiu, a cardiomegália como factor de risco para esta complicação, o que inviabiliza uma análise comparativa. A cardiomegália, num contexto de doentes submetidos a cirurgia coronária isolada está, regra geral, associada a situações de insuficiência cardíaca crónica, sendo nestes casos mais frequente encontrar graus mais graves de classe funcional da NYHA e de disfunção ventricular esquerda. Ora, estas situações têm sido identificadas em alguns estudos [244-247] como factores de risco para complicações do esterno, nomeadamente a mediastinite.

### **Impacto na mortalidade e no tempo de internamento hospitalar**

A mortalidade hospitalar do grupo de 91 doentes com complicações do esterno, no seu todo, não foi significativamente diferente da dos doentes que não tiveram esta complicação (2,2% vs. 0,9%;  $p=0,20$ ), ainda que a falta de significado estatístico se possa dever ao número relativamente pequeno de ocorrências. Estes resultados estão de acordo com outros estudos que, também, não encontraram aumento significativo da mortalidade. Nomeadamente, Stahle e colaboradores e Noyez e colaboradores [210,230], utilizando a mesma definição e uma população igualmente submetida a cirurgia coronária isolada, não mostraram diferença significativa da mortalidade em doentes com e sem complicações do esterno. Por outro lado, outros [226-229] têm associado as complicações do esterno a um aumento significativo da mortalidade peri-operatória.

Já o grupo de doentes com mediastinite apresentou uma mortalidade hospitalar cerca de 4 vezes superior à observada nos doentes sem esta complicação (3,6% vs. 0,9%;  $p=0,10$ ), facto que, embora sem significado estatístico, é clinicamente relevante. Quando comparada com outros estudos, a mortalidade hospitalar que observámos encontra-se entre os valores mais baixos habitualmente reportados. Ridderstolpe e colaboradores [244] analisando uma população de 2.108 doentes encontraram uma incidência de 3,7% de mediastinite a que se associou uma mortalidade peri-operatória de 1%. Braxton e colaboradores [248], analisando uma população de 15.406 doentes, relatam uma incidência de 1,2% de mediastinite com uma mortalidade peri-operatória de 7 %. Finalmente, numa população de 4.228 doentes, Lu e colaboradores [249] encontraram uma incidência de mediastinite de 0,7% com uma mortalidade peri-operatória de 25%.

O grupo de doentes com deiscência asséptica do esterno não apresentou mortalidade. Estes casos têm habitualmente um bom prognóstico, sendo pequeno o risco de mortalidade peri-operatória [234]. Portanto, o impacto significativo na mortalidade das

---

complicações do esterno deve-se exclusivamente à associação com a infecção do mediastino.

Por outro lado, observou-se um aumento significativo no tempo médio de internamento nos doentes desenvolveram complicações do esterno. O grupo de doentes que apresentou complicações do esterno, quando comparado com aqueles sem esta complicação, teve um aumento significativo no tempo médio de internamento ( $26,5 \pm 15,3$  dias vs.  $7,6 \pm 5,5$  dias;  $p < 0,001$ ). Este aumento foi mais acentuado nos doentes com mediastinite (24 dias), cujo tempo médio de internamento foi de  $31,8 \pm 16,2$  dias, e menor (10 dias) no grupo com deiscência asséptica do esterno ( $17,9 \pm 8,7$  dias). Portanto, e ao contrário do que aconteceu com a mortalidade associada, a simples deiscência do esterno teve um impacto significativo no tempo de internamento. Estes resultados estão de acordo com outros estudos [209,249- 252].

## **INSUFICIÊNCIA RENAL**

### **Incidência de insuficiência renal pós-operatória (IRP) e impacto desta complicação na mortalidade hospitalar e no tempo de internamento hospitalar.**

A IRP ocorreu em 139 (5,6%) dos 2.470 doentes que fazem parte deste estudo específico. Destes, 22 (15,8%; 0,9% da população total) necessitaram de diálise (hemodiálise e/ou hemodiafiltração veno-venosa contínua). Na literatura publicada, a incidência desta complicação apresenta uma variação ampla, entre 1% e 30%, dependendo da população estudada e, em particular, do espectro muito diverso da definição utilizada [253-256].

A mortalidade no nosso grupo de doentes com IRP foi de 9,4%, valor significativamente superior ( $p < 0,001$ ) ao observado no grupo que não teve esta complicação (0,1%). Por outro lado, a mortalidade no grupo de doentes com IRP que necessitaram de diálise foi cerca de seis vezes mais elevada que a observada no grupo sem diálise (27,3% vs. 6,0%;  $p = 0,002$ ). O tempo médio de internamento hospitalar no grupo de doentes com IRP foi significativamente superior ao do grupo que não teve esta complicação ( $10,9 \pm 8,8$  vs.  $7,6 \pm 4,6$ ;  $p < 0,001$ ). Estes resultados estão de acordo com os reportados por outros estudos que, também, observam que a insuficiência renal aguda pós-operatória em doentes submetidos a cirurgia coronária está associada a um aumento significativo da mortalidade e do tempo de internamento hospitalar [121,253,254,257].

**Capacidade discriminativa de três métodos de avaliação pré-operatória da função renal (creatininemia, Clcr e TFGe) na predição do risco de IRP.**

No âmbito das estratégias para reduzir a incidência da IRP, a identificação dos factores de risco e a utilização de modelos de estratificação do risco assume-se particularmente importante, tendo em conta a reduzida eficácia demonstrada por múltiplos planos terapêuticos na profilaxia e/ou tratamento desta complicação [258-260]. Vários estudos publicados referem-se a modelos de predição pré-operatória do risco de IRP, que resultam, sobretudo, de análises em populações heterogêneas [257, 261-263], sendo poucos os que limitam a investigação a doentes submetidos a cirurgia coronária isolada [119,254]. Contudo, em todos estes estudos, a disfunção renal pré-operatória foi identificada como o principal factor de risco para a IRP. Adicionalmente, os doentes com disfunção renal pré-operatória, constituem também um grupo com um risco aumentado para a mortalidade e outros eventos mórbidos significativos [119], quer em doentes em diálise [264-267], quer noutros com um grau ligeiro ou moderado de disfunção renal [254,268-271].

A avaliação da função renal assume, assim, uma relevância especial no estudo pré-operatório. Neste contexto, a habitual utilização do valor sérico da creatinina tem sido recentemente questionada, em favor de outros métodos de determinação da taxa de filtração glomerular (TFG), porque mais sensíveis [272]. Os estudos realizados que comparam os diferentes métodos de avaliação da função renal quanto à sua eficiência na predição do risco de IRP revelam, contudo, alguma discrepância nos resultados [255,257,263,273].

Assim, pareceu-nos oportuno analisar a capacidade discriminativa de três métodos de avaliação pré-operatória da função renal (creatininemia, Clcr e TFGe) na predição do risco de IRP na nossa população. Os resultados deste estudo mostram que qualquer um dos métodos de avaliação da função renal apresenta, por si só, um poder discriminatório aceitável na predição do risco de IRP, ainda que a TFGe fosse o que apresentou um valor mais elevado da área abaixo da curva ROC. Contudo, não se observaram diferenças significativas na análise comparativa das áreas entre si. Portanto, qualquer um dos métodos de avaliação pré-operatória analisados prediz com uma eficiência semelhante o risco de IRP nos nossos doentes (Figura III-14 e Tabela III-11).

**Função renal pré-operatória**

Nos 2.470 doentes em estudo, 86,6% apresentavam valores normais de creatininemia e 13,4% tinham insuficiência renal pré-operatória, de acordo com a definição usada.

---

Por outro lado, a avaliação da função renal pelos métodos de Clcr e TFGe, revelou que a maioria dos doentes, quer na população total (Clcr 61,6%; TFGe 68,1%) quer no grupo com creatininémia normal (Clcr 63,2%; TFGe 55,7%), apresentava algum grau de disfunção renal pré-operatória (Tabela III-10).

À semelhança de outros estudos [274,275], estes resultados demonstram que a utilização da creatininémia como método de avaliação da função renal subestima graus ligeiros e moderados de disfunção renal, inclusivamente nos casos em que o valor de creatininémia é normal.

#### **Factores de risco e modelo de estratificação de risco de IRP**

O modelo de estratificação de risco de IRP incluiu 2 factores de risco - idade e creatininémia. O modelo prediz com precisão o risco de IRP ( $\chi^2$  [2 g.l.] = 146,02;  $p < 0.001$ ). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo ( $p = 0,165$ ). Por outro lado, observou-se, também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco. Estes resultados revelam que o modelo apresenta uma calibração global boa e um comportamento estável desta propriedade relativamente a um espectro de decis de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de IRP. A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,778. Este valor qualifica o poder de discriminação do modelo construído como aceitável e, consequentemente, sugere que pode ser utilizado na ordenação dos doentes em grupos de tratamento (Publicação nº13- *Postoperative Major Morbidity Risk Prediction in Coronary Surgery; Table 2C, Table 3, Figure 1C*).

A creatininémia foi o factor de risco de maior impacto, uma vez que o risco aumenta num factor de 11,9 por cada 0,1 mg/dl de incremento. A idade foi também identificada como factor de risco (OR=1,02 por cada ano de incremento;  $p = 0,05$ )

Cerca de 16,3% ( $R^2$  Nagelkerke = 0,163) da variação encontrada na IRP é explicada pelo modelo, sendo que a variável creatininémia contribui em 97% ( $R^2$  Nagelkerke = 0,159) na previsão risco de ocorrência de IRP, de acordo com o modelo de estratificação de risco descrito.

## TEMPO DE INTERNAMENTO PROLONGADO

À semelhança da mortalidade e da morbidade, também o tempo de internamento prolongado tem sido objecto de análise por vários autores que estudam os resultados e o risco de complicações peri-operatórias em doentes submetidos a cirurgia coronária. Muitos autores consideram o tempo de internamento prolongado, hospitalar e/ou nos cuidados intensivos, como um evento correlacionado com as complicações [62,276-280]. Os doentes que têm um tempo de internamento prolongado apresentam, por um lado, resultados desfavoráveis e, por outro, um consumo elevado e desproporcional dos recursos. Vários estudos demonstraram uma boa correlação entre modelos de risco de mortalidade [277,280-282] e a duração do tempo de internamento hospitalar e/ou nos cuidados intensivos. Contudo, outros autores constataram uma correlação pobre ou má e desenvolveram modelos originais de predição de risco de tempo de internamento prolongado [278, 283-291]. Com efeito, é difícil verificar se o tempo de internamento prolongado é apenas função da mortalidade e da morbidade, ou se pode estar relacionado com outros factores.

A identificação dos factores de risco e a criação de modelos de predição do risco de um tempo de internamento prolongado, assumem, conseqüentemente, uma relevância especial de apoio quer no âmbito da decisão terapêutica (custo / benefício) quer nos aspectos relacionados com a gestão e administração. A presença de factores de risco para um tempo de internamento prolongado não constitui, obviamente, um argumento *tout court* contra a intervenção; está bem estabelecido desde há muitos anos, e mais recentemente confirmado [292], que, por exemplo, os doentes com disfunção ventricular esquerda tratados cirurgicamente apresentam uma sobrevivência a longo prazo significativamente maior do que os tratados medicamente. Contudo, este resultado será menos provável, ou mesmo improvável, quando o aumento do risco está relacionado com a presença de factores de comorbilidade não-cardíaca, como a neurológica, a renal ou a pulmonar.

### **Tempo de internamento hospitalar e incidência da complicação TIP**

O tempo de internamento hospitalar dos 4.567 doentes em estudo apresentou uma mediana de 7 dias e uma média de  $8,0 \pm 6,4$  dias. A média de dias de internamento diminuiu gradualmente ao longo da década; comparando o ano de 1992 com 2001, observou-se uma diminuição de 3,8 dias na média, o que correspondeu a uma redução relativa de 48% ( $p < 0,001$ ) (Figura III-14). Resultados semelhantes foram observados pela *Society of Thoracic Surgeons* que, relativamente à década 1991-

2000, mostram uma redução na média do tempo de internamento hospitalar de 6,8 dias em 1991 para 4,9 dias em 2000 [293]. Por contraste, no Reino Unido, a *Society of Cardiothoracic Surgeons National Database* publicou no seu relatório de 1999-2000 um aumento no tempo médio de internamento no período 1991-1999 (7,6 em 1991 e 8,5 dias em 1999) [294]. A esta discrepância observada nos Estados Unidos e no Reino Unido, não estão subjacentes diferenças no perfil de risco, mas, provavelmente, diferentes políticas de financiamento das unidades de cirurgia cardíaca. De facto, e ao contrário do sistema de saúde Inglês, no sistema Americano o financiamento está directamente relacionado com o número de operações, o que representa um claro incentivo para o aumento das intervenções com uma consequente diminuição do tempo de internamento. Por outro lado, é uso de muitas instituições dar alta aos doentes para instituições de *after-care*. A este respeito, é importante notar que, regra geral, os nossos doentes tiveram alta para o domicílio.

Neste estudo, 398 doentes (8,7%) tiveram um tempo de internamento hospitalar prolongado. Outros estudos têm publicado uma incidência entre 5 a 37% para esta complicação, devendo-se esta variação ampla, entre outros aspectos, ao facto de a definição deste evento não ser uniforme nos vários estudos (Tabela IV-4). Contudo, os nossos resultados mostram uma incidência inferior para esta complicação quando comparada com a reportada por outros estudos que utilizam uma definição semelhante (> 10 dias) [62,286,295].

Tabela IV-4 Tempo de internamento prolongado. Definição e incidência em vários estudos.

<b>Autores</b>	<b>Definição de TIP (dias)</b>	<b>% de doentes</b>
Pintor PP e col. [295]	> 10	20
Lazar HL e col. [278]	> 7	37
Keogh BE e Kinsman R [62]	> 10	22
Weintraub WS e col. [286]	>10	15,2
Kurki TOS e col. [290]	> 12	23
Lahey SJ e col. [280]	> 13	10
Peterson ED e col. [296]	>14	5

### **Relação entre as complicações pós-operatórias e o tempo de internamento prolongado**

Este estudo mostrou que dos 398 doentes com TIP, 31,8% faleceram, mais de metade dos quais (54,3%) teve pelo menos uma complicação pós-operatória *major* e que 81,7% sofreram, pelo menos, uma complicação *major* ou *minor* (Tabela III-13). Esta variável apresenta-se, por este motivo, como um indicador composto agregador de

complicações pós-operatórias, que adiciona informação complementar à obtida através da análise de outras (mortalidade e morbidade). Embora não específica, esta variável é objectiva e fácil de medir.

### **Factores de risco e modelo de estratificação de risco**

O modelo de estratificação de risco de TIP incluiu 6 factores - idade, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, angina grave, doença pulmonar obstrutiva crónica e a disfunção VE (Tabela III-15).

O modelo prediz com precisão o risco de TIP ( $\chi^2$  [6 g.l.] = 55,67;  $p < 0.001$ ). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo ( $p = 0,200$ ). Por outro lado, observa-se, também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco (Figura III-18). Estes resultados revelam que o modelo apresenta uma calibração global boa e um comportamento estável desta propriedade relativamente a um espectro de decis de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de TIP.

A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,705 (Tabela III-16). Este valor qualifica o poder de discriminação do modelo construído como aceitável e, consequentemente, sugere que pode ser utilizado na ordenação dos doentes em grupos de tratamento.

Qualquer das variáveis presentes no modelo aumentou significativamente o risco de TIP, sendo os de maior impacto a DPOC (OR = 1,86) e a doença cerebrovascular (OR = 1,66) que, conjuntamente, contribuem em 30% para a previsão de risco de ocorrência de TIP, de acordo com o modelo de estratificação de risco descrito (Figura III-17). Com um peso menor, identificaram-se a angina grave (OR = 1,55), a doença vascular periférica (OR = 1,40) a disfunção VE (OR = 1,49) e, ainda, a idade, que aumenta o risco num valor de 1,021 por cada ano de incremento. Também noutros estudos estas variáveis têm sido identificadas como factores de risco pré-operatórios para um tempo de internamento prolongado [280,286,296-298]. Por outro lado, não identificámos neste estudo outras variáveis, como o sexo e o grau de prioridade cirúrgica, que foram isoladas nos estudos acima citados.



## **CAPÍTULO V**

### **ANÁLISE DE GRUPOS DE RISCO**



A mortalidade e a morbilidade peri-operatória da cirurgia de revascularização do miocárdio resulta, para além dos factores técnicos da cirurgia propriamente dita e das circunstâncias que a rodeiam, de um conjunto de factores de risco pré-operatórios que, entre outros, incluem, a idade (aumento), a diabetes mellitus, a presença de doença arterial ateromatosa sistémica, especialmente da doença carotídea, e a disfunção ventricular esquerda, acompanhada ou não de aneurisma ventricular esquerdo, este requerendo cirurgia específica. A análise destes grupos de risco, incluída também na análise da população detalhada nos capítulos 2 e 3, foi objecto de publicações específicas que são parte integrante deste capítulo, de que antecipamos um breve resumo.

### O DOENTE IDOSO

Durante as últimas duas décadas, a cirurgia de revascularização miocárdica tem vindo a dirigir-se a uma população de doentes com idade progressivamente mais avançada. Na nossa população, a percentagem de doentes com mais de 70 anos aumentou de 10,5% em 1992 para 20,4% em 2001. Embora com mortalidade e morbilidade algo aumentadas, a cirurgia de revascularização do doente idoso tem sido considerada um procedimento seguro e compensador pela maioria dos estudos publicados. No intuito de esclarecer as características clínicas e os resultados obtidos e respectiva correlação neste importante subgrupo de doentes, elaborámos um estudo em que analisámos a nossa experiência de cirurgia de revascularização do miocárdio em doentes com mais de 70 anos (Publicação nº 3: *Coronary surgery after 70 years of age*. Pedro E Antunes, Carlos G Franco, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes. *Rev Port Cardiol*. 2001; 20:171-6).

Dos 158 doentes incluídos neste estudo, 85% eram do sexo masculino, 58% tinham EAM prévio, 17,7% doença doença cerebrovascular e/ou vascular periférica, 50% angina grave (CCS III/IV), 66,6% doença de 3 vasos, 16,9% disfunção moderada/severa do VE, 6,3% estavam com balão intra-aórtico e em 22,8% a cirurgia foi realizada com carácter urgente/emergente. A mortalidade peri-operatória foi de 4,4%. A morbilidade peri-operatória global foi de 50,6%. Durante o período de follow-up 3 doentes morreram de causa não-cardíaca e a grande maioria estava em classe I da CCS.

Neste estudo concluímos que esta cirurgia pode ser realizada com bons resultados neste grupo etário, particularmente nos doentes operados electivamente, em que a mortalidade e a morbilidade foram apenas ligeiramente mais elevadas que as

verificadas nos doentes mais jovens. Contudo, embora não constitua um subgrupo com um risco proibitivo, a cirurgia realizada com um carácter urgente/emergente no doente idoso aumenta significativamente o risco de mortalidade peri-operatória.

## DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus é habitualmente considerada como um factor que afecta negativamente os resultados precoces e a sobrevivência a longo prazo nos doentes submetidos a cirurgia coronária [299-301]. Esta perturbação metabólica é geralmente isolada como um factor de risco presente em cerca de 25% dos doentes submetidos a cirurgia coronária, e tem-se observando um aumento crescente da sua prevalência ao longo dos anos [299,301-303]. Por outro lado, e cada vez mais, existe um consenso de que a cirurgia coronária é o método de revascularização de eleição neste grupo de doentes. Ao longo dos últimos anos vários estudos têm reportado a superioridade da cirurgia coronária sobre a angioplastia percutânea, como método de revascularização de neste grupo de doentes [304-307]. Contudo, a influência da diabetes *per se* na mortalidade e morbidade precoce nos doentes submetidos a cirurgia coronária tem constituído objecto de controvérsia. Se alguns estudos reportam uma influência negativa significativa da diabetes nos resultados precoces [300,303], outros não o demonstram [299,301,308]. Foi neste contexto que realizámos um estudo que teve como objectivo analisar a influência da diabetes mellitus na mortalidade e morbidade precoce nos nossos doentes submetidos a cirurgia coronária. (Publicação nº 8: *Coronary surgery in patients with diabetes mellitus: a risk- adjusted study on early postoperative outcome. Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes. Eur J Cardiothorac Surg 2008 ; 34: 370 - 375*).

A população em estudo inclui os 4.567 doentes submetidos a cirurgia coronária isolada durante um período de 10 anos (1992-2001). Destes, 1 030 (22,6%) eram diabéticos, observando-se um aumento significativo da sua prevalência durante a década em estudo (aumentou de 19,1% em 1992 para 27% em 2001;  $p_{\text{tendência temporal}} < 0,001$ ). Quando comparada com a população não diabética, os doentes com diabetes era mais velhos, tinham um índice de massa corporal maior e uma prevalência significativamente maior de doentes do sexo feminino, doença vascular periférica, doença vascular cerebral, insuficiência renal, angina classe III/IV, disfunção ventricular esquerda, cardiomegália e doença de três vasos. A mortalidade hospitalar global foi 1,0% nos diabéticos e 0,9% nos não diabéticos ( $p=0,74$ ). O estudo multivariado das várias complicações pós-operatórias analisadas (acidente cerebrovascular, mediastinite, insuficiência renal aguda, reoperação por hemorragia,

enfarte do miocárdio, suporte inotrópico, assistência cardíaca mecânica, disritmias e tempo de internamento prolongado) apenas identificou a diabetes como um factor de risco independente para a mediastinite (OR=1,80; IC 95% 1,01- 3,22; p=0,049).

Neste estudo concluímos que apesar de apresentarem um perfil de risco mais elevado, os doentes diabéticos podem ser revascularizados cirurgicamente com uma incidência baixa de mortalidade e morbidade precoce, comparável à observada no grupo de doentes não diabéticos. Portanto, a hipótese de que a diabetes mellitus constitui um factor de risco com um impacto negativo significativo nos resultados precoces após cirurgia coronária não é suportada por este estudo.

### DOENÇA ARTERIAL CAROTÍDEA

A abordagem terapêutica dos doentes com indicação para cirurgia coronária e que têm doença arterial carotídea severa concomitante constitui objecto de controvérsia. As opções terapêuticas são várias e incluem o tratamento simultâneo (no mesmo acto anestésico) ou estadiado de ambas as patologias, podendo neste último caso, o tratamento da lesão carotídea ser realizado antes (*staged approach*) ou após (*reversed staged approach*) a cirurgia coronária. Cada uma destas opções terapêuticas comporta vantagens e desvantagens, que devem ser objecto de análise. Desde 1992, que optámos pelo *staged approach* para o tratamento deste grupo de doentes. Neste contexto, realizámos um estudo para analisar os resultados precoces globais desta abordagem terapêutica (Publicação nº 4: *Staged carotid and coronary operations for concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. Pedro E Antunes, Gabriel Anacleto, J Ferrão de Oliveira, Luís Eugénio, Manuel J Antunes. Eur J Cardiothorac Surg 2002: 21; 181-186.*).

No período compreendido entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 1999, 77 (2,1%) dos 3.633 doentes submetidos a cirurgia coronária isolada, realizaram cirurgia carotídea e, subsequentemente, cirurgia coronária (*staged approach*). A idade média neste grupo de doentes era de 65,2 anos, 86 % eram do sexo masculino e 85% tinham doença de 3 vasos. A doença carotídea era unilateral em 92 % dos doentes e a maioria (74%) era neurologicamente assintomática. Neste grupo de doentes foram realizadas 83 cirurgias de endarterectomia carotídea. O intervalo que decorreu entre cirurgia carotídea e a coronária foi, em média, de 32,4 dias. Durante este intervalo de tempo não houve casos de morte e as incidências de acidente vascular cerebral e a de enfarte do miocárdio foram de 2,4% e 3,6%, respectivamente. Na cirurgia coronária foram realizadas uma média de 2,9 anastomoses/doente e a incidência peri-operatória

de mortalidade, de acidente vascular cerebral e de enfarte do miocárdio foi de 1,3%, 3,9% e 2,6%, respectivamente. Consequentemente, a incidência global (cumulativa) de cada um destes eventos foi a seguinte: mortalidade - 1,3%, acidente vascular cerebral – 6,3%, enfarte do miocárdio – 6,3%.

Concluimos que a mortalidade e morbidade peri-operatória global dos doentes submetidos a cirurgia carotídea e coronária estadiada (*staged approach*) foram baixas, semelhantes às dos doentes não complicados por doença carotídea, pelo que esta opção terapêutica constitui um método alternativo de tratamento válido para os doentes com doença coronária com indicação cirúrgica e com doença carotídea severa associada.

### **DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA**

A disfunção ventricular esquerda é geralmente considerada um factor de risco importante de mortalidade precoce e tardia em doentes submetidos a cirurgia coronária. O risco de mortalidade e morbidade peri-operatórias está significativamente aumentado nos doentes com disfunção VE severa quando comparados com os doentes com função VE normal [309-311]. Contudo, os benefícios (alívio de sintomas, tolerância ao exercício, sobrevivência a longo prazo) da revascularização do miocárdio neste subgrupo de doentes são claramente superiores aos do tratamento médico [312,313].

No entanto, ao longo dos últimos anos tem-se observado uma melhoria destes resultados, possivelmente como consequência dos avanços dos cuidados peri-operatórios e da técnica cirúrgica [314,315]. Em relação a este último aspecto, uma protecção adequada do miocárdio assume um relevo especial. Contudo, ainda subsiste alguma controvérsia sobre qual a técnica que permite uma melhor protecção do miocárdio. Embora a maior parte dos cirurgiões utilizem actualmente a cardioplegia como método de protecção do na cirurgia de revascularização do miocárdio, alguns, entre os quais nos encontramos, realizam esta cirurgia sem cardioplegia.

Se não existem dúvidas sobre a adequada protecção do miocárdio associada à utilização dos métodos cardioplégicos, os métodos não-cardioplégicos utilizados em cirurgia coronária não resultam numa protecção inferior do miocárdio. Isto mesmo foi demonstrado pela nossa experiência institucional, num estudo prévio publicado, em que ficou demonstrada a sua superioridade em relação aos métodos cardioplégicos anteriormente utilizados [316].

Com o objectivo analisar os resultados precoces e a sobrevivência a longo prazo nos doentes com disfunção severa do VE submetidos a cirurgia coronária utilizando métodos não-cardioplégicos, realizámos dois estudos (Publicação nº 5: *Noncardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Pedro E Antunes, J Ferrão D'Oliveira, Manuel J Antunes. Eur J Cardiothorac Surg 1999;16; 331-336*; e Publicação nº 6: *Coronary surgery with non-cardioplegic methods in patients with advanced left ventricular dysfunction – immediate and long-term results. Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes. Heart 2003; 89: 427-31*), cujos dados são sumariados na tabela a seguir:

Tabela V-1 Resultados em doentes com disfunção ventricular severa

<b>Dados *</b>	<b>Publicação nº 5</b>	<b>Publicação nº 6</b>
Período de tempo	Abril 90-Dezembro 97	Abril 90-Dezembro 99
Nº doentes estudados	3 180	4 100
Nº doentes com disfunção severa VE (FE<30%)	107 (3,4%)	141 (3,4%)
<b>Dados pré-operatórios</b>		
Idade média	57,0	58,3
Sexo masculino	95,3	94,3
Angina CCS III/IV	49,5	45,4
Cirurgia não-electiva	11,2	11,3
Enfarte miocárdio prévio	92,5	90,1
Doença de 3 vasos	90,6	89,4
Pressão telediastólica VE >20mmHg	71,9	75,8
<b>Dados operatórios</b>		
Nº anastomoses/doente (média)	3,2	3,1
Nº anast. arteriais/doente (média)	1,2	1,2
Utilização da AMI esquerda	100	100
Utilização de duas AMI	14,9	14,8
Endarterectomia coronária	21,5	18,4
Tempo de CEC (média minutos)	73,1	69,4
<b>Resultados peri-operatórios</b>		
Mortalidade	2,8	2,8
Suporte inotrópico>24 horas	11,2	11,3
Assistência mecânica VE	1,9	3,5
Insuficiência renal	3,6	3,5
Acidente vascular cerebral	2,8	3,5
Reoperação por complicações do esterno	4,6	4,9
Tempo internamento hospitalar (média dias)	9,3	9,6
<b>Resultados tardios-Probabilidade de sobrevivência</b>		
12 meses	-	96
1 ano	-	91
5 anos	-	86

\* Nos casos em que não se referenciam a unidade de medida, os valores são expressos em percentagem (%).

Nestes estudos concluímos que os doentes com disfunção severa do VE submetidos a cirurgia coronária com métodos não-cardioplégicos apresentaram uma baixa mortalidade e morbidade peri-operatória e uma boa sobrevivência a médio/longo prazo. Estes resultados sugerem que as técnicas não-cardioplégicas são seguras e adequadas na preservação do miocárdio neste grupo de doentes.

### **ANEURISMA DO VENTRÍCULO ESQUERDO**

Por vezes, mas não sempre, acompanhado de disfunção ventricular, as técnicas cirúrgicas de correcção do aneurisma do ventrículo esquerdo (AVE) pós-enfarte do miocárdio são ainda objecto de discussão. Neste contexto, realizámos um estudo que teve como objectivo analisar os resultados peri-operatórios e a longo-prazo das duas técnicas cirúrgicas geralmente mais utilizadas, a reparação linear e a correcção com *patch* (Publicação nº 7: *Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair*. Pedro E Antunes, Renato Silva, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 210-215).

A população estudada incluiu 110 doentes submetidos consecutivamente a cirurgia de AVE, entre Maio 1988 e Dezembro 2001. Em 76 (69,1%) doentes a correcção foi feita utilizando a técnica de reparação linear (RL) e em 34 (30,9%) doentes a de reparação com *patch* (RP). Com uma idade média de 59,2 anos, 84,5% doentes eram do sexo masculino. Concomitantemente, realizou-se cirurgia coronária em 105 (95,5%) doentes e endarterectomia coronária em 14 (12,7%). Quarenta e quatro (40,0%) doentes estavam em classe III/IV da CCS (RL 43,3%, RP 32,4%; NS) e a maioria estava em classe I/II da NYHA (88,2% em ambos os grupos) e havia disfunção do VE (FE<40%) em 72 doentes (RL 61,8%, RP 73,5%; NS). Não houve mortalidade peri-operatória e a morbidade *major* não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Durante o *follow-up* (tempo médio:7,3; limites:4 a 182 meses) 14,3% doentes faleceram. A sobrevivência aos 5 e 11 anos foi, 91% e 74%, respectivamente, e não diferiu significativamente entre os dois grupos. A classe média da CCS e da NYHA eram, 1,3 (pré-operatória 2,4; p<0,001) e 1,5 (pré-operatória 1,7; NS), respectivamente, não havendo diferença significativa entre os grupos. A incidência de reinternamento hospitalar por causa cardíaca não foi significativamente diferente (RL 22,8%;RP 39,3%).

Deste estudo concluímos que ambas as técnicas analisadas proporcionaram bons resultados no que diz respeito à mortalidade peri-operatória e aos resultados a longo-prazo. A nossa experiência indica que a técnica de correcção cirúrgica do aneurisma

pós-enfarte do VE deve ser adaptada a cada caso de acordo com a localização, a forma e a extensão do aneurisma.

**PUBLICAÇÃO Nº 3**

Pedro E Antunes, Carlos G Franco, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

**CIRURGIA CORONÁRIA DEPOIS DOS 70 ANOS.**

Rev Port Cardiol. 2001; 20:171-6

# Cirurgia Coronária Depois dos 70 Anos\* [28]

PEDRO E. ANTUNES, CARLOS G. FRANCO, JOSÉ F. OLIVEIRA, MANUEL J. ANTUNES

Serviço de Cirurgia Cardiorácica. Hospitais da Universidade, Coimbra.

Rev Port Cardiol 2001 ;20 (Supl V):171-176

## RESUMO

A maioria dos estudos publicados sobre a cirurgia de revascularização miocárdica no doente idoso, reportam-se predominantemente a um período anterior à vulgarização e agressividade das técnicas de angioplastia coronária. No intuito de esclarecer as características clínicas e os resultados obtidos e respectiva correlação neste importante subgrupo de doentes, este estudo analisa a nossa experiência recente de cirurgia de revascularização miocárdica em doentes com mais de 70 anos. No período compreendido entre Maio de 1988 e Agosto de 1993, 158 doentes nesta faixa etária (idade média 73,0 anos) foram consecutivamente submetidos a cirurgia isolada de revascularização miocárdica. A mortalidade peri-operatória foi de 4,4% (7/158), sendo a maioria (71,4%) das mortes de causa cardíaca. A mortalidade peri-operatória global foi de 50,6% (80/158) dos doentes. O grau de prioridade cirúrgica foi significativamente correlacionado com a mortalidade peri-operatória: para os casos electivos, a mortalidade peri-operatória foi de 1,6% (2/122) enquanto para os casos urgentes/emergentes foi de 17,2% (5/29) ( $p < 0,01$ ). A análise univariada identificou a necessidade de suporte inotrópico ou de assistência mecânica pós-operatória, o enfarte do miocárdio peri-operatório e a reoperação por hemorragia como factores de risco para mortalidade peri-operatória ( $p < 0,01$ ). O *follow-up* médio foi de 23 meses (3-62), tendo sido completado em 95,4% por doentes. Durante o período de *follow-up* 3 doentes morreram de causa não cardíaca e 92,3% encontram-se em classe I da CCS. Estes resultados indicam que embora estes doentes com mais de 70 anos continuam um subgrupo com morbidade e mortalidade

## SUMMARY

### Coronary Surgery in Patients Over 70

Previous reports on coronary artery bypass grafting in elderly patients have not usually addressed the current era of aggressive percutaneous angioplasty. To investigate this important subgroup of patients, we analyzed our recent coronary artery bypass grafting experience with patients 70 years of age or older from May 1988 to August 1993, 158 consecutive patients in this age range (mean age 70.3 years) underwent surgical revascularization at our institution. Overall operative mortality was 4.4% (7/158), with 71.4% (5/7) of deaths due to cardiac causes. Postoperative morbidity occurred in 50.6% (80/158) of patients but was of a serious nature in only 12.0% (19/158). Surgical priority was significantly correlated with operative mortality: 1.6% (2/122) for elective cases and 17.2% (5/29) for urgent or emergency cases ( $p < 0.01$ ). Univariate analysis isolated the need for postoperative inotropic support or mechanical assistance, perioperative myocardial infarction and reoperation for bleeding as significant risk factors for operative mortality ( $p < 0.01$ ). Of the patients discharged from the hospital, 144 (95.4%) were followed up for a mean of 23 months (3-62). During the follow-up period there were 3 deaths, all from non cardiac causes, and 92.3% of the patients were in Canadian Cardiovascular Society class I (CCS). These results indicate that, although with somewhat higher morbidity and mortality rates, elderly patients have a very acceptable operative risk in the current era of high-risk coronary artery bypass grafting, particularly if elective revascularization is possible.

algo acrescidas, a cirurgia de revascularização miocárdica pode ser realizada com bons resultados, particularmente nos doentes operados.

**Palavras-Chave**

Doença coronária; Doente idoso; Cirurgia coronária; Artéria mamária interna

**Key words**

Coronary artery disease; Elderly patients; Coronary surgery; Internal mammary artery

## INTRODUÇÃO

Embora com mortalidade e morbidade algo aumentadas, a cirurgia de revascularização miocárdica no doente idoso tem sido considerada pela maioria dos estudos publicados um procedimento seguro e compensador<sup>(1-4, 8-17)</sup>. Contudo, a maior parte destes trabalhos reportam-se a um período anterior à vulgarização e agressividade das técnicas de angioplastia coronária transluminal percutânea, factor que, particularmente durante a última década, contribuiu claramente para o agravamento do espectro clínico dos doentes e dos riscos desta cirurgia<sup>(1-3, 8-14)</sup>. Por outro lado, o aumento da longevidade e a liberalização das indicações da cirurgia de revascularização coronária para abranger situações previamente classificadas como contra-indicações absolutas ou relativas resultaram num acréscimo dramático no número de doentes idosos submetidos a este tipo de cirurgia.

Este estudo analisa a nossa experiência recente de cirurgia de revascularização miocárdica em doentes com mais de 70 anos, no intuito de esclarecer as características clínicas e os resultados obtidos e respectiva correlação neste importante subgrupo de doentes.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Características clínicas dos doentes

No período compreendido entre Maio de 1988 e Agosto de 1993, 158 doentes com idade igual ou superior a 70 anos foram submetidos a cirurgia isolada de revascularização miocárdica. A idade média era 73,0 anos, variando entre os 70 e os 82 anos. Cento e trinta e sete doentes (81,5%) eram do sexo masculino. Como factores de risco para doença coronária observaram-se a hipertensão arterial em 76 doentes (48,1%), hipercolesterolemia em 44 (27,8%), diabetes em 27 (17,1%), tabagismo em 76 (48,1%) e obesidade em 27 (17,1%).

Havia história de pelo menos um enfarte agudo do miocárdio prévio em 92 doentes

(58,2%), recente (<30 dias) em 10 (6,3%). Quatro doentes (2,5%) tiveram cirurgia e 3 (1,9%) angioplastia coronária prévias. Vinte e oito doentes (17,7%) tinham doença vascular cerebral e/ou periférica. Pré-operatoriamente 5 doentes (3,2%) estavam em classe I da Canadian Cardiovascular Society (CCS), 74 (46,8%) em classe II 53 (33,5%) em classe III e 26 (16,5%) em classe IV.

O estudo angiográfico pré-operatório demonstrou doença de 3 vasos em 46 (29,1%) e de um vaso em 7 (4,4%). Vinte seis doentes (16,5%) tinham doença do tronco comum e 7 (4,4%) aneurisma do ventrículo esquerdo. A função ventricular esquerda, avaliada por ventriculografia de contraste, estava moderada ou severamente diminuída (fracção de ejeção inferior a 40%) em trinta doentes, (16,9%).

Dez doentes (6,3%), com instabilidade hemodinâmica, necessitaram de assistência mecânica por balão intra-aórtico pré-operatoriamente.

A cirurgia foi realizada com carácter electivo em 122 doentes (77,2%), urgente (situações de isquemia aguda em repouso que requereram medicação intravenosa para controlo e estenoses críticas do tronco comum) em 28 (17,7%) e emergente situações de isquemia aguda refractária todo o tratamento médico) em 8 doentes (5,1%). Adicionalmente dois doentes requereram cirurgia de emergência por isquemia aguda na sequência de insucesso de angioplastia coronária percutânea.

### Técnica cirúrgica

Todas as intervenções foram realizadas sob CEC com hipotermia moderada 28-30°C). Nos primeiros 30 doentes desta série, utilizou-se uma solução cardioplégica cristalóide fria (4°C) anterógrada, repetida em cada 20 minutos, como método de protecção miocárdica durante o período de clampagem aórtica. Nos restantes doentes, foi inicialmente utilizada a clampagem intermitente da aorta e mais recen-

temente a fibrilhação ventricular na construção das anastomosas distais. As anastomoses proximais foram geralmente contruídas sob clampagem parcial da aorta durante o reaquecimento.

Foram realizadas um total de 462 anastomoses (2,9 por doente) dos quais 21,0% em sequencial. A artéria mamária interna (AMI) esquerda foi utilizada em 144 doentes (91,1%), e procedeu-se a endarterectomia, principalmente da artéria coronária direita, em 41 doentes (25,9%). Realizou-se reparação de aneurisma do ventrículo esquerdo em 5 doentes (3,2%). Os tempos médios de CEC e de clampagem aórtica foram 74,2 e 24,0 minutos, respectivamente.

### Definições e método estatístico

Os dados analisados referentes ao período peri-operatório incluíram a mortalidade (morte nos primeiros 30 dias a seguir à cirurgia ou em qualquer altura durante o internamento) e os seguintes eventos mórbidos: suporte inotrópico (requirido para manutenção de estabilidade hemodinâmica), reoperação por hemorragia, reoperação por deiscência do esterno, insuficiência respiratória (assistência ventilatória >48 horas por causa respiratória), acidente vascular cerebral com défice neurológico, enfarte agudo do miocárdio (aparecimento de novas ondas Q no ECG), assistência mecânica (balão intra-aórtico e/ou *biopump*), insuficiência renal (creatinina >2,5 mg/ml) transitória ou com necessidade de diálise, embolia pulmonar, laparotomia exploradora e arritmia supraventricular (fibrilhação ou *flutter* auricular).

Foi realizada análise estatística para identificação das variáveis clínicas pré-operatórias que tiveram um impacto significativo na morbidade e mortalidade. A análise univariada para cada factor de risco foi testada por cálculo do valor  $\chi^2$  com tabelas de contingência 2 x 2 e um grau de liberdade. Um valor  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

Os dados relativos ao período peri-operatório e ao *follow-up* foram obtidos, respectivamente, por consulta dos registos hospitalares e através de um questionário feito aos doentes sobreviventes, por telefone ou carta.

## RESULTADOS

### Mortalidade peri-operatória

A mortalidade peri-operatória foi de 4,4% (7 doentes). Todas as mortes, à excepção de duas, tiveram causa cardíaca (*Quadro I*). A prioridade

cirúrgica teve um impacto significativo na mortalidade peri-operatória, sendo a mortalidade nos casos de cirurgia electiva (1,6%; 2/122) significativamente inferior ( $p < 0,01$ ) à mortalidade dos casos urgentes ou emergentes (17,2%; 5/29). De igual modo, identificou-se a classe IV da CCS como estando significativamente relacionada ( $p < 0,01$ ), com a mortalidade operatória (57,1%; 4/7) (*Quadro II*). O enfarte agudo do miocárdio, a necessidade de assistência mecânica (balão intra-aórtico e *biopump*) ou de suporte inotrópico e a reoperação por hemorragia foram eventos mórbidos que se correlacionaram significativamente ( $p < 0,01$ ) com a mortalidade peri-operatória.

### Quadro I

#### Causa de morte após cirurgia revascularização coronária em doentes com mais de 70 anos

Doente	Causa da morte	Dia
1	Falência cardíaca	0
2	Falência cardíaca	0
3	Falência cardíaca	1
4	Fibrilhação ventricular súbita	3
5	Fibrilhação ventricular súbita	4
6	Acidente vascular cerebral	4
7	Falência multiorgânica	5

### Morbidade peri-operatória

A morbidade total peri-operatória foi de 50,6% (80 doentes), mas foi significativa em apenas 12% (12 doentes) (*Quadro III*).

Destes, oito doentes (5,0%) sofreram acidente vascular cerebral, 6 (3,8%) enfarte do miocárdio e foi utilizada assistência mecânica (balão intra-aórtico e/ou *biopump*) em 9 doentes (5,7%). As complicações pós operatórias minor mais frequentes foram a arritmia supraventricular e a insuficiência renal aguda que estiveram 28,5% e 8,6% dos doentes. Nove doentes (5,7%) requereram intervenção imediata por hemorragia e 5 (3,2%) por deiscência por esterno. Quatro doentes (2,5%) tiveram disfunção ventilatória importante que requereu ventilação prolongada.

A análise univariada de várias características clínicas pré-operatórias identificou apenas a disfunção moderada ou grave do ventrículo esquerdo como estando significativamente correlacionada com a morbidade major (*Quadro II*).

### Follow-up

O *follow-up* médio foi de 23 meses tendo sido completado em 95,5% dos doentes. Houve 3 mortes tardias (uma por carcinoma do

Quadro II

## Mortalidade e morbidade vs características clínicas pré-operatórias

	Mortalidade			Morbidade		
	Não n=151	Sim n=7	Valor P	Não n=139	Sim n=19	Valor P
Sexo						
Masculino	121	6	ns	110	17	ns
Feminino	30	1	ns	29	2	ns
Doença coronária						
1 vaso	7	-	ns	7	-	ns
2 vasos	43	4	ns	92	12	ns
3 vasos	101	4	ns	92	12	ns
Tronco comum	25	1	ns	24	2	ns
Hipertensão arterial	79	2	ns	75	9	ns
Enfarte prévio	87	5	ns	81	11	ns
Diabetes	26	1	ns	23	4	ns
Classe IV CCS	22	4	<0,01	20	6	ns
Fracção de ejeção (%) <40	27	3	ns	23	7	<0,05
Prioridade cirúrgica						
Electiva	122	2	ns	109	15	ns
Urgente/emergente	29	5	<0,01	30	4	ns

Quadro III

## Morbidade peri-operatória

	n	%
Major		
Acidente vascular cerebral	8	5,0
Enfarte agudo do miocárdio	6	3,8
Assistência mecânica		
Balão intra-aórtico	4	2,5
Biopump	5	3,2
Insuficiência renal com diálise	1	0,6
Embolia pulmonar	1	0,6
Enfarte mesentérico	1	0,6
Total	19	12,0
Minor		
Arritmia supraventricular	45	28,5
Suporte inotrópico	25	15,8
Insuficiência renal transitória	13	8,2
Reoperação por hemorragia	9	5,6
Deiscência do esterno	5	3,2
Insuficiência respiratória	4	2,5
Total	80	50,6

recto, uma por descompensação de diabetes e uma de causa desconhecida) e nenhum doente necessitou de reoperação ou de angioplastia coronária por doença isquemia. Cento e trinta nove doentes (92,3%) estão em classe I e 5 em classe II/III da CCS.

## DISCUSSÃO

Durante a última década, a cirurgia de revascularização miocárdica tem vindo progressivamente a dirigir-se a uma população de doentes com risco cirúrgico aumentado<sup>(5-7)</sup>. A este facto não é alheia a vulgarização das técnicas

de angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) que cada vez mais reservam para a cirurgia os doentes com idade mais avançada, com doença coronária mais severa e difusa e com disfunção ventricular esquerda mais acentuada.

No doente idoso esta cirurgia tem geralmente sido considerada um procedimento seguro e compensador. No entanto, a maioria dos estudos publicados reportam-se a um período anterior à vulgarização das técnicas da PTCA e mesmo aqueles com publicação mais recente englobam muitos doentes operados antes desta era de maior risco cirúrgico<sup>(1-4, 9-13, 15-17)</sup>.

Virtualmente todas séries relatam um aumento da mortalidade peri-operatória neste grupo etário (Quadro IV). O presente estudo, com uma mortalidade de 4,4% (comparada com 1,3% nos indivíduos com menos de 70 anos), não constitui uma excepção. À semelhança dos resultados obtidos pela maior parte dos grupos cirúrgicos<sup>(2, 5, 8-10, 12, 14, 16-17)</sup> a prioridade cirúrgica teve um impacto significativo na mortalidade, que foi de 1,6% para os casos electivos enquanto que para os casos urgentes/emergentes foi de 17,2%. Estes resultados tem implicações práticas importantes se atendermos ao crescente número de doentes desta faixa etária que requerem cirurgia não electiva. De facto, o idoso que requer cirurgia parece sofrer uma incidência particularmente alta de angina instável, por razões não totalmente clarificadas<sup>(1, 17)</sup>. Consequentemente, Mullany e colaboradores levantam a hipótese

de que o adiamento injustificado da cirurgia nesta faixa etária possa eventualmente aumentar a necessidade de cirurgia não electiva<sup>(17)</sup>.

#### Quadro IV

##### Estudos previamente publicados

Primeiro autor	Período	Mortalidade peri-operatória
Hochberg <sup>(6)</sup>	1971-79	12 %
Loop <sup>(1)</sup>	1979-86	2,3 %
Ennabli <sup>(8)</sup>	1977-83	6,9 %
Horvath <sup>(2)</sup>	1977-86	10,8 %
Mullany <sup>(7)</sup>	1977-89	10,7 %
Montague <sup>(9)</sup>	1978-83	2,7 %
Ivert <sup>(10)</sup>	1979-85	12 %
Nauheim <sup>(14)</sup>	1980-88	13 %
Tsung-Po <sup>(12)</sup>	1980-85	6,5 %
Acinapura <sup>(11)</sup>	1981-86	8 %
Morgan <sup>(13)</sup>	1981-86	5 %
Acinapura <sup>(7)</sup>	1982-88	8 %
Noyez <sup>(16)</sup>	1987-88	2,9 %
Grodin <sup>(15)</sup>	1987-88	12 %

Nalguns estudos previamente publicados as causas de morte peri-operatórias são mais frequentemente não cardíacas<sup>(4, 10, 11, 15)</sup>.

Nesta série, e em pelo menos dois outros estudos recentes<sup>(17, 18)</sup>, a maior parte das mortes peri-operatórias tiveram causa cardíaca. Este facto é possivelmente consequência da alteração significativa das características clínicas pré-operatórias dos doentes operados, particularmente no que diz respeito ao grau de prioridade cirúrgica. Uma vez que 23 % dos doentes realizaram cirurgia urgente/emergente, provavelmente muitos sofreram algum grau de compromisso miocárdico agudo, o que os coloca em maior risco de falência cardíaca.

Embora a utilização da artéria mamária interna em doentes idosos tenha sido questionada, estudos recentes apontam para a superioridade dos resultados (comparativamente à utilização isolada de veia safena) no diz respeito à mortalidade peri-operatória, sobrevida a longo prazo e classe funcional pós operatória, também em doentes com mais de 70 anos<sup>(19, 20)</sup>. Deste modo, se bem que ainda não estejam bem definidos os critérios para a utilização da AMI nesta faixa etária, em face dos resultados obtidos parece perfeitamente justificada a sua utilização na grande maioria dos casos. Na nossa série, a AMI foi utilizada em 91,1 % dos doentes tendo a instabilidade hemodinâmica pré-operatória constituído a principal razão para a não utilização do enxerto arterial nos restantes 8,9 %.

Está hoje bem documentado um aumento da morbidade peri-operatória nesta faixa etária.

Particularmente importante é a morbidade neurológica pelas consequências dramáticas que lhes estão associadas. À semelhança da maior parte dos estudos<sup>(1, 2, 3, 10, 11, 14, 15)</sup> encontramos uma incidência elevada (5,0 %) de acidente vascular cerebral. Na maioria dos casos esta complicação esteve associada a lesões obstrutivas das carótidas primitiva ou interna não diagnosticadas previamente. Embora não existam actualmente critérios estabelecidos no que respeita à avaliação pré-operatória de árvore arterial carotídea, parece-nos mandatário que ela seja realizada em doentes com doença vascular periférica grave, sendo eventualmente de ponderar a sua realização em todos os doentes.

A insuficiência respiratória e a insuficiência renal constituem igualmente outras complicações em destaque noutros estudos. Comparativamente, registámos uma incidência mais baixa de insuficiência respiratória (2,5 %)<sup>(3, 7, 18, 21)</sup>. Entre outras razões, parece-nos terem sido determinantes da baixa incidência de insuficiência respiratória a optimização pré-operatória sistemática da função ventilatória dos doentes com disfunção respiratória, o tempo médio relativamente curto de exposição à circulação extracorporeal e a extubação precoce. Por outro lado, a terapêutica diurética quíça demasiadamente agressiva (80 mg/dia de furosemidee em média), instituída no período pós-operatório, terá sido a principal causa subjacente à elevada incidência de insuficiência renal que teve quase sempre uma etiologia pré-renal e um curso transitório e benigno.

As arritmias supraventriculares são também particularmente frequentes neste grupo etário e ocorreram em 28,5 % dos doentes. Ao contrário de alguns estudos<sup>(17, 21)</sup> não observámos correlação significativa entre esta disritmia e a mortalidade peri-operatória. Por contraste, o enfarte agudo do miocárdio, a reoperação por hemorragia, e a necessidade de assistência mecânica e de suporte inotrópico foram identificadas como eventos mórbidos positivamente correlacionados com a mortalidade peri-operatória.

Os resultados tardios são excelentes. Na nossa série, apenas se registou uma mortalidade de 2 % nos doentes sobreviventes à cirurgia, pese embora o período ainda relativamente curto de *follow-up*. A grande maioria dos doentes mantém-se assintomática e nenhum necessitou de nova revascularização coronária, seja médica ou cirúrgica. Realizou-se, assim, também nestes doentes, o principal objectivo da cirurgia coronária, isto é, a melhoria da qualidade de vida.

**CONCLUSÃO**

A revascularização miocárdica tem-se vindo cada vez mais a dirigir a uma população de doentes mais idosa que é unanimemente reconhecida como de maior risco. Os resultados da nossa experiência indicam que esta cirurgia pode ser realizada com bons resultados neste grupo etário, particularmente nos doentes operados electivamente. Embora não constitua um subgrupo com risco proibitivo, a cirurgia de revascularização com carácter urgente/emergente tem claramente uma mortalidade acrescida. Consequentemente, sempre que possível, deve procurar-se a optimização pré-operatória dos doentes.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Loop FP, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Coronary artery bypass graft surgery in the elderly. Indications and outcome. *Cleve Clin J Med* 1988;55:23-4.
2. Horvath KA, DiSesa VJ, Peigh PS, et al. Favorable results of coronary artery bypass grafting in patients older than 75 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:92-6.
3. Ennabli K, Pelletier LC. Morbidity and mortality of coronary artery bypass surgery after the age of 70 years. *Ann Thorac Surg* 1986;42:197-200.
4. Rose DM, Gelbfish J, Jacobowitz IJ. Analysis of morbidity and mortality in patients 70 years of age and over undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1985;110:341-6.
5. Edwards FH, Bellamy RF, Burge JR, et al. True emergency coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;49:603-11.
6. Naunheim KS, Fiore AC, Wadley JJ, et al. The changing profile of the patient undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:494-8.
7. Acinapura AJ, Jacobowitz IJ, Kramer MD, et al. Demographic changes in coronary artery bypass surgery and its effect on mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:175-81.
8. Hochberg MS, Levine FH, Daggett WM, et al. Isolated coronary artery bypass grafting in patients seventy years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:219-23.
9. Montague NT, Kouchoukos NT, Wilson TA, et al. Morbidity and mortality of coronary bypass grafting in patients 70 years of age and older. *Ann Thorac Surg* 1984;39:552-7.
10. Ivert T, Lindblom D, Welti R. Coronary artery bypass grafting in patients 70 years of age and older. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989;3:52-7.
11. Acinapura AJ, Rose DM, Cunningham JN, et al. Coronary artery bypass in septuagenarians: analysis of mortality and morbidity. *Circulation* 1988;78:179-84.
12. Tsung-Po T, Chau A, Kass RM, Gray RJ, Matloff JM. Aortocoronary bypass surgery in septuagenarians and octogenarians. *J Cardiovasc Surg* 1989;30:364-8.
13. Morgan JM, Gray HH, Clague JC, Gibson DG. Coronary arterial in the elderly: its effect on the relief of angina. *Int J Cardiol* 1989;23:327-33.
14. Naunheim KS, Dean PA, Fiore AC, et al. Cardiac surgery in the octogenarian. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:130-5.
15. Grondin CM, Thornton JC, Engle JC, et al. Cardiac surgery in septuagenarians: is there a difference in mortality and morbidity? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:908-14.
16. Noyez L, van de Wal HJ. Perioperative morbidity and mortality of coronary artery surgery after the age of 70 years. *J Cardiovasc Surg* 1989;30:981-4.
17. Mullany CJ, Darling GE, Pluth JR, Orszulak, et al. Early and late results after isolated coronary artery bypass surgery in 159 patients aged 80 years and older. *Circulation* 1990;82:229-36.
18. Edwards FH, Taylor AJ, Thompson L, et al. Current status of coronary artery operations in septuagenarians. *Ann Thorac Surg* 1991;52:258-64.
19. Azariades M, Fessler CL, Floten HS, et al. Five-year results of coronary bypass grafting for patients older than 70 years: role of internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1990;50:940-5.
20. Gradner TJ, Greene PS, Rykiel MF, et al. Routine use of the left internal mammary artery graft in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1990;50:940-5.
21. Salomon NW, Page US, Bigelow JC, et al. Coronary artery bypass grafting in elderly patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:209-18.



**PUBLICAÇÃO Nº 4**

Pedro E Antunes, Gabriel Anacleto, J Ferrão de Oliveira, Luís Eugénio, Manuel J Antunes

**STAGED CAROTID AND CORONARY OPERATIONS FOR CONCOMITANT CAROTID AND CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROTIC DISEASE**

Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21; 181-6



## Staged carotid and coronary surgery for concomitant carotid and coronary artery disease

Pedro E. Antunes, Gabriel Anacleto, J.M. Ferrão de Oliveira, Luís Eugénio, Manuel J. Antunes\*

*Cardiothoracic Surgery, University Hospital, 3049 Coimbra, Portugal*

Received 13 July 2001; received in revised form 18 October 2001; accepted 15 November 2001

### Abstract

**Objective:** To demonstrate that staged, consecutive, carotid endarterectomy (CEA) and coronary artery bypass grafting (CABG) are safe, perhaps preferable, alternative for the treatment of patients with severe carotid and coronary artery disease. **Methods:** During an 8-year period ending December 1999, 77 (2.1%) of 3633 consecutive patients who were referred for isolated coronary surgery were found to have significant carotid disease and underwent CEA, and subsequently, CABG. The mean age was  $65.2 \pm 5.9$  years and 66 (85.7%) were males. The majority (84.4%) had triple vessel and 19.4% had left main disease. Carotid disease was unilateral in 71 patients (92.2%) and bilateral in six (7.8%), and 57 (74.0%) were neurologically asymptomatic. Only obstructions  $>70\%$  were considered for endarterectomy. **Results:** Eighty-three isolated CEAs were performed with direct clamping of the artery (mean  $20.1 \pm 5.9$  min) in all but one. There were no deaths. There were two strokes (2.4%) and three (3.6%) myocardial infarctions (MI). The mean admission time was  $6.0 \pm 3.5$  days. The staging interval was 32.4 days. During coronary surgery, a mean of 2.9 coronary grafts/patient was performed and all but one patient received at least one IMA graft. One patient (1.3%) died. There were two cases (2.6%) of MI and three patients (3.9%) had a stroke. Hence, the overall rates of perioperative mortality, MI and stroke were 1.3, 6.3 and 6.3%, respectively. The mean admission time was  $8.3 \pm 6.0$  days. **Conclusions:** Staging of carotid and coronary operations resulted in low global perioperative mortality and morbidity rates in these high-risk patients and is a good alternative therapeutic option. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Carotid artery stenosis; Coronary artery disease; Carotid endarterectomy; Coronary artery bypass; Staged approach

### 1. Introduction

Although a significant amount of information is currently available with regard to the dilemma of myocardial revascularisation in the presence of carotid arterial disease, the choice of treatment for patients who present with severe carotid artery stenosis that is incidentally found during preparation for coronary artery bypass grafting (CABG) is still a matter of debate. The options vary from a simultaneous (same anaesthetic) to a staged procedure, whereby carotid endarterectomy (CEA) is performed several days prior to (staged approach) or after (reversed staged approach) coronary revascularisation. To date, no well-designed prospective randomised trial has clarified this problem. Each of these methods has its advantages and disadvantages, which can be measured, essentially, by the global mortality and incidence of MI and of stroke.

Since 1992, it has been our philosophy to manage these

patients by the staged approach. This decision resulted, essentially, from the fact that in our country cardiac surgery and vascular surgery are two different specialties, making it more difficult to coordinate two surgical teams to perform both procedures during the same anaesthetic session. The purpose of this work was to evaluate our early results in 77 consecutive patients who underwent such surgery.

### 2. Materials and methods

During an 8-year period ending December 1999, 77 (2.1%) of 3633 consecutive patients who had isolated coronary artery bypass grafting (CABG) underwent carotid, and subsequently, coronary surgery for severe concomitant arterial disease. To avoid the introduction of potentially conflicting factors, patients who had associated procedures, such as valvular surgery, and those who had undergone unrelated carotid surgery in the past, were not included in this series.

\* Corresponding author. Tel.: +351-239-400418; fax: +351-239-829674.

*E-mail address:* antunes.cct.huc@mail.telepac.pt (M.J. Antunes).

2.1. Diagnosis and general management protocol

All patients were originally admitted to our hospital for CABG and the diagnosis of internal carotid artery disease was made during the preoperative clinical workup. They underwent carotid artery evaluation on a selective basis, mainly dependent on the auscultation of a bruit in the neck and/or a history of neurological symptoms consistent with cerebrovascular disease. Although most of these patients had duplex studies, the diagnosis and severity of the carotid disease was finally established in all cases by carotid angiography.

Selection criteria for carotid surgery were constant throughout and well defined, i.e. patients underwent CEA if they had a haemodynamically significant lesion (luminal diameter >70%, using the diameter of the distal internal carotid artery as a reference) of either or both carotid arteries, independent of the symptomatic neurological status. During the period covered by this study, all patients were treated using the staged approach, i.e. CEA was performed first, followed by CABG at a second operation. In patients with bilateral disease, surgery to each of the two carotid arteries was performed in different anaesthetic times.

In the majority of cases (66 patients; 85.7%) CEA was performed in our Department of Vascular Surgery. Immediately after surgery, they were admitted to the Coronary

Care Unit, where they usually stayed until the next morning and then returned to the Vascular Department ward.

During the period mediating between hospital discharge from CEA and re-admission for CABG, a cardiologist of our own Department closely monitored these patients. As a rule, the CABG was performed within a minimum time interval of 2 weeks from the carotid surgery, during a different period of hospitalisation, unless the cardiac condition dictated earlier surgery (two cases). This interval was dictated by the protocol in use in the Department of Vascular Surgery, which calls for a minimum period of 1 week of anti-platelet aggregation followed by 1 week of suspension prior to CABG.

2.2. Preoperative patients data

The clinical data of the 77 patients is detailed in Table 1. The mean age was 65.2 ± 5.9 years (range 49–81 years) and 66 (85.7%) were males. Nineteen (24.7%) patients were diabetic, and 51 (66.2%) had dislipidemia. Thirty-four (44.2%) and 43 (55.8%) patients were, respectively, in class I/II and III/IV of the Canadian Cardiovascular Society. A history of previous MI was recorded in 43 patients (55.8%). Five (6.5%) patients, otherwise stable on the day of carotid artery surgery, had been on intravenous anti-anginal medication in the previous 2 days. Twenty-three patients (29.9%) had peripheral vascular disease. Sixty-five patients

Table 1

Preoperative clinical, angiographic and operative cardiac data of patients who had the staged procedure versus patients who had isolated CABG during the same period<sup>a</sup>

Variable	Staged operation (%)	Isolated CABG (%)	P value
Patients (n)	77	3556	
Mean age (years)	65.2 ± 5.9	60.1 ± 9.3	< 0.001
Female sex	(14.2)	(11.4)	NS
Family history of CAD	(22.1)	(22.4)	NS
Smoking	(51.9)	(55.5)	NS
Diabetes mellitus	(24.7)	(21.5)	NS
Dislipidemia	(66.2)	(54.5)	NS
Hypertension	(72.7)	(56.8)	0.005
History of MI	(55.8)	(59.1)	NS
Peripheral vascular disease	(29.9)	(9.5)	< 0.0001
History of stroke or TIA	(26.0)	(4.5)	< 0.0001
One vessel disease	(2.6)	(5.1)	NS
Two vessels disease	(13.0)	(18.3)	NS
Three vessels disease	(84.4)	(76.6)	NS
Left main disease	(19.4)	(15.8)	NS
Left ventricular function			
Normal	(49.3)	(51.6)	NS
Mild dysfunction	(39.0)	(32.5)	NS
Moderate dysfunction	(9.1)	(11.1)	NS
Severe dysfunction	(2.6)	(3.4)	NS
Mean no. of coronary grafts	2.9	2.9	NS
Arterial conduit			
Left IMA	(98.7)	(99.1)	NS
Bilateral IMA	(9.1)	(25.2)	< 0.0001
Coronary endarterectomy	(19.5)	(7.1)	< 0.0001

<sup>a</sup> TIA, transient ischaemic attack; MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; NS, not significant.

(84.4%) had triple vessel coronary disease and 15 (19.4%) had left main disease. Moderate or severe left ventricular dysfunction (ejection fraction <40%) was present in nine cases (11.7%). There were no cases of redo-CABG among these patients.

For comparison, data on 3556 patients without known carotid disease subjected to isolated CABG during the same period of time is also presented in Table 1. The staged operation group was significantly older (65.2 years versus 60.1 years,  $P < 0.001$ ), had more patients with cerebral (26.0 versus 4.5%,  $P < 0.0001$ ) and peripheral vascular (29.9 versus 9.5%,  $P < 0.0001$ ) disease, and with hypertension (72.2 versus 56.8%,  $P = 0.005$ ). This group also presented a significantly higher incidence of patients who had coronary endarterectomy and a lower incidence of use of bilateral IMA.

The preoperative neurological symptoms and anatomy of the carotid disease are shown in Table 2. Twenty patients (26.0%) had neurological symptoms, including 11 patients with permanent stroke and nine with transient symptoms (five with transient ischaemic attacks and four with amaurosis fugax). Carotid disease was unilateral in 71 patients (92.2 %) and bilateral in six (7.8%), with no cases of contralateral occlusion.

### 2.3. Operative techniques — carotid and coronary surgery

In all but two cases (2.4%) the CEA was performed under general anaesthesia. Invasive arterial blood pressure and cardiac rhythm were continuously monitored. Direct clamping of the artery (mean  $20 \pm 6$  min) was used in all patients but one who had a temporary shunt inserted.

The technique for coronary revascularisation involved aortic and right atrial cannulation and mild systemic hypothermic cardiopulmonary bypass (30–32°C). A left ventricular vent was routinely introduced through the right superior pulmonary vein. We have adopted the method of ventricular fibrillation for construction of the distal anastomosis. Proximal anastomosis of vein grafts were

constructed during a single period of aortic side-clamping. Internal mammary artery (AMI) grafts were used in all but one patient (98.7%), including seven (9.1%) in whom both AMIs were used. An average of 2.9 coronary artery branches were bypassed per patient. Coronary endarterectomies, mostly of the right, were performed in 15 patients (19.4%). Cardiopulmonary bypass time was  $64 \pm 18$  min.

### 2.4. Data analysis

Perioperative events included those occurring within 30 days of surgery or during the same hospitalisation. Standard statistical tests (Student *t* and  $\chi^2$ ) were used for comparison of data, and statistical significance was inferred for  $P < 0.05$ .

## 3. Results

### 3.1. Carotid surgery and staging interval

There were 83 isolated CEAs performed in the 77 patients, with no mortality. There were two cases (2.4%) of permanent ipsilateral stroke. Cerebral computed tomography (CT) showed an area of infarct in both cases and non-invasive carotid artery evaluation revealed patency of the CEA site. These two patients underwent CABG subsequently with a staging interval of 55 and 40 days, respectively. Additionally, two patients (2.4%) had transient ischaemic attacks (TIA), with negative CT scans and permeable carotids. There were no cases of contralateral central neurological accidents. Four patients developed minor peripheral neurological deficits, of which two did not resolve during the post-operative follow-up: one had a left vocal chordal palsy and the other had isolated hypoglossal nerve palsy.

There were three (3.6%) cases of MI, all occurring in the early (hospital) period and evolving with haemodynamic stability. Four patients developed unstable angina and two of them, who did not respond to intravenous medication, required urgent CABG. One patient had an episode of ventricular fibrillation during the carotid surgery, without clinical consequences. Three patients were re-explored for revision of haemostasis and one had a wound infection treated by debridement and antibiotics.

All patients returned home in a stable cardiac situation. The time of hospital stay was  $6.2 \pm 3.4$  days. After hospital discharge and through to the time of coronary surgery, there was no mortality or new cases of neurological complications or MI. Nevertheless, two patients (2.4%) developed unstable angina and required hospitalisation with successful medical control. The mean staging interval was 32.4 days.

### 3.2. Coronary surgery

There was one death (1.3 %) due to stroke. Seven patients (9.1%) required inotropic support in the immediate post-operative period. There were electrocardiogram (ECG)

Table 2

Neurological and carotid angiographic data in patients submitted to the staged operation<sup>a</sup>

	N	%
Neurological symptoms		
Asymptomatic	57	74.0
Symptomatic		
Stroke	11	14.3
TIA	5	6.5
Amaurosis fugax	4	5.2
Carotid angiography		
Stenosis		
70–90%	68	88.3
> 90%	9	11.7
Bilateral disease	6	7.8

<sup>a</sup> TIA, transient ischaemic attack.

criteria of perioperative MI in two patients (2.6%). Twenty-three patients (29.9%) developed atrial arrhythmias (fibrillation and/or flutter) that required treatment and two patients (2.6%) had an episode of ventricular fibrillation without clinical consequences. Two patients (2.6%) were re-operated for bleeding and one for sternal dehiscence. Five patients (6.5%) developed transient acute renal insufficiency (creatinine  $\geq 2.5$  mg/dl), not requiring dialysis.

There were three cases (3.9%) of stroke, all ipsilateral to the CEA. The one, which was the cause of the single in-hospital death in this study, occurred in a patient with a history of permanent stroke in the past and who was submitted to bilateral CEA (the last performed 28 days before CABG). This patient did not wake up from anaesthesia and died on postoperative day 10. The necropsy study showed a major infarction of the right cerebral hemisphere and extensive right carotid thrombosis. The second patient, who also had a history of permanent stroke in the past, was submitted to urgent CABG 6 days after left CEA, because of untreatable unstable angina. In the immediate postoperative period, he developed a severe and prolonged period of hypotension as a result of major bleeding from the aortic cannulation site, and a right hemiplegia was noted when he woke up. The third patient sustained an ipsilateral stroke on postoperative day 2, probably embolic from the CEA left site (performed 27 days before), which was patent as assessed by non-invasive means. Both patients were ambulatory, albeit with sequelae, at discharge. There were no cases of transient ischaemic attacks or reversible ischaemic neurological deficit. The hospital stay was  $8.3 \pm 6.0$  days.

#### 4. Discussion

The incidence of major neurological complications occurring during the performance of coronary artery surgery varies widely, depending on the definition and accuracy of diagnosis, and has been reported between 1 and 6% [1].

Although the role of carotid disease in the genesis of perioperative stroke in patients undergoing isolated myocardial revascularisation remains incompletely defined, because of the multifactorial aetiology, several reports indicate that significant carotid artery stenosis is an important, and for some the strongest, incremental risk factor [2–4].

Nevertheless, D'Agostino et al., estimated perioperative risk at <2% in patients with carotid stenosis <50%, 10% with stenosis 50–80%, and 11–19% with stenosis >80% [5].

Routine carotid evaluation before CABG has yielded significant internal carotid stenosis (>70%) in 3–12% of patients [1,6]. In our experience, the diagnosis of severe carotid disease was secondarily made in 2.1% of the patients who had been admitted for isolated CABG. However, this could obviously be an underestimation of the real incidence of carotid disease because routine preoperative evaluation of all CABG patients, other than auscultation of bruits, was not carried out. Many surgical groups perform carotid duplex studies routinely in patients who are to undergo CABG, but this has not proven to lead to a better outcome.

On the other hand, a controversy still exists in the literature as to whether or not CEA is protective against stroke. However, some randomised trials have now unequivocally demonstrated a significant benefit of CEA over continued medical treatment for patients with symptomatic, and more recently, with asymptomatic severe carotid artery stenosis. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) study [7] showed that in symptomatic patients with 70–99% carotid stenosis, CEA decreased the 2-year rate of ipsilateral stroke from 26% (in medically treated patients) to 9%. The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) study [8] demonstrated a reduction in total ipsilateral neurological events in patients with >60% carotid stenosis from 18 to 7%, over 5 years. These data may, perhaps, be extrapolated to patients requiring CABG and argue for an aggressive surgical approach in this population.

We believe that the rational approach for virtually all patients who present with severe combined arterial disease is to submit them to carotid surgery before myocardial revascularisation. In this context, the surgical options are then either a simultaneous procedure (same anaesthetic) or a staged approach with CEA performed several days prior to CABG. Proponents of both types of approaches have published series proclaiming the safety of each technique. However, no well-designed prospective randomised trial has, until now, clarified this problem. Consequently, the optimal strategy for management remains undefined and each centre must select and analyse its own treatment policy and compare the results with those described in other published reports. In 1992, we adopted the staged approach

Table 3  
Studies reporting results with the staged approach

Series	No. of patients	MI	Stroke	Death	Stroke + death
Bernhard et al. [12]	16	3 (18.8%)	2 (12.5%)	5 (31.3%)	7 (43.5%)
Reul et al. [13]	164	?	4 (2.4%)	8 (4.9%)	12 (7.3%)
Hertzer et al. [14]	24	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (8.4%)
Fagioli et al. [15]	17	?	0	0	0
Carrel et al. [16]	45	4 (8.8%)	0	2 (2.2%)	2 (4.4%)
Coyle et al. [17]	45	?	2 (4.4%)	1 (2.2%)	3 (6.6%)
Takach et al. [18]	257	12 (4.7%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)	9 (3.5%)
Total	568	20 (5.8%)	14 (3.7%)	21 (3.7%)	35 (6.2%)

Table 4  
Parcel and global results: mortality, MI and stroke<sup>a</sup>

Variable	CEA+SI N = 83 <sup>b</sup>	CABG N = 77	CEA+CABG
Mortality	0	1 (1.3%)	1 (1.3%) <sup>c</sup>
MI	3 (3.6%)	2 (2.6%)	5 (6.3%)
Stroke	2 (2.4%)	3 (3.9%)	5 (6.3%)
Total stroke and mortality			5 (6.3%)

<sup>a</sup> SI indicates staging interval.

<sup>b</sup> Total number of carotid endarterectomies performed on the 77 patients.

<sup>c</sup> The patient who died is one of five who had stroke.

to treat all patients who present with concomitant arterial carotid and coronary disease. Our decision was made mainly because two different surgical teams (cardiac and vascular) are involved, making a simultaneous procedure difficult to coordinate. Most unstable patients can now be stabilised medically in the coronary care unit. This was successfully done in all (five) of our patients. If stabilisation cannot be achieved or the coronary lesions are of extreme severity, CABG should be performed first. As far as we can recall, this was necessary in three of our cases.

Although the results with the simultaneous approach have been well documented, fewer studies report results with the staged approach (Table 3). The overall risk of mortality was 3.7%, that for MI was 5.8% and that for stroke was 2.5%, with a composite rate of death and stroke of 6.2%. In general, these studies also reported increased composite rates of death and stroke in the simultaneous compared with the staged group, although there was often a bias in assigning higher risk patients to the simultaneous approach. The same conclusion, suggesting that combined CABG and CEA may be associated with a higher risk of stroke or death than in staged procedures, was recently reported in a meta-analysis by Borger et al. [11].

To the best of our knowledge, this is the first report of the results of the staged operation used as the routine method to treat all patients with identified concomitant carotid and coronary arterial disease, and this may be one of its weaknesses, as we do not have a control group with which to compare our results. In fact, all series dealing with the

results of the staged operation (Table 3) came from institutions that also use other treatment options, including the combined approach. In the beginning of this experience, we were naturally concerned about the eventual consequences of this method of treatment, with regards to the eventual occurrence of MI during CEA and in the staging interval. In the past, some influential studies had associated CEA in patients with severe uncorrected coronary artery disease with prohibitive rates of perioperative mortality and of MI [9,10]. We agree that this group of patients may be at higher risk of perioperative coronary ischaemic events, but our results, reported herein, with no mortality and an incidence of MI of 3.6%, appear to demonstrate the relative safety of this approach.

Because patient selection is one critical factor in this clinical evaluation, we intended to compare our series (Table 4) only with others, which analyse the simultaneous approach as a method to treat all patients. Even considering that our series is relatively small by comparison with some included, our global mortality (1.3%) and composite death and stroke (6.3%) rates compare favourably with those reported in the literature since 1992 for patients managed using a simultaneous approach (Table 5). However, as it probably might have been expected, our incidence of MI was higher. On the other hand, we did not expect the relatively high incidence of stroke after CABG (three patients; 3.9%), and also the fact that all were ipsilateral to the CEA site. This result underscores the multifactorial aetiology of stroke after CABG, particularly in these high-risk patients, but is insufficient to question the value of prophylactic CEA in reducing the incidence of stroke. We believe that the rate of cerebrovascular accidents in our patients would have been even higher if they had not undergone the CEA before the CABG. However, the occurrence of three strokes, resulting from cerebral damage ipsilateral to the CEA, raises the question of residual carotid disease. Perhaps routine duplex scanning or angiography, which we have not used until now, should be considered in these cases.

In conclusion, stroke after CABG is a dreadful complication. Carotid disease is significantly associated with this neurological outcome. Hence, we believe that the rational approach for the treatment of patients with severe combined

Table 5  
Series reporting results of concomitant carotid and coronary operations since 1992

Series	No. of patients	MI	Stroke <sup>a</sup>	Death	Stroke + death
Vermeulen et al. [19]	230	4 (1.8%)	7 (3.0%)	8 (3.5%)	15 (6.5%)
Akins et al. [21]	200	5 (2.5%)	6 (3.0%)	7 (3.5%)	13 (6.5%)
Daily et al. [23]	100	1 (1.0%)	0	4 (4.0%)	4 (4.0%)
Trachiotis et al. [24]	88	0	4 (4.5%)	3 (3.4%)	7 (7.9%)
Darling et al. [20]	420	?	5 (1%)	10 (2.4%)	15 (3.4%)
Plestis et al. [25]	213	5 (2.3%)	11 (5.1%)	12 (5.6%)	23 (10.7%)
Evangelopoulos et al. [22]	313	10 (2.2%)	7 (2.2%)	28 (8.9%)	35 (11.1%)
Khaitan et al. [26]	121	?	7 (5.8%)	7 (5.8%)	14 (11.6%)
Total	1685	25 (2.2%)	47 (2.8%)	79 (4.7%)	126 (7.5%)

<sup>a</sup> Reversible or permanent stroke.

arterial disease is to submit them to carotid surgery before myocardial revascularisation. The results reported in this study showed that good results are possible with the staged approach even in high-risk patients.

### Acknowledgements

We acknowledge and thank the contribution of our colleagues from the Department of Vascular Surgery, who performed most of the carotid artery operations in the patients included in this series.

### References

- [1] Bull DA, Neumayer LA, Hunter GC, Keks J, Sethi GK, McIntyre KE, Bernhard VM. Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Surg* 1993;1:182–185.
- [2] Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery: multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1857–1863.
- [3] Jonh R, Choudhri AF, Weinberg AD, Ting W, Rose EA, Smith CR, Oz MC. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:30–36.
- [4] Hirofani T, Kameda T, Kumamoto T, Shirota S, Yamano M. Stroke after coronary artery bypass grafting in patients with cerebrovascular disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1571–1576.
- [5] D'Agostino RS, Svensson LG, Neumann DJ, Balkhy HH, Williamson WA, Shahian DM. Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery surgery patients. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1714–1723.
- [6] Salasidis GC, Latter DA, Steinmetz OK, Blair JF, Graham AM. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis, and stroke. *J Vasc Surg* 1995;21:154–160.
- [7] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–53.
- [8] Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *J Am Med Assoc* 1995;273:1421–8.
- [9] Hertzner NR, Lees CD. Fatal myocardial infarction following carotid endarterectomy. *Ann Surg* 1981;194:212–218.
- [10] Lees CD, Hertzner NR. Postoperative stroke and late neurological complications after carotid endarterectomy. *Arch Surg* 1981;116:1561–1568.
- [11] Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, Cohen G, Rao V, Lindsay TF, Naylor CD. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. *Ann Thorac Surg* 1999;68:14–20.
- [12] Bernhard VM, Johnson WD, Peterson JJ. Carotid artery stenosis. *Arch Surg* 1972;105:837–840.
- [13] Reul GJ, Cooley DA, Duncan JM. The effect of coronary bypass on the outcome of peripheral vascular operations in 1093 patients. *J Vasc Surg* 1986;3:788–798.
- [14] Hertzner NR, Loop FD, Beven EG, O'Hara PJ, Krajewski LP. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease. *J Vasc Surg* 1989;9:455–463.
- [15] Faggioli GL, Curl R, Ricotta JJ. The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1990;12:724–731.
- [16] Carrel T, Stillhard G, Turina M. Combined carotid and coronary artery surgery. *Cardiology* 1992;80:118–125.
- [17] Coyle KA, Gray BC, Smith RB. Morbidity and mortality associated with carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 1995;9:21–27.
- [18] Takach TJ, Reul GJ, Cooley DA. Is an integrated approach warranted for concomitant carotid and coronary artery disease? *Ann Thorac Surg* 1997;64:16–24.
- [19] Vermeulen FEE, Hamerlijnk RPHM, Defauw JJAM, Ernst SMPG. Synchronous operation for ischemic cardiac and cerebrovascular disease: early results and long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1992;53:381–390.
- [20] Darling RC, Dylewsky M, Chang BB, Paty PS, Kreienberg PB, Lloyd WE, Shah DM. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting does not increase the risk of perioperative stroke. *Cardiovasc Surg* 1998;6:448–452.
- [21] Akins CW, Moncure AC, Daggett WM, Cambria RP, Hilgenberg AD, Torchiana DF, Vlahakes GJ. Safety and efficacy of concomitant carotid and coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1995;60:311–318.
- [22] Evagelopoulou N, Trenz MT, Beckmann A, Krian A. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in 313 patients. *Cardiovasc Surg* 2000;8:31–40.
- [23] Daily PO, Freeman RK, Dembitsky WP, Adamson RM, Moreno-Cabral RJ, Marcus S, Lamphere JA. Cost reduction by combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1185–1193.
- [24] Trachiotis GD, Pfister AJ. Management strategy for simultaneous carotid endarterectomy and coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1013–1018.
- [25] Plestis KA, Ke S, Jiang ZD, Howell JF. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass: immediate and long-term results. *Ann Vasc Surg* 1999;13(1):84–92.
- [26] Khaitan L, Sutter FP, Goldman SM, Chamorgeorgakis T, Wertan MAC, Priest BP, Whitlark JD. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000;69:421–424.



**PUBLICAÇÃO Nº 5**

Pedro E Antunes, J Ferrão D'Oliveira, Manuel J Antunes

**NONCARDIOPLEGIC CORONARY SURGERY IN PATIENTS WITH SEVERE LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION**

Eur J Cardiothorac Surg 1999;16; 331-6



ELSEVIER

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 16 (1999) 331–336

EUROPEAN JOURNAL OF  
CARDIO-THORACIC  
SURGERY

www.elsevier.com/locate/ejcts

## Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction

Pedro E. Antunes, J. Ferrão de Oliveira, Manuel J. Antunes\*

*Cardiothoracic Surgery, University Hospital, Coimbra, Portugal*

Received 22 February 1999; received in revised form 25 May 1999; accepted 9 June 1999

### Abstract

**Objectives:** Although most surgeons use cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass grafting (CABG), some still use non-cardioplegic methods with very good early and long-term outcome. However, the results in patients with severe left ventricular dysfunction remain unproved. This study evaluates the perioperative mortality and morbidity in patients with severe left ventricular dysfunction submitted to CABG using non-cardioplegic methods. **Methods:** From April 1990 through December 1997, 3,180 patients were consecutively subjected to isolated CABG using non-cardioplegic methods, for construction of the distal anastomoses. This prospective study is based on the 107 (3.4%) patients with severe impairment of the left ventricular function (ejection fraction < 30%). The mean age at operation was  $57.0 \pm 9.2$  years and 95.3% of patients were male. Fifty three patients (49.5%) were in class CCS III / IV and 12 (11.2%) were subjected to urgent surgery. A history of previous myocardial infarction was recorded in 99 (92.5%) patients. Ninety seven (90.6%) patients had triple vessel and 17 (15.9%) left main stem disease, and 77 (71.9%) had a left ventricular end-diastolic pressure > 20 mmHg. Cardiopulmonary bypass time was  $73.1 \pm 21.7$  min. The mean number of grafts per patient was 3.2. At least one internal mammary artery was used in all cases and 16 patients (14.9%) had bilateral internal mammary artery grafts (1.2 arterial grafts/patient). Endarterectomies were performed in 23 (21.5%) patients. **Results:** Perioperative mortality was 2.8% (respiratory-1; cardiac-2). Forty one (38.3%) patients required inotropes, but for longer than 24 h in only 12 (11.2%), and two (1.9%) needed intra-aortic counterpulsation. The incidence of myocardial infarction was 2.8%. Two (1.9%) patients had reintervention for haemorrhage and another five (4.6%) for sternal complications. The incidences of supraventricular arrhythmias, renal failure and cerebrovascular accident were 16.8%, 3.6% and 2.8%, respectively. The mean time of hospital stay was  $9.3 \pm 6.4$  days. **Conclusion:** These results appear to demonstrate that non-cardioplegic methods afford good myocardial protection and operating conditions with excellent applicability, even in patients with severe left ventricular dysfunction. © 1999 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Coronary surgery; Left ventricular dysfunction; Myocardial protection; Intermittent aortic cross-clamping; Fibrillatory arrest

### 1. Introduction

Revascularization of ischemic myocardium in patients with severe left ventricular function still constitute a surgical challenge. Despite advances in the surgical technique and myocardial protection, perioperative morbidity and mortality remain high [1–3]. There is no consensus as to the optimal method of myocardial protection during CABG. Although most surgeons use cardioplegia for myocardial protection in any of its numerous variations during CABG, some still use non-cardioplegic methods. These include intermittent aortic cross-clamping and ventricular fibrillation with local control of coronary blood flow.

The safety and efficacy of non-cardioplegic methods have been demonstrated during elective primary and reoperative CABG, as well as in higher risk patients [4–14], and are further endorsed by some prospective randomised clinical trials [15–17]. Despite the continued use of non-cardioplegic methods since the early days of coronary surgery, in the last two decades there has been, to our knowledge, no report specifically addressing its results in patients with severe left ventricular dysfunction.

In this paper, we report the experience that we have obtained with these methods in 107 such patients.

### 2. Material and methods

#### 2.1. Patient's data

Between April 1990 and December 1997, 3180 patients

\* Corresponding author. Cirurgia Cardiotóracica, Hospitais da Universidade, 3049 Coimbra Codex, Portugal. Tel.: +351-39-400-418; fax: +351-39-829-674.

E-mail address: antunes.cct.huc.@mail.telepac.pt (M.J. Antunes)

were consecutively subjected to isolated CABG using non-cardioplegic methods, i.e. intermittent aortic cross-clamping (initial 540 patients) or ventricular fibrillation (last consecutive 2640 patients). This prospective study is based on the 107 (3.4%) patients with severe impairment of the left ventricular function, i.e. with an ejection fraction of less than 30% (range 14–29%), as assessed by ventriculography or gated blood pool scintigraphy. All patients had angina or demonstrable ischemia and significant lesions in bypassable vessels. Patients undergoing associated procedures, such as valvular surgery, closure of ventricular septal defects or excision of ventricular aneurysms were not included in this series. A database comprising 38 perioperative variables for each patient was analysed. There were no cases of reoperation among these patients.

Preoperative clinical and angiographic data are summarised in Table 1. The mean age at operation was  $57.0 \pm 9.2$  years and 95.3% of the patients were male. Ninety five patients (88.8%) underwent elective operations and twelve (11.2%), who had unstable symptoms with maximal medical therapy, including intravenous nitrates, required urgent operation. As to the extent and severity of the coronary disease, 97 patients (90.6%) had triple and 10 (9.4%) double vessel disease, and 17 (15.9%) had left main disease. A left ventricular end-diastolic pressure  $>20$  mmHg was observed in 77 patients (71.9%).

Table 1  
Preoperative clinical data<sup>a</sup>

	No.	%
Mean age (years)	$57.5 \pm 9.2$	
Sex (male)	102	95.3
<i>Coronary risk factors</i>		
Diabetes mellitus	32	29.9
Smoking	71	66.3
Hypertension	52	48.6
Dislipidemia	51	47.6
Family history of CAD	25	23.4
<i>History of MI</i>		
Old	93	86.9
Recent (< 30 days)	6	5.6
Peripheral vascular disease	4	3.7
<i>Angina (CCS class)</i>		
I/II	42	39.2
III/IV	53	49.5
Unstable angina	12	11.2
<i>Extent of disease</i>		
Two vessels	10	9.4
Three vessels	97	90.6
Left main disease	17	15.9
LVEDP > 20 mmHg	77	71.9
IABP support	1	0.9

<sup>a</sup> MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; CCS, Canadian Cardiovascular Society; IABP, intraaortic balloon pump; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure.

## 2.2. Surgical technique

Cardiopulmonary bypass was conducted with non-pulsatile flow and mild hypothermia (32°C). On cardiopulmonary bypass the systemic perfusion pressure was electively maintained at 55–65 mmHg. A left ventricular vent was always used, introduced through the right superior pulmonary vein into the left atrium. No topical cooling was used. In the first 17 patients of this series we used intermittent aortic cross-clamping, a technique described in detail in a previous report. In the remaining cases, ventricular fibrillation without clamping was used for construction of the distal anastomoses. The technique used was essentially that previously described by Akins, and we detail here only some aspects related to the method. Although ventricular fibrillation occurred spontaneously in some patients, as the heart cooled down or with manipulation, frequently a brief application of a direct electrical current was necessary to initiate ventricular fibrillation.

The choice of the territory to be revascularized first depended on several factors. Generally speaking, the most ischemic area and occluded arteries were addressed first, with the exception of the anterior wall, in order to avoid excessive traction on the internal mammary artery pedicle, after anastomosis to the left anterior descending artery. If there was no clear indication of a significant ischemic area, we generally constructed first the anastomoses to the right coronary artery and/or branches of the inferior surface of the heart. Next were the anastomosis to the vessels of the circumflex system and last were those to the anterior descending artery and its diagonal branches. Control of the residual and/or collateral blood flow is, obviously, an important aspect of these techniques and was achieved by a variety of methods. Commonly, we could obtain a dry field with the use of the coronary occluders and a soft jet of oxygen. Occasionally, however, we would also slow down the pump flow transiently or, if necessary, even cross-clamp the aorta. Early in the series, the proximal anastomosis of each vein graft was generally constructed immediately after the distal one with a side-biting clamp. Currently, all distal anastomoses are constructed first, followed by all proximal anastomoses in a single partial clamping period during which the heart is defibrillated and allowed to beat. Systemic rewarming was begun during the performance of the last distal anastomosis. In order to measure the filling pressures in the post-operative period, a catheter was placed into the left atrium, through the ventricular venting site, and left in place for 24 to 48 h.

The left internal mammary artery was grafted to the anterior descending artery in all patients, in 9 cases with sequential anastomoses to its diagonal branches. The right mammary artery was used in 16 cases, in all but one as a free graft, essentially to branches of the circumflex system. Double mammary artery grafting was used, as a rule, in patients younger than 60 years with a favourable coronary anatomy, i.e. a single large obtuse marginal branch. The

Table 2  
Operative data<sup>a</sup>

	No.	%
<i>Surgical priority</i>		
Elective	95	88.8
Urgent/emergent	12	11.2
No. of grafts/patient	3.1	
<i>Arterial conduits</i>		
LIMA	107	100.0
RIMA	16	14.9
Enderectomy	23	21.5
Perfusion time (min)	73.0 ± 21.7	
Aortic crossclamp (min) <sup>b</sup>	19.9 ± 9.1	
Crossclamp/graft (min) <sup>b</sup>	6.4	

<sup>a</sup> LIMA and RITA: left and right internal mammary artery.

<sup>b</sup> Population: 17 patients in whom intermittent aortic cross-clamping was used.

proximal anastomoses of free arterial grafts were usually constructed over the aortic anastomosis of a venous graft.

Bloodless prime was used in more than 90% of the cases, whenever the haematocrit was greater than 40%, and blood was not given unless the haematocrit dropped below 25% during cardiopulmonary bypass. Patients were actively vasodilated, both during and after the procedure to keep the mean arterial blood pressure at 55–65 mmHg, for cardiac outputs at normal or above normal levels. Towards the end of the procedure, all blood remaining in the oxygenator and tubing was given back to the patient. Collected mediastinal blood shed during the first 6 postoperative hours was reinfused.

### 3. Results

Internal mammary grafts were used in all patients, including 16 (14.9%) in whom both left and right internal mammary arteries were used, for a total of 132 arterial anastomoses (1.2 per patient). Additionally, 208 venous anastomoses (1.9 per patient) were constructed. Hence, an average of 3.1 coronary artery branches were bypassed per patient. Enderectomies were performed in 23 patients (21.5%), 18 of the right and 5 of the left coronary system. In the intermittent aortic crossclamp group (17 patients) the average crossclamp time per graft was 6.4 min., adding to a global clamp time of 19.9 ± 9.1 min (range 7–34 min). The cardiopulmonary bypass time for all patients was 73.0 ± 21.7 min (range 39–147 min) (Table 2).

#### 3.1. Mortality

There were three (2.8%) perioperative deaths (defined as deaths in the hospital or within 30 days if the patient was discharged sooner). The first of the three patients was a 67-year old man who died of respiratory failure on the 33rd postoperative day. The second was a 44-year old man who

died of acute cardiac failure on the 3rd postoperative day. The third was a 46-year old man who developed severe bilateral pneumonia and acute mediastinitis and died of chronic cardiac failure on the 67th postoperative day. This was the only patient operated on under ventricular fibrillation, without aortic clamping. Because there were only three deaths, predictors of operative mortality could not be derived from the current series.

#### 3.2. Morbidity

Forty one patients (38.3%) required inotropic support (defined as the use of any inotropic agent after the patient left the operating room), but for longer than 24 h in only 12 cases (11.2%). An intra-aortic balloon was used in two patients (1.9%) to assist weaning from cardiopulmonary bypass, including that which had already been inserted preoperatively. There were ECG criteria of perioperative myocardial infarction in three patients (2.8%). Two patients (1.9%) were returned to the operating room because of haemorrhage and five (4.6%) had reoperation for sternal complications, including 3 with the diagnosis of acute mediastinitis (presence of pus or bacterial growth in the mediastinal tissues sampled during surgical re-exploration). Supraventricular arrhythmias necessitating medical and/or electrical treatment occurred in 18 patients (16.8%). One patient (0.9%) had an episode of ventricular fibrillation, and 3 (2.8%) transient complete AV block. Four patients (3.6%) developed acute renal failure (creatinine >2.5 mg/dl) that did not require dialysis. Three patients (2.8%) had a cerebrovascular accident and another 3 delirium (Table 3). The mean time of hospital stay was 9.3 ± 6.4 days for the whole group and 8.4 ± 1.8 days for survivors.

Table 3  
Perioperative mortality and morbidity

	No.	%
Mortality	3	2.8
Morbidity		
<i>Inotropic support</i>		
< 12 h	16	14.9
12–24 h	13	12.2
> 24 h	12	11.2
IABP support	2	1.9
Perioperative MI	3	2.8
Acute renal failure	4	3.6
Respiratory failure	1	0.9
Reoperation for bleeding	2	1.9
Reoperation for sternal complications	5	4.6
Stroke	3	2.8
Delirium	3	2.8
<i>Arrhythmias</i>		
Supraventricular tachycardia	18	16.8
Ventricular fibrillation	1	0.9
Complete heart block	3	2.8

## 4. Discussion

### 4.1. Surgical technique and myocardial protection

Hypothermic ventricular fibrillation, with or without intermittent aortic cross-clamping, was used in the earliest days of coronary surgery for ischemic heart disease but most surgeons now use one of several forms of cardioplegia for myocardial protection during CABG.

There is no doubt that cardioplegia affords good protection to the myocardium. An unlimited number of reports dealing with cardioplegia in any of its numerous variations showed it unequivocally. However, this does not mean that non-cardioplegic methods, which are still used by some, result in a lesser protection. The safety and efficacy of these methods have been demonstrated in primary and reoperative CABG as well in higher risk patients [4–13]. In fact, three recent prospective randomised clinical trials have demonstrated that intermittent aortic cross-clamping provides equivalent, if not better protection than blood cardioplegia. In 1994, Anderson et al. [15] performed a study using either blood cardioplegia or fibrillatory arrest with intermittent ischemia in the context of elective CABG and found lower post-operative serum levels of CK-MB and troponin T in the group of intermittent ischemic arrest. In the same year, Gerola et al. [16] found no significant difference in the release of cardiac enzymes between the same two techniques. Finally, in 1998, Musumeci et al. [17] found that intermittent ischemic arrest was associated with lower release of the cardiac-specific enzymes CK-MB, Troponin T and Troponin I.

There is also some evidence that non-cardioplegic methods preserve LV diastolic function better. In a recent comparative study conducted in patients subjected to elective CABG, Casthely et al. [18] found that impairment in LV diastolic function in the immediate perioperative period was minimal when ventricular fibrillation and intermittent cross-clamping was used, while it was highly significant when retrograde and antegrade blood cardioplegia were used.

We have used cardioplegia for myocardial protection during CABG until about 9 years ago. Since then, we have continuously used intermittent aortic cross-clamping and later ventricular fibrillation without aortic occlusion. There was no major reason to move to non-cardioplegic techniques, other than, in our opinion, their simplicity. We now prefer non-cardioplegic methods, not only because they are safe and efficient but also because they are more versatile and allow greater operative flexibility. In a previous report [8], we have discussed the basic operative principles and technical aspects related to the method of intermittent aortic cross-clamping. In that work, we had found that patients operated on with intermittent cross-clamping had better clinical outcome and lower requirements for inotropic support, when compared with those operated on under cardioplegia immediately before the change of the myocardial protection strategy, using otherwise identical techniques.

Since the middle of 1992, we have been using ventricular fibrillation, without aortic occlusion, with success for primary and reoperative CABG, as well as for resection of left ventricular aneurysms and for closure of ischemic ventricular septal defects. The main reason to change from intermittent aortic cross-clamping to ventricular fibrillation without aortic occlusion was that we found it even simpler, as we learnt to obtain good local control and operating conditions. But, besides the patient with an atherosclerotic aorta, in whom there is an obvious disadvantage in clamping the aorta, in routine cases these two non-cardioplegic techniques have basically the same advantages. Hence, the option to clamp the aorta is mainly a matter of convenience and exposure, and is still occasionally made.

The basic principles of the technique were developed in the late 1960s and early 1970s, supported by numerous research studies, and since then only minor modifications have been added. The technique which we have used was essentially that previously described by Akins [11]. Nevertheless, there were some differences and probably the most important is that which relates to the systemic perfusion pressure during the period of fibrillatory arrest. Supported by some experimental animal works, Akins advised the maintenance of an aortic root pressure of 80 to 100 mmHg [9]. Based on our own clinical experience, we believe that a perfusion pressure around 60–65 mmHg is safe to maintain an adequate perfusion gradient across the coronary vascular bed and good subendocardial perfusion, even in hypertrophied hearts. Additionally, active peripheral vasodilatation, improves tissue perfusion and decreases the afterload when the heart beating is resumed. We have found that with this policy the requirement for inotropic support was markedly reduced.

### 4.2. Results

The results reported here confirm those of other surgeons in that non-cardioplegic techniques are safe and effective in preserving the myocardium during CABG. Although the number of patients included is limited, a major relevance of this report lies in that it includes all cases with severe LV dysfunction who underwent CABG during an 8-year period in one department, all operated on by one surgeon (MA). On the other hand, and in the absence of other secure indicators of myocardial lesion, clinical performance is an acceptable way of assessing the adequacy of the myocardial protection, and this may be particularly true in this group of patients with severe left ventricular dysfunction.

Although this study was not designed to compare different techniques of myocardial protection, the perioperative clinical results provide suitable hard points to allow comparison with other series. Table 4 summarises studies of CABG performed with cardioplegic techniques in patients with severe LV dysfunction published since 1990 [1–3,19–22]. The operative mortality ranged from 4.8 to 15.0%. Our peri-

Table 4

Studies published since 1990 of CABG in patients with severe left ventricular dysfunction performed with cardioplegic techniques

First Author	No. of patients	Years	EF	30-day mortality (%)
Milano [1]	118	1981–91	≤ 0.25	11.0
Christakis [2]	487	1982–90	≤ 0.20	9.8
Kaul [3]	210	1987–92	≤ 0.20	10.0
Lansman [19]	42	1986–90	≤ 0.20	4.8
Sanchez [20]	23	1982–89	Mean 0.28	9.0
Blakeman [21]	20	1984–88	Mean 0.18	15.0
Wong [22]	22	1986–89	Mean 0.25	9.0

operative mortality of 2.8% compares favourably with these, even considering that some of the studies were conducted in patients with an ejection fraction of 20% or less.

As occurred with other studies [1–3,19], we have had a higher (38.3%) requirement for inotropic support than in our patients without LV dysfunction (7.6%), although only 11.2% of the patients required it for longer than 24 h. Besides the LV dysfunction, per se, one additional possible reason for this difference may be related to the fact that in this group of patients we may have had a greater tendency for 'prophylactic' use of inotropic agents, i.e. their use may not have been directly related to the presence of low-cardiac output in many instances. By contrast with other studies [1–3,19], we report a much lower use of IABP; it was utilised to assist weaning from cardiopulmonary bypass in only two patients, but in one it had already been inserted preoperatively.

The incidence of perioperative myocardial infarction, which is also a good clinical indicator of myocardial protection, was 2.8% in our series; this result is quite acceptable and even compares favourably with those of some other studies [2,22]. Although the incidence of cerebrovascular accidents was somewhat high, at 2.8%, we did not find any significant difference between the two techniques of myocardial preservation used (with or without aortic cross-clamping). Finally, the low incidence of other causes of morbidity, as well as the mean time of hospital stay ( $9.3 \pm 6.4$  days), also constitute good clinical benchmarks for a relatively smooth perioperative period and, presumably, are an index of good myocardial performance.

In conclusion, the results in this series appear to demonstrate that non-cardioplegic methods afford good myocardial protection and operating conditions with excellent applicability, even in patients with severe left ventricular dysfunction. They remain very usefully alternative techniques of myocardial preservation, and should be known to everyone who does coronary surgery.

## References

- [1] Milano CA, White WD, Smith R, Jones RH, Lowe JE, Smith PK, Jones RH, Lowe JE, Smith PK, Trigt PV. Coronary artery bypass in patients with severely depressed ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1993;56:487–493.
- [2] Christakis GT, Weisel RD, Fremes SE, Ivanov J, David TE, Goldman BS, Salerno TA. Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1083–1092.
- [3] Kaul TK, Agnihotri AK, Fields BL, Riggins LS, Wyatt DA, Jones CR. Coronary artery bypass grafting in patients with an ejection fraction of twenty percent or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1001–1012.
- [4] Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, Lundy EF, Gasmann CJ. Applicability of non-cardioplegic coronary bypass to high-risk patients: selection of patients, technique, and clinical experience in 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:230–237.
- [5] Akins CW, Carroll DL. Event-free survival following non-emergency myocardial revascularization during hypothermic fibrillatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1987;43:628–633.
- [6] Flameng W. Intermittent ischemia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5:107–113.
- [7] Taggart DP, Bhusari S, Hooper J. Intermittent ischemic arrest and cardioplegia in coronary artery surgery: coming full circle? *Br Heart J* 1994;72:136–139.
- [8] Antunes MJ, Bernardo JB, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1992;6:189–194.
- [9] Akins CW. Hypothermic fibrillatory arrest for coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 1992;7:342–347.
- [10] Bonchek LI, Burlingame MW. Coronary artery bypass without cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:261–267.
- [11] Akins CW. Non-cardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:174–181.
- [12] Akins CW. Early and late results following emergency isolated myocardial revascularization during hypothermic fibrillatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1987;43:131.
- [13] Bonchek LI. Technical considerations for coronary artery bypass without cardioplegia. *J Card Surg* 1992;7:333–341.
- [14] Taggart DP, Atari C, Wong P, Paul EA, Wright JE. Applicability of intermittent global ischemia for repeat coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:501–507.
- [15] Anderson JR, Hossein-Nia M, Kallis P, Pye M, Holt DW, Murday AJ, Treasure T. Comparison of two strategies for myocardial management during coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1994;58:768–773.
- [16] Gerola LR, Oliveira SA, Moreira LP, Dallan LO, Delgado P, Luz PL, Jatene AD. Blood cardioplegia with warm reperfusion versus intermittent aortic cross clamping in myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:491–496.
- [17] Musumeci F, Feccia M, MacCarthy PA, Ellis GR, Mammanna L, Brinn F, Penny WJ. Prospective randomized trial of single clamp technique versus intermittent ischemic arrest: myocardial and neurological outcome. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1998;13:702–709.

*P.E. Antunes et al. / European Journal of Cardio-thoracic Surgery 16 (1999) 331–336*

- [18] Casthely PA, Shah C, Mekhjian H, Swistel D, Yoganathan T, Komer C, Miguelino RA, Rosales R. Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: a correlative study with three different myocardial protection techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:254–260.
- [19] Lansman SL, Cohen M, Galla JD, Machac J, Quintana CS, Ergin MA, Griep RB. Coronary bypass with ejection fraction of 0.20 or less using centigrad cardioplegia: long term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1993;56:480–486.
- [20] Sanchez JA, Smith CR, Drusin RE, Reison DS, Malm JR, Rose EA. High risk reparative surgery, a neglected alternative to heart transplantation. *Circulation* 1990;82 (suppl 4):302–305.
- [21] Blakeman BM, Pifarre R, Sullivan H, Constanzo-Nordin MR, Zucker MJ. High risk heart surgery in the heart transplant candidate. *J Heart Transplant* 1990;9:468–472.
- [22] Wong JW, Tong MC, Ong KK. Coronary artery bypass in patients with impaired left ventricular function. *Ann Acad Med Singapore* 1990;103:1083–1092.



**PUBLICAÇÃO Nº 6**

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

**CORONARY SURGERY WITH NON-CARDIOPLEGIC METHODS IN PATIENTS WITH ADVANCED LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION – IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS**

Heart 2003; 89: 427-31

## INTERVENTIONAL CARDIOLOGY AND SURGERY

## Coronary surgery with non-cardioplegic methods in patients with advanced left ventricular dysfunction: immediate and long term results

P E Antunes, J M Ferrão de Oliveira, M J Antunes

Heart 2003;89:427-431

**Objective:** To evaluate perioperative results and long term survival in patients with severe left ventricular (LV) dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) using non-cardioplegic methods.

**Methods:** From April 1990 through December 1999, 4100 consecutive patients underwent isolated CABG using hypothermic ventricular fibrillation. Of these, 141 (3.4%) had severe LV dysfunction (ejection fraction < 30%). Mean age was 58.3 (9.6) years. 64 patients (45.4%) were in Canadian Cardiovascular Society class III or IV and 16 (11.3%) were subjected to urgent or emergent surgery. A previous myocardial infarction was recorded in 127 (90.1%). The majority (89.4%) had triple vessel and 26 (18.4%) had left main disease. The mean number of grafts per patient was 3.1. At least one internal thoracic artery was used in all patients and 21 (14.8%) had bilateral internal thoracic artery grafts (1.2 arterial grafts per patient).

**Results:** Perioperative mortality was 2.8% (4 patients) and the incidence of acute myocardial infarction 2.8%. 50 (35.5%) patients required inotropes but only 16 (11.3%) required it for longer than 24 hours; 5 patients (3.5%) needed mechanical support. The incidence of renal failure was 3.5%. Mean duration of hospital stay was 9.6 (8.3) days. Follow up was 95% complete and extended for a mean of 57 (30) months. Late mortality was 11.5%. Actuarial survival rates at 1, 3, and 5 years were 96%, 91%, and 86%, respectively.

**Conclusions:** Non-cardioplegic techniques are safe and effective in preserving the myocardium during CABG in patients with coronary artery disease and poor LV function, with low operative mortality and morbidity, and encouraging medium to long term survival rates.

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Professor Manuel J Antunes, Cirurgia Cardiorrástica, Hospitais da Universidade, 3049 Coimbra Codex, Portugal; antunes.cct.huc@mail.telepac.pt

Accepted 20 November 2002

Coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with advanced left ventricular (LV) dysfunction has been regarded as a high risk procedure.<sup>1,2</sup> However, because alternative surgical treatments (such as transplantation and cardiomyoplasty) have considerable limitations and the results of medical treatment are often unsatisfactory, revascularisation should always be considered as a treatment option.<sup>3,4</sup> In addition, advances in surgical technique, perioperative care, and myocardial protection have enhanced the safety of CABG in this cohort of patients.<sup>5-9</sup>

Effective myocardial preservation is essential for successful CABG when the myocardium is handicapped. However, there is still controversy over the optimal technique of myocardial protection and a variety of safe and effective methods, which involve the use of either crystalloid or blood cardioplegia, are available and routinely used by most surgeons. Nonetheless, non-cardioplegic methods have gained in popularity. For the past 10 years, we have routinely opted to perform CABG under hypothermic ventricular fibrillation. The present study was undertaken to assess the results achieved by this approach in patients with severe LV dysfunction.

#### PATIENTS AND METHODS

Demographic, clinical, operative, perioperative, and in-hospital outcome data were collected prospectively and entered into a computerised database comprising all patients undergoing CABG at our institution. From this database, the records of 4100 patients undergoing isolated CABG with non-cardioplegic methods between April 1990 and December 1999 were retrieved for analysis. Data for 141 (3.4%) patients (group 1) with severe impairment of LV function (ejection fraction (EF) < 30%), determined semiquantitatively by

contrast ventriculography, were analysed. Echocardiography and nuclear ventriculography were carried out in a minority of patients and, when these additional data were available, the highest EF value was used for subsequent analysis. All patients had angina or evidence of ischaemia.

#### Patients

Table 1 details the perioperative clinical and angiographic data. The mean age of the 133 male (94.3%) and eight female patients was 58.3 (9.6) years. Forty (28.6%) patients had diabetes and 72 (51.1%) had dyslipidaemia. Sixty four (45.4%) were in Canadian Cardiovascular Society class III or IV. Twelve (8.5%) patients had been on intravenous antianginal medication in the last two days before the operation (unstable angina). A previous myocardial infarction was recorded in 127 patients (90.1%), 11 (7.8%) of which had occurred in the 30 days preceding coronary surgery. The majority (88.7%) of the patients were operated on electively.

One hundred and twenty six patients (89.4%) had triple and 14 (9.9%) had double vessel coronary disease. Twenty six (18.4%) had left main disease. There was only one case of repeat CABG among these patients. By definition, the EF was < 30% in all cases (range 12-29%).

#### Surgical technique and operative data

Cardiopulmonary bypass was instituted using a bubble or membrane oxygenator and non-pulsatile flow. Patients were

**Abbreviations:** CABG, coronary artery bypass grafting; EF, ejection fraction; ITA, internal thoracic artery; LV, left ventricular

**Table 1** Preoperative clinical data in 141 patients with left ventricular dysfunction

	Number
Mean age (years)	58.3 (9.6)
Sex (male)	133 (94.3%)
Coronary risk factors	
Diabetes mellitus	40 (28.6%)
Smoking	92 (65.2%)
Hypertension	70 (49.6%)
Dyslipidaemia	72 (52.2%)
Family history of CAD	33 (23.6%)
History of MI	
Old	116 (82.3%)
Recent (<30 days)	11 (7.8%)
Peripheral vascular disease	22 (15.6%)
Cerebrovascular disease	5 (3.5%)
Angina (CCS class)	
I	14 (9.9%)
II	63 (44.7%)
III	46 (32.6%)
IV	18 (12.8%)
Unstable angina	12 (8.5%)
Cardiomegaly	64 (45.4%)
Anaemia	10 (7.1%)
Extent of disease	
One vessel	1 (0.7%)
Two vessels	14 (9.9%)
Three vessels	126 (89.4%)
Left main disease	26 (18.4%)
LVEDP >20 mm Hg	107 (75.8%)
Prior IABP support	1 (0.7%)

CAD, coronary artery disease; CCS, Canadian Cardiovascular Society; IABP, intra-aortic balloon pump; LVEDP, left ventricular end diastolic pressure; MI, myocardial infarction.

cooled to an oesophageal temperature of 30–32°C. An LV vent was always placed through the right superior pulmonary vein and left atrium. No topical cooling was used.

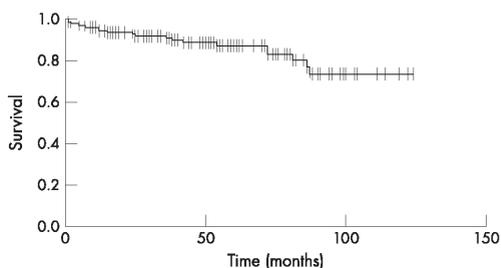
The method predominantly used during the construction of the distal anastomoses was ventricular fibrillation, without clamping of the aorta. This method has been described in detail in a previous report, and we refer here to only some aspects.<sup>8</sup>

Generally, the anastomoses to the right coronary artery or its branches on the inferior surface of the heart were constructed first, followed by the anastomoses to the branches of the circumflex system. Bypasses to the anterior descending artery and its diagonal branches were performed last. Very early in the series, the proximal anastomoses of each vein graft was usually constructed immediately after the distal one, but now all distal anastomoses are constructed first, followed by all proximal anastomoses in a single partial clamping period. In the case of ongoing ischaemia, the coronary artery branch that was likely to be involved was grafted first followed immediately by the proximal anastomosis. Control of residual and collateral blood flow was achieved by a variety of methods, mainly with the use of the coronary occluders and a gentle jet of oxygen.

Internal thoracic artery (ITA) grafts were used in all patients. In 21 (14.8%) patients both left and right ITAs were used, for a mean of 1.2 (0.4) arterial anastomoses per patient. Additionally, a mean of 1.9 (0.8) venous anastomoses were constructed per patient. Hence, an average of 3.1 (0.7) coronary artery branches were bypassed per patient. Endarterectomies were performed in 26 cases (18.4%), 19 of the right coronary and seven of the left system. Perfusion time was 69.4 (20.2) minutes.

#### Statistical methods

Data were collected prospectively on standard forms and entered into a computerised database. All data were retrospectively analysed with the assistance of Systat statistical

**Figure 1** Kaplan-Meier survival curve of the 141 patients in the study.

software (Systat Software Inc). All data are expressed as mean (SD) or as proportions. For univariate analysis of categorical data, the  $\chi^2$  test ( $2 \times 2$  contingency tables) or Fisher's exact test were used. Univariate analysis of continuous variables was carried out using Student's *t* test. Long term actuarial survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method.

#### RESULTS

There were four (2.8%) perioperative deaths (defined as deaths in the hospital or within 30 days if the patient was discharged sooner). Three patients died of cardiac failure and one of respiratory failure. Fifty patients (35.5%) required inotropic support (defined as the use of any inotropic agent after the patient left the operating room) but only 16 (11.3%) for periods longer than 24 hours. Mechanical support (intra-aortic balloon or IV assist device) was used in five patients (3.5%). Five patients (3.5%) developed acute renal failure (creatinine > 220  $\mu\text{mol/l}$ ) but none required dialysis. Four patients (2.8%) had ECG criteria of perioperative myocardial infarction. Supraventricular arrhythmias necessitating medical or electrical treatment occurred in 24 patients (17.0%). Three patients (2.1%) had an episode of ventricular fibrillation, successfully converted, and another three had transient complete atrioventricular block. Three patients (2.1%) required re-exploration because of haemorrhage and seven (4.9%) were reoperated for sternal dehiscence, including three with the diagnosis of acute mediastinitis (presence of pus or bacterial growth in the mediastinal tissues sampled during surgical re-exploration). Five patients (3.5%) had a cerebrovascular accident, all with at least partial recovery. The mean length of hospital stay was 9.6 (8.3) days.

Follow up was conducted by mail or telephone and was 95% complete. The mean follow up time of the 130 survivors (seven patients were lost) was 57 (30) months (range 9–124 months). Fifteen patients (11.5%) had died. The actuarial survival at one, three, and five years was 96%, 91%, and 86%, respectively (fig 1).

To place the immediate results into perspective, results for group 1 were compared with the clinical, angiographic, and operative data, as well as of the mortality and in-hospital events, of 3557 patients with normal LV function or only mild dysfunction ( $\text{EF} \geq 40\%$ ) who had undergone isolated CABG during the same time period (group 2; tables 2 and 3).

Compared with group 2 patients, those in group 1 were younger and had higher incidences of peripheral vascular disease, anaemia, cardiomegaly, and prior myocardial infarction. There were no significant differences in the angina symptoms or in the preoperative use of intra-aortic balloon pump.

On the other hand, patients with severe LV dysfunction had more extensive coronary artery disease (mean number of vessels involved was 2.9 v 2.7 in group 2;  $p < 0.001$ ). This difference results essentially from a larger number of patients with single vessel disease in group 2. Hence, as would be expected,

**Table 2** Comparison of clinical and operative data between groups 1 and 2

Variable	Group 1	Group 2	p Value
Number of patients	141	3557	
Mean age (years)	58.3 (9.6)	60.1 (9.2)	0.032
Sex (female) (%)	5.7	11.7	0.027
Coronary risk factors (%)			
Diabetes mellitus	28.6	20.3	0.017
Smoking	65.2	53.9	0.008
Hypertension	49.6	56.9	NS
Dyslipidaemia	52.2	55.5	NS
Family history of CAD	23.6	22.2	NS
History of MI (%)			
Old	82.3	45.1	<0.001
Recent (<30 days)	7.8	4.9	NS
Peripheral vascular disease (%)	15.6	11.1	0.023
Cerebrovascular disease (%)	3.5	4.8	NS
Angina (CCS class III/IV)	46.1	42.0	NS
Cardiomegaly (%)	45.4	7.9	<0.001
Anaemia (%)	7.1	4.2	0.042
Number of diseased vessels (mean)	2.9 (0.3)	2.7 (0.6)	<0.001
Left main disease (%)	18.4	15.8	NS
Surgical priority (elective) (%)	89.3	92.1	NS
Number of grafts/patient (mean)	3.1 (0.7)	2.8 (0.8)	<0.001
Number of arterial grafts/patient (mean)	1.2 (0.5)	1.3 (0.5)	NS
Number of venous grafts/patient (mean)	1.9 (0.8)	1.5 (0.8)	<0.001
Arterial conduits (%)			
LITA	100.0	99.2	NS
RITA	14.8	24.1	<0.001
Endarterectomy (%)	18.4	9.2	<0.001
Perfusion time (min) (mean)	69.4 (20.2)	63.2 (26.0)	<0.001

LITA, left internal mammary artery; RITA, right internal mammary artery.

**Table 3** Comparison of results (%) between groups 1 and 2

Variable	Group 1	Group 2	p Value
Mortality	2.8	0.9	0.025
Morbidity			
Inotropic support	35.5	5.5	<0.001
Mechanical support	3.5	0.6	<0.001
Perioperative MI	2.8	4.1	NS
Acute renal failure	3.5	2.8	NS
Reoperation for bleeding	2.1	2.5	NS
Reoperation for sternal complications	4.9	2.1	0.022
Stroke	3.5	2.1	NS
Arrhythmias	19.1	23.3	NS
Hospital stay (mean time in days)	9.6(8.3)	7.9(5.6)	0.002

there was a significant difference in the number of coronary artery grafts constructed per patient (3.2 v 2.8, respectively;  $p < 0.0001$ ). The mean number of arterial grafts per patient was similar in the two groups.

Mortality was higher in group 1 (2.8%) than in group 2 (0.9%;  $p = 0.025$ ). The use of inotropes or mechanical support and the number of sternal complications were also higher in group 1. There were no significant differences in the incidences of myocardial infarction, stroke, acute renal failure, arrhythmias, and reoperation for bleeding. Finally, patients in group 1 had a longer hospital stay (1.7 days longer;  $p = 0.002$ ) but there was no difference if only survivors were counted.

## DISCUSSION

Patients with coronary disease and advanced LV dysfunction have a poor prognosis when treated only medically. They have a limited survival and usually die of cardiac causes. On the other hand, several studies have shown that they respond better to coronary surgery.<sup>1,2,4,10</sup> Although transplantation is an effective treatment option, it is limited by availability of donor organs and by the implications of immunosuppression. Therefore, revascularisation should always be considered as an

option in these patients. It has been shown that CABG increases survival, improves functional status, provides better control of angina symptoms, and reduces the prevalence of sudden cardiac death caused by arrhythmias.<sup>1,3,4,7,9,11</sup>

### Case selection and myocardial protection

One important question to be addressed is which patients with severe coronary artery disease and low EF would derive most benefit. It has been suggested that symptoms of angina (versus symptoms of heart failure) are associated with a more favourable outcome.<sup>12</sup> Some groups require evidence of reversible ischaemia or viability of hibernating myocardium by radioisotopic scanning, positron emission tomography, or dobutamine echocardiography to select patients for this approach.<sup>13,14</sup> We have not excluded patients because of lack of significant angina, nor have we routinely used viability studies to select candidates for grafting. Patients were considered to be unsuitable for grafting only if they had angiographic evidence of diffuse distal disease, particularly of the anterior descending artery, or in the presence of comorbidities that significantly increase operative risk.

We concur with others in that, in patients with little functional reserve, favourable results can only be achieved

with optimal myocardial protection. An unending series of reports dealing with cardioplegia in any of its numerous variations have shown this unequivocally. However, this evidence does not mean that non-cardioplegic methods result in less protection. In fact, several randomised clinical studies have shown that intermittent aortic cross clamping provides protection that is equivalent to, if not better than, blood cardioplegia and preserves LV diastolic function better.<sup>15-18</sup> We and others have previously shown the safety and efficacy of these methods, even in higher risk patients, possibly because during the operation the myocardium is continuously perfused with the patient's unaltered blood.<sup>8 19-21</sup>

The use of off-pump coronary bypass in this subgroup of patients has recently been studied with respect to early outcomes. Two recent retrospective studies have reported similar results when comparing off-pump coronary bypass with cardioplegic techniques and concluded that this method is safe and efficacious.<sup>22,23</sup> The question may also be raised about non-cardioplegic methods. Nonetheless, anatomical factors, which were frequently found in our patients, such as cardiomegaly and, more important, heavily calcified vessels requiring endarterectomy, may preclude off-pump coronary bypass in many of these patients. We believe that longer follow up is required before a conclusion can be reached.

#### Perioperative results and survival

Recent reports indicate that the perioperative mortality after CABG in patients with advanced LV dysfunction varies between 2.5-8%.<sup>5-8</sup> In the present series, the perioperative mortality was 2.8%. As others have experienced, we have had a higher requirement for inotropic support than in our patients with an EF > 40%. However, in contrast with other studies, in our study very few patients (3.5%) required mechanical support in the early postoperative period, and the incidence of myocardial infarction was 2.8%.<sup>5 9-12</sup> Considering the characteristics of the group, these results are quite acceptable and compare favourably with those of series where cardioplegic methods were used. The relatively low incidence of other causes of morbidity and the short hospital stay also constitute good clinical benchmarks for a relatively smooth perioperative period.

However, the incidence of sternal complications was somewhat higher (4.9%) than those reported by others, which may be related to the fact that all of our patients received ITA grafts, including 14.8% in whom both ITAs were used.<sup>6</sup> The use of ITA grafts in this cohort of patients is an important issue because the reports are conflicting. Concerns about the short term limitations of ITA grafts may have made surgeons more likely to use venous conduits in these high risk patients. Eventual problems of the ITA include lower initial flow than with vein grafts, the potential for spasm, the time required for harvesting in unstable patients, and, eventually, the inability to deliver the cardioplegic solution down a pedicled arterial graft. Additionally, the reduced late survival usually associated with LV dysfunction, advanced age, and significant comorbidities in these patients may offset the survival advantage generally associated with ITA use.

Despite these concerns, we follow a more liberal approach. We used left ITA grafts in all patients of the study group and, additionally, right ITA grafts in 21 (14.8%) patients. Some similar studies reported left ITA use in 76-86% of patients with LV dysfunction, with excellent initial results.<sup>7 11</sup> Anderson and colleagues<sup>24</sup> reported the use of left ITA in 70% of patients with ventricular dysfunction presenting with chronic congestive heart failure and concluded that its use enhanced late survival. By contrast, others have used ITA in as few as 41% of patients, and some question the survival benefit of the use of the left ITA conduit in these patients.<sup>25 26</sup> In any case, early outcomes have not been adversely affected by the use of arterial grafts in the setting of ventricular dysfunction.

In a previous publication, we had already shown this favourable immediate outcome. Apart from increasing the number of patients studied, we have now been able to complete the medium term follow up (mean 57 (30 months)).<sup>8</sup> Our five year survival of 86% compares favourably with those reported by others after CABG in patients with severe LV dysfunction of between 60-80%.<sup>7 9 11 27-29</sup> However, it is important to note that some of these studies included only patients with an EF of  $\leq$  20%. Another possible reason for this difference may be related to our population being somewhat younger and with fewer female patients, which are two important clinical factors positively correlated with early and late death. Compared with the dismal outcome generally observed with medical treatment alone, these survival rates have to be considered excellent.

The present study has some limitations. These include the definition of severe LV dysfunction as EF of < 30% determined semiquantitatively by contrast ventriculography, which is not very precise. In fact, assessing ventricular function on contrast ventriculography is not entirely satisfactory. In some cases this study was done after the coronary arteriogram, which could have overestimated the incidence of LV dysfunction. However, in many cases where there was doubt, other methods of indirect measurement of the EF helped to clarify the situation. Additionally, because the long term survival results in the group with EF  $\geq$  40% are not available yet, it is not possible to put into perspective these results by comparison with those here reported for patients with ventricular dysfunction. Finally, although some of the significant differences found between groups 1 and 2 may have little clinical relevance, it is quite evident that the higher incidence of diabetes and the more extensive vessel disease, requiring a higher number of grafts, may have had an impact in the early and long term results.

In conclusion, the results reported herein confirm that non-cardioplegic techniques are safe and effective in preserving the myocardium during CABG, including in patients with poor LV function, in whom low operative mortality and morbidity rates were achieved. This study also confirmed an encouraging medium to long term survival in this high risk population.

.....

#### Authors' affiliations

P E Antunes, J M Ferrão de Oliveira, M J Antunes, Cardiothoracic Surgery, University Hospital, Coimbra, Portugal

#### REFERENCES

- 1 Alderman EL, Fisher LD, Litwan P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function [CASS]. *Circulation* 1983;**68**:785-95.
- 2 Zubiate P, Kay JH, Mendez AM. Myocardial revascularization for the patient with drastic impairment of function of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;**73**:84-6.
- 3 Scott SM, Desprees RH, Sharma GVRK, et al. VA study of unstable angina. 10-year results show duration of surgical advantage for patients with impaired ejection fraction. *Circulation* 1994;**90**(suppl 2):120-3.
- 4 Pigott JD, Kouchochos NT, Oberman A, et al. Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1985;**5**:1036-45.
- 5 Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston T, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1998;**66**:1632-9.
- 6 Mickleborough LL, Carson S, Tamariz M, et al. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;**119**:550-7.
- 7 Elefteriades JA, Kron IL. CABG in advanced left ventricular dysfunction. *Cardiol Clin* 1995;**13**:35-42.
- 8 Antunes PE, Oliveira JF, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;**16**:331-6.
- 9 Kaul TK, Agnihotri AK, Fields BL, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with an ejection fraction of twenty percent or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;**66**:1632-9.
- 10 Luciani GB, Faggian G, Razzalini R, et al. Severe ischemic left ventricular failure: coronary operation or heart transplantation? *Ann Thorac Surg* 1993;**55**:719-23.

Non-cardioplegic surgery for LV dysfunction

- 11 **Mickleborough LL**, Maruyama H, Takagi Y, *et al.* Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995;**92**(suppl 2):73-9.
- 12 **Lansman SL**, Cohen M, Galla JD, *et al.* Coronary bypass with ejection fraction of 0.20 or less using centrifug cardioplegia: long term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1993;**56**:480-6.
- 13 **DiCarli MF**, Maddahi J, Rokhsar S, *et al.* Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;**116**:997-1004.
- 14 **Afridi I**, Grayburn PA, Panza JA, *et al.* Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:921-6.
- 15 **Anderson JR**, Hossein-Nia M, Kallis P, *et al.* Comparison of two strategies for myocardial management during coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1994;**58**:768-73.
- 16 **Gerola LR**, Oliveira SA, Moreira LP, *et al.* Blood cardioplegia with warm reperfusion versus intermittent aortic cross clamping in myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;**106**:491-6.
- 17 **Musumeci F**, Feccia M, MacCarthy PA, *et al.* Prospective randomized trial of single clamp technique versus intermittent ischemic arrest: myocardial and neurological outcome. *Eur J Cardi-thorac Surg* 1998;**13**:702-9.
- 18 **Casthely PA**, Shah C, Mekhjian H, *et al.* Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: a correlative study with three different myocardial protection techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;**114**:254-60.
- 19 **Antunes MJ**, Bernardo JB, Oliveira JM, *et al.* Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;**6**:189-94.
- 20 **Bonchek LI**, Burlingame MW, Vazales BE, *et al.* Applicability of noncardioplegic coronary bypass to high-risk patients: selection of patients, technique, and clinical experience in 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;**103**:230-7.
- 21 **Alkins CW**. Hypothermic fibrillatory arrest for coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 1992;**7**:342-7.
- 22 **Arom KV**, Flavin TF, Emery RW, *et al.* Is low ejection fraction safe for off-pump coronary bypass operation? *Ann Thorac Surg* 2000;**70**:1021-5.
- 23 **Yokoyama T**, Baumgartner FJ, Gheissari A, *et al.* Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg* 2000;**70**:1546-50.
- 24 **Anderson WA**, Ilkowski DA, Mahan VL, *et al.* Coronary artery bypass grafting in patients with chronic congestive heart failure: 10-years experience with 203 patients. *J Card Surg* 1997;**12**:167-75.
- 25 **Baumgartner FJ**, Omari BO, Goldberg S, *et al.* Coronary artery bypass grafting patients with profound ventricular dysfunction. *Tex Heart Inst J* 1998;**25**:125-9.
- 26 **Canver CC**, Heisey DM, Nichols RD, *et al.* Long-term survival benefit of internal thoracic artery grafting is negligible in a patient with bad ventricle. *J Cardiovasc Surg [Torino]* 1998;**39**:57-63.
- 27 **Battista G**, Montalbano G, Casali G, *et al.* Predicting long term functional results after myocardial revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;**120**:478-89.
- 28 **Lorusso R**, Canna GL, Ceconi C, *et al.* Long-term results of coronary artery bypass grafting procedure in the presence of left ventricular dysfunction and hibernating myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;**20**:937-48.
- 29 **Bouchart F**, Tabley A, Litzler PY, *et al.* Myocardial revascularization in patients with severe ischemic left ventricular dysfunction. Long term follow-up in 141 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;**20**:1157-62.

**PUBLICAÇÃO Nº 7**

Pedro E Antunes, Renato Silva, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

**LEFT VENTRICULAR ANEURYSMS: EARLY AND LONG-TERM RESULTS OF TWO TYPES OF REPAIR**

Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27: 210-5



## Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair<sup>\*</sup>

Pedro E. Antunes, Renato Silva, J. Ferrão de Oliveira, Manuel J. Antunes<sup>\*</sup>

Coimbra University Hospital, Coimbra P-3000, Portugal

Received 4 October 2004; received in revised form 5 November 2004; accepted 17 November 2004; Available online 29 December 2004

### Abstract

**Objective:** Controversy still exists regarding the optimal surgical technique for postinfarction left ventricular (LV) aneurysm repair. We analyze the efficacy of two established techniques, linear vs. patch remodeling, for repair of dyskinetic LV aneurysms. **Methods:** Between May 1988 and December 2001, 110 consecutive patients underwent repair of LV aneurysms. These represent 2.0% of a total group of 5429 patients who underwent isolated CABG during the period. Seventy-six (69.1%) patients were submitted to linear repair and 34 (30.9%) to patch remodelling. There were 94 (84.5%) men and 17 women, with a mean age of  $59.2 \pm 9.2$  years. Coronary surgery was performed in all patients (mean no. of grafts/patient,  $2.7 \pm 0.8$ ) and 14 (12.7%) had associated coronary endarterectomy. Forty-four (40.0%) patients had angina CCS class III/IV (linear 43.4%, patch 32.4%, NS) and the majority was in NYHA class I/II (88.2% in both groups). Left ventricular dysfunction (EF > 40%) was present in 72 (65.5%) patients (linear 61.8%, patch 73.5%, NS). **Results:** There was no perioperative mortality, and major morbidity was not significantly different between linear repair and patch repair groups. During a mean follow-up of  $7.3 \pm 3.4$  years (range 4-182 months) 14 patients (14.3%) had died, 12 (85.7%) of possible cardiac-related cause. Actual global survival rate was 85.7%. Actuarial survival rates at 5, 10 and 15 years were 91.3, 81.4 and 74%, respectively. There was no significant difference in late survival between the patch and the linear groups. At late follow-up the mean angina and NYHA class were, 1.3 (preoperative 2.4,  $P < 0.001$ ) and 1.5 (preoperative 1.7, NS), respectively, with no difference between the groups. There was no significant difference in hospital readmissions for cardiac causes (linear 22.8% and patch 37.0%). **Conclusions:** The technique of repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysms should be adapted in each patient to the cavity size and shape, and the dimension of the scar. Both techniques achieved good results with respect to perioperative mortality, late functional status and survival.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Left ventricular aneurysm; Linear repair; Patch repair

### 1. Introduction

Left ventricular aneurysms (LV aneurysms) are a common complication of myocardial infarction. The scarred area becomes increasingly thin and dyskinetic. The aneurysm absorbs part of the LV ejection, eventually leading to cardiac failure which may be refractory to medical therapy and require surgical treatment.

Surgical methods to restore the volume and shape of the left ventricle have evolved over the years. Surgical repair of LV aneurysms was first performed by Charles Bailey [1]. The first resection under cardiopulmonary bypass was reported by Denton Cooley and associates [2]. During the following decades, besides the traditional linear repair, newer patch

remodeling techniques were devised and reported in an effort to improve results [3-6]. Although aneurysmectomy has been performed for almost five decades, the most appropriate surgical approach to a patient with a dyskinetic LV aneurysm is still controversial.

In this retrospective study we assess the early and late results of patients undergoing surgery by two techniques of repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysms, namely patch remodeling and linear repair.

### 2. Material and methods

#### 2.1. Patient population

From May 1988 to December 2001, 5429 consecutive patients were subjected to CABG. Of these, 110 (2.0%) underwent surgical repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysms. All patients had simultaneous coronary revascularization. Patients who had other associated procedures

<sup>\*</sup> Presented at the joint 18th Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery and the 12th Annual Meeting of the European Society of Thoracic Surgeons, Leipzig, Germany, September 12-15, 2004.

<sup>\*</sup> Corresponding author. Tel.: +351 39 400 418; fax: +351 39 829 674.

E-mail address: antunes.cct.huc@mail.telepac.pt (M.J. Antunes).

Table 1  
Preoperative patient characteristics (values in % unless indicated otherwise)

Variable	All patients (n=110)	Linear (n=76)	Patch (n=34)	P value
Age (years)	59.2 ± 9.2	59.5 ± 9.3	58.6 ± 8.9	0.627
Body surface area (cm <sup>2</sup> )	172.1 ± 14.4	172.2 ± 16.3	171.7 ± 14.5	0.894
Male sex	84.5	89.5	73.5	0.033
Diabetes mellitus	15.5	18.4	8.8	0.260
Hypertension	56.4	57.9	52.9	0.628
Peripheral vascular disease	9.1	11.4	6.5	0.720
CCS class III/IV	40.0	32.4	43.4	0.274
NYHA class I/II	88.2	88.2	88.2	1.000
Left main disease	14.5	17.1	8.8	0.382
Non-elective surgery	8.2	9.2	8.2	0.718
LV dysfunction (EF < 0.4)	65.5	61.8	65.5	0.234
Three-vessel disease	75.0	75.0	76.5	0.868
Anterior aneurysm	77.3	78.9	73.5	0.625

(e.g. valve surgery) are not included, to avoid eventual confounding factors. Seventy-six (69.1%) patients were submitted to linear repair and 34 (30.9%) to patch repair. The diagnosis of LV aneurysms was made preoperatively by the angiographic appearance (paradoxical motion), and confirmed intraoperatively. The indication for surgery in patients with normal or moderately impaired LV function and low functional NYHA class was based on their coronary artery disease and angina class. In these cases, LV scars that clearly contained little muscle and were of important size, encountered during surgery for coronary artery disease, were excised.

Demographic, clinical, operative and perioperative, and in-hospital outcome data were collected prospectively and entered into a computerized database especially designed for patients receiving coronary revascularization procedures in our department. The variables selected for analysis were the following:

- (1) *preoperative*—age, sex, body surface area, cerebral vascular disease, peripheral vascular disease, diabetes mellitus, history of hypertension, angina class (CCS, Canadian Cardiovascular Society), functional status (NYHA, New York Heart Association), reoperation, recent myocardial infarction, surgical priority (elective, urgent or emergent), number of vessels diseased, left main disease, left ventricular function (assessed by ventriculography or echocardiography or both);
- (2) *operative*—type of repair (linear or patch), cardiopulmonary bypass time, number of grafts, coronary endarterectomy, use of double internal thoracic artery (ITA);
- (3) *postoperative*—perioperative mortality, use of inotropic agents, use of mechanical assist, reoperation for bleeding or sternal complications, respiratory failure, acute renal failure, myocardial infarction, cerebrovascular accident, and length of hospital stay.

The definitions of some of these variables are indicated in Appendix A.

### 2.2. Preoperative clinical and angiographic data

Perioperative, clinical and angiographic data are detailed in Table 1. There were 93 male (68 linear, 28 patch,  $P < 0.001$ ) and 17 women (eight linear, nine patch).

The mean age was  $59.2 \pm 9.2$  years (range 37-75 years) with no difference between the two groups. Seventeen (15.5%) patients were diabetic, and 62 (56.4%) had hypertension. Forty-four patients (40%) were in Canadian Cardiovascular Society (CCS) class III or IV and 13 (11.8%) were in NYHA functional class III or IV. Three-vessel disease was present in 83 patients (79.0%), 27 patients (20.0%) had double-vessel coronary disease, and 16 (14.5%) had left main disease. There was only one case (in the linear group) of redo-CABG among these patients. All patients had had at least one myocardial infarction (MI) and only two patients had history of recent MI (one linear, one patch). Eighty-five (77.3%) aneurysms were anterior with no significant difference between the two groups. Left ventricular dysfunction (EF < 40%) was present in 65.5% (47 linear, 25 patch, NS). The majority (91.8%) of patients were operated on electively. No patient in our series had experienced embolic episodes from the aneurysm and none had implantable cardioverter defibrillators (ICDs) preoperatively.

A comparative analysis of the preoperative characteristics of the other 5319 consecutive patients subjected to isolated CABG during the study period is shown in Table 2.

### 2.3. Operative technique

Cardiopulmonary bypass was instituted using a bubble or membrane oxygenator and non-pulsatile flow. Surgery

Table 2  
Comparative analysis of the preoperative characteristics between LV aneurysm repair and isolated CABG (values in % unless indicated otherwise)

Variable	LV aneurysm repair (n=110)	Isolated CABG (n=5319)	P value
Age (years)	59.2 ± 9.2	60.4 ± 9.2	0.178
Male sex	84.5	88.4	0.215
Diabetes mellitus	15.5	21.9	0.105
Hypertension	56.4	55.4	0.841
Peripheral vascular disease	9.1	8.9	0.953
CCS class III/IV	40.0	41.9	0.688
Left main disease	14.5	15.6	0.754
Non-elective surgery	8.2	8.1	0.965
LV dysfunction (EF < 0.4)	65.6	14.0	<0.001
Three-vessel disease	75.0	74.2	0.774

was conducted under ventricular fibrillation and moderate hypothermia (30-32 °C) for the aneurysm repair and for the construction of the distal anastomoses using a technique we have previously described [7,8]. Under cardiopulmonary bypass, the diagnosis of dyskinetic LV aneurysms was confirmed visually and by palpation of the thinned wall of the left ventricle. In these cases, to avoid displacement of an eventual clot, the left ventricular vent was placed through the right superior pulmonary vein only after ventricular fibrillation was induced. An incision was then made over the aneurysm and, if present, clots were removed.

Depending on the size and shape of the left ventricular cavity, a portion of the thinned wall was resected. For the linear repair, depending on the consistency of the LV wall, the edges were either sutured directly (overlapping technique) or with two strips of Teflon using a combination of continuous and mattress sutures. For patch repair, the aneurysm was opened and an elliptical or circumferential patch of Teflon, covered on the ventricular side by autologous pericardium, was sutured to the 'red/white' border zone of the ventricular wall and septum, using a continuous 4-0 polypropylene suture. The excess aneurysm wall was resected, leaving a residual portion that was closed over the patch using a continuous 3-0 polypropylene suture. Endocardial mapping was not performed.

Once ventricular repair was completed, bypass grafting was carried out. Revascularization, including the area of LV aneurysm repair, was performed whenever indicated and technically possible.

#### 2.4. Follow-up

Follow-up data were obtained directly from the patients and/or their general practitioners by telephone call or a written questionnaire. Data obtained included survival, functional status (NYHA) and angina class (CCS), and cardiac-related hospital readmission. Twelve patients (10.9%) were lost to follow-up because of migration or unknown reasons.

#### 2.5. Statistical analysis

Data were retrieved from the database and were retrospectively analyzed with assistance of the Systat<sup>®</sup> statistical software. Continuous variables are expressed as mean ± SD. Categorical variables are presented as percentages. Groups were compared with use of Fischer's exact test, Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test, as appropriate. Survival curves were calculated according to the method of Kaplan

and Meier and subgroups were compared using the Log-rank test (method of Breslow-Ghean).

### 3. Results

#### 3.1. Intraoperative data (Table 3)

The mean cardiopulmonary bypass time was 82.7 ± 33.9 min with no significant difference between the two groups. Concomitant myocardial revascularization was performed in all patients. The left anterior descending artery was revascularized in 102 (93%) patients, predominantly (92.2%) with ITA (91 left, 3 right). ITA grafts were used in 105 (95.5%) patients for a mean of 1.2 ± 0.6 arterial anastomoses per patient (1.3 ± 0.6 linear, 1.0 ± 0.5 patch, *P*=0.011). The left ITA was used in 105 patients (99% linear, 88% patch, *P*=0.015). In 26 patients (23.6%) both left and right ITAs were used (29% linear, 6% patch, *P*=0.050). Additionally, a mean of 1.5 ± 0.8 venous anastomoses per patient were constructed. Endarterectomies were performed in 14 cases (12.7%).

#### 3.2. Early results

There was no perioperative mortality (the mortality for isolated CABG during the period was 1.2%) and no significant difference was found in morbidity between the linear and patch groups (Table 4). Twenty-three patients (20.9%) required inotropic support, but only 6 (5.5%) for periods longer than 24 h. Mechanical support (intra-aortic balloon pump) was used in two patients (1.8%). Six patients (5.5%) developed acute renal failure, but none required dialysis and four patients (3.6%) had a myocardial infarction. Supraventricular arrhythmias, mainly atrial fibrillation, necessitating medical and/or electrical treatment occurred in 25 patients (22.7%). Five patients (4.5%) had an episode of ventricular fibrillation or tachycardia requiring electrical treatment. Five patients (4.5%) required re-exploration because of haemorrhage and one (0.9%) was reoperated for sternal dehiscence without mediastinitis. Six patients (5.5%) had a stroke, all with at least partial recovery. This is about double of that observed in non-aneurysm patients. The mean length of hospital stay was 8.9 ± 6.8 days.

#### 3.3. Long-term results

Twelve patients were lost to follow-up. The mean follow-up time of the other 98 survivors was 7.3 ± 3.4 years (range 4-182 months), with no significant differences (*P*=0.134) between the patch and the linear groups (8.1 ± 3.3 and

Table 3  
Operative data (values in % unless indicated otherwise)

Variable	All patients (n=110)	Linear (n=76)	Patch (n=34)	P value
No. of grafts (mean/pt)	2.7 ± 0.8	2.8 ± 0.7	2.7 ± 0.8	0.401
No. of arterial grafts (mean/pt)	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.0 ± 0.5	0.011
Left ITA	95.5	98.7	88.2	0.015
Double ITA	23.6	11.8	28.9	0.050
Coronary endarterectomy	12.7	14.5	8.8	0.543
Mean CPB time (min)	82.7 ± 33.9	80.2 ± 37.6	88.4 ± 23.4	0.169

Table 4  
Early outcome results

Variable	All patients (n=110)	Linear (n=76)	Patch (n=34)	P value
Mortality	0	0	0	
Inotropic support	20.9	22.4	16.6	0.574
Mechanical support	1.8	0	5.6	0.094
Low cardiac output syndrome	20.9	22.4	17.6	0.574
Stroke	5.5	5.3	5.9	1.000
Ventricular fibrillation or tachycardia	4.5	2.6	8.8	0.170
Reoperation for bleeding	4.5	5.3	2.9	1.000
Hospital stay (mean days)	8.9±6.8	8.4±3.3	10.1±10.3	0.335

Univariate comparative analysis between the linear and patch groups (values in % unless indicated otherwise).

7.0±3.5 years, respectively). Fourteen patients (14.3%) had died, 12 (85.7%) of possible cardiac-related cause.

The cumulative survival for the entire group is shown in Fig. 1. Actual global survival rate was 85.7%. Actuarial survival rates at 5, 10 and 15 years were 91.3, 81.4 and 74%, respectively. Ten-year survival was 84.6% in the patch group and 79.7% in the linear group. However, comparison of survival curves between the two groups revealed no significant difference (Fig. 2).

The NYHA functional class for the entire group changed from 1.7±0.7 preoperatively to 1.5±0.8 at the last follow-up (P=0.783). There was also no significant difference between the groups (patch from 1.8±0.7 to 1.6±0.9, linear from 1.6±0.7 to 1.5±0.7). On the other hand, the CCS angina class improved significantly (P>0.001) for the entire group from 2.4±1.3 preoperatively to 1.3±0.7 at follow-up, and there was also a significant difference (P<0.001) between the two groups (patch from 2.3±0.6 to 1.5±0.8, linear from 2.4±0.8 to 1.2±0.6) (Table 5).

The incidence of hospital readmission for cardiac causes was 27.4% (23 patients) without significant difference (P=0.172) between the two groups (linear, 22.8%; patch, 37.0%).

#### 4. Discussion

Repair of postischemic left ventricular aneurysms goes back to 1954 when Bailey successfully performed the first left ventricular aneurysmectomy with the help of a partially occluding, side-biting clamp on a beating heart [1]. In 1958,

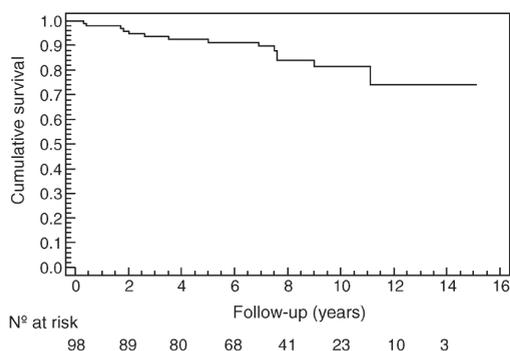


Fig. 1. Cumulative survival for the entire group of patients.

Cooley [2] first performed left ventricular aneurysmectomy by plication and linear closure under extracorporeal circulation. Subsequently, the philosophy of regaining the normal left ventricular geometry led to surgical methods aimed at restoration of the elliptical shape of the left ventricle. These include excision, plication, septoplasty/plication, and overlap techniques, grossly classified as linear repair, or patch repair methods.

In the linear repair the usual technique is direct suture of the two edges. When reconstruction is performed with this technique, a line of closure is selected that will least distort the LV. The edges are either sutured directly or supported by two strips of Teflon. Alternatively, the aneurysm can be repaired using an overlap technique or by a modified linear technique, eventually combined with septoplasty.

As for the patch repair there are two main techniques: the circular patch and the endoventricular patch. Identical versions of the latter have been termed *endoaneurysmorrhaphy* by Cooley [5] or *endoventricular circular patch repair* by Dor [4]. The rationale for endoventricular patch is in part based on the fact that the area of septal scarring can be excluded from the reconstructed LV which is also remodeled and/or resized appropriately.

Although these and other surgical methods have evolved over last decade and a half, the most appropriate surgical approach to the treatment of dyskinetic LV aneurysms is still controversial. On purely theoretic considerations [9-11], patch remodeling of postinfarction LV aneurysms improves

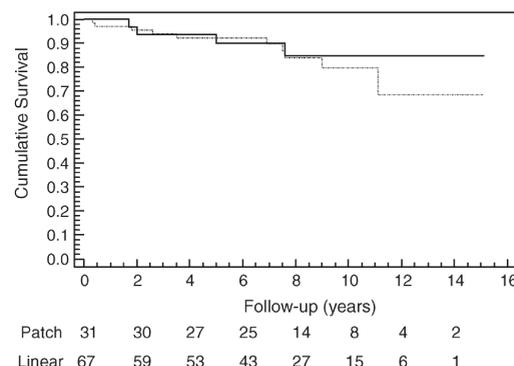


Fig. 2. Cumulative survival for patients with patch (dashed line) or linear repair (continuous line), showing no significant difference (P=0.6) between the two groups (Log-rank test). Numbers of patients at risk for each time-interval are indicated at the bottom.

Table 5  
Follow-up results (values in % unless indicated otherwise)

	All patients (n=84)	Linear (n=57)	Patch (n=27)
NYHA (mean)	1.5±0.8	1.5±0.7	1.6±0.9
Angina CCS class (mean)	1.3±0.7	1.2±0.5	1.5±0.8
Hospital readmission	27.4	22.8	37.0

P, NS.

ventricular geometry, thus contributing to better early and late outcome [12-14]. But some retrospective clinical studies failed to demonstrate any difference between linear and patch repairs [15-20].

In this study, we compared the early and late results of 110 consecutive patients undergoing repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysms non-randomly assigned to either linear or patch repair. All procedures were performed by the same surgeon and there was no difference in the intraoperative management with regard to the myocardial protection strategy. Another limitation for this comparison lies in the fact that the preoperative cardiac status of the two groups was not identical. Generally, the choice of the repair technique depended on factors such as localization, size and extension of the scar. An extensive and clearly defined fibrotic globoid aneurysm sac with a well formed neck, especially when located in the or near the apical area, generally led to patch repair, while in a wide-based dyskinetic segment imprecisely separated from the surrounding viable myocardium a linear repair was usually preferred. Hence, it can be speculated that patients operated on by the linear technique could be expected to have better preoperative cardiac status and, thus, a better immediate outcome and late survival should have been expected in this group. Therefore, the following comments must be considered with this in mind.

In this study there was no perioperative mortality. This result, that compares favorably with other recently published studies [12-14,16-21], where the reported hospital mortality ranged from 2 to 8%, could be attributed, at least in part, to differences between patient populations. In fact, some of those studies include patients in more advanced NYHA class and LV dysfunction and cases with concomitant mitral valve surgery. All these constitute established risk factors for hospital mortality. It is precisely for this reason that in the last decade we followed a strict policy of preoperative modulation of modifiable risk factors, such as functional class. Even LV function can be clearly bettered by aggressive anti-failure therapy. We feel very confident that this policy became life-saving for many patients. For argument sake, the mortality for isolated CABG during this period was 1.2%.

The most common in-hospital complications found in this study were low cardiac output (20.9%), ventricular arrhythmias (4.5%), stroke (5.5%) and bleeding (4.5%), and there were not significant differences between the linear and patch groups. These results are comparable to those reported by other authors [16,17,22].

The 5-year survival in our patients (91.3%) also compares favourably with those reported in recent series, between 73 and 90% [12-21]. Again, as was the case with early results,

the late results are variable, and largely dependent on the differences in patient populations.

As others have found [13,16,17,19,21,23], we have demonstrated a significant improvement in the angina class after operation (from 2.4 to 1.3). By other hand the mean NYHA class remained basically unaltered as we could find only a small change (from 1.7 to 1.5).

In conclusion, the controversy regarding whether patch repair provides results superior to those achieved with the more classical linear closures is likely to remain unanswered. We are unaware of any prospective studies comparing the results of the two procedures, but several studies [12-14] showed improved early and/or late results with patch techniques, while others [15-20] reported no differences between linear and patch repairs. In our experience, we could not demonstrate significant differences either in the early or in the late results between the two techniques, possibly also because the groups are different and the patients were not really the sickest ones, especially with regard to the condition of the remote myocardium.

We believe that the technique of repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysms should be adapted in each patient to the cavity size and shape, and the dimension of the scar. Although this study is retrospective and the patients in the two groups were not entirely similar, both patch and linear repair achieved good results with respect to perioperative mortality, late functional status and survival.

## References

- Likoff W, Bailey CP. Ventriculoplasty: excision of myocardial aneurysm. Report of a successful case. *J Am Med Assoc* 1955;158:915-20.
- Cooley DA, Collins HA, Morris Jr GC, Chapman DW. Ventricular aneurysm after myocardial infarction. Surgical excision with use of temporary cardiopulmonary bypass. *J Am Med Assoc* 1958;167:557-60.
- Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:321-31.
- Dor V, Saab M, Coste P, Kornaszewska M, Montiglio F. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37:11-19.
- Cooley DA. Ventricular endoaneurysmorrhaphy: a simplified repair for extensive postinfarction aneurysm. *J Card Surg* 1989;4:200-5.
- Daggett WM, Guyton RA, Mundth ED, Buckley MJ, McEnany MT, Gold HK, Leinbach RC, Austen WG. Surgery for post-myocardial infarct ventricular septal defect. *Ann Surg* 1977;186:260-71.
- Antunes MJ, Bernardo JB, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:189-94.
- Antunes PE, Oliveira JF, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:331-6.
- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
- Tischler MD, Niggel J, Borowski DT, LeWinter MM. Relation between left ventricular shape and exercise capacity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:751-7.
- Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Murata S, Kamio H, Okada M, Tsuboi J. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:434-8.
- Sinatra R, Macrina F, Braccio M, Melina G, Luzi G, Ruvolo G, Marino B. Left ventricular aneurysmectomy; comparison between two techniques; early and late results. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:291-7.
- Lundblad R, Abdelnoor M, Svennevig JL. Surgery for left ventricular aneurysm: early and late survival after simple linear repair and

- endoventricular patch plasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:449-56.
- [14] Shapira OM, Davidoff R, Hilkert RJ, Aldea GS, Fitzgerald CA, Shemin RJ. Repair of left ventricular aneurysm: long-term results of linear repair versus endoaneurysmorrhaphy. *Ann Thorac Surg* 1997;63:701-5.
- [15] Kesler KA, Fiore AC, Naunheim KS, Sharp TG, Mahomed Y, Zollinger TW, Sawada SG, Brown JW, Labovitz AJ, Barner HB. Anterior wall left ventricular aneurysm repair. A comparison of linear versus circular closure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:841-8.
- [16] Tavakoli R, Bettex D, Weber A, Brunner H, Genoni M, Pretre R, Jenni R, Turina M. Repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysm with either linear or patch technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:129-34.
- [17] Vural KM, Sener E, Ozatik MA, Tasdemir O, Bayazit K. Left ventricular aneurysm repair: an assessment of surgical treatment modalities. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:49-56.
- [18] Pasini S, Gagliardotto P, Punta G, Del Ponte S, Serra M, Parisi F, Ottino G, Di Summa M. Early and late results after surgical therapy of postinfarction left ventricular aneurysm. *J Cardiovasc Surg, (Torino)* 1998;39:209-15.
- [19] Doss M, Martens S, Sayour S, Hemmer W. Long term follow up of left ventricular function after repair of left ventricular aneurysm. A comparison of linear closure versus patch plasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:783-5.
- [20] Turkay C, Mete A, Yilmaz M, Cetik B, Kumbasar D, Sancaktar O, Aydogdu T, Bayezid O. Comparative methods of repairing left ventricular aneurysms. *Texas Heart Inst, J* 1997;24:343-8.
- [21] Mickelborough LL, Carson S, Ivanov J. Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linear closure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:675-782.
- [22] Glower DD, Lowe JE. Left ventricular aneurysm. In: Cohn LH, Edmunds Jr LH, editors. *Cardiac surgery in the adult*. New York, NY: McGraw-Hill; 2003. p. 771-88.
- [23] Elefteriades JA, Solomon LW, Salazar AM, Batsford WP, Baldwin JC, Kopf GS. Linear left ventricular aneurysmectomy: modern imaging studies reveal improved morphology and function. *Ann Thorac Surg* 1993;56:242-50.

Appendix A

Variables	Definitions
Diabetes mellitus	History of diabetes treated with oral agents or insulin
Hypertension	Blood pressure exceeding 140/90 mmHg, or a history of high blood pressure, or the need for antihypertensive medications
Peripheral vascular disease	Manifested by one or more of: exertional claudication and/or rest pain, prior revascularization procedure to the lower limbs, absent or diminished pulses in the legs, angiographic evidence of non-iatrogenic peripheral arterial obstruction of $\geq 50\%$ of the luminal diameter
Cerebrovascular disease	Previous stroke and/or transient ischemic attack
Recent AMI	Evidence of AMI in the last 30 days before surgery
Unstable angina	Use of intravenous nitrates within 48 h of surgery
Left main disease	Stenosis of 50% or greater
Left ventricular function	Assessed by ventriculography and/or echocardiography
Reoperation	History of prior CABG
Perioperative mortality	Death occurring within 30 days of the operation or during the same hospitalisation
Inotropic support	Use of any inotropic agent after the patient left the operating room, for any period of time

Variables	Definitions
Mechanical support	Intra-aortic balloon and/or left ventricular assist device
Acute renal failure	Postoperative creatinine serum level $\geq 2.5$ mg/dl in patients with preoperative levels $\leq 2.0$ mg/dl
Cerebrovascular event	Transient ischemic attack or stroke
Low cardiac output syndrome	Need for postoperative inotropic support, for any length of time, and/or mechanical support in the intensive care unit

Appendix B. Conference discussion

**Dr O. Oto (Izmir, Turkey):** I have got around 30 cases of Dor operations so far with zero mortality, which is similar to your results, but I am amazed with your results with linear ones. In linear aneurysmectomy that I have done two to five years ago I have got around 4-5% mortality. I strongly suggest to perform the Dor operation because of very low mortality, zero mortality so far, similar to yours, but can you comment on your linear type of aneurysmectomy, why you don't have any mortality there?

**Dr Antunes:** I stress two points. First, the global mortality for the more than 4000 patients who had isolated coronary surgery during this period was 1.0. So the fact that we had zero mortality in this case, it is just a statistical fact. But on the other hand, it is important, and I didn't stress that well enough, this study excludes all patients who had all other types of pathology; no valves, no valve involvement, no valve repairs. These were just patients whose only factor was the presence of an aneurysm.

**Dr R. Deac (Mures, Romania):** For years we were looking for a technique to repair a left ventricular aneurysm. My question is what were the criteria by which you assigned patient to linear or to patch reconstruction in your study?

**Dr Antunes:** All these operations were done by the same surgeon, that is myself, and basically it is a decision of the moment. The feeling is that if the aneurysm is more apical, therefore the longitudinal diameter of the ventricle is longer, then a patch repair is probably more likely to restore the shape of the ventricle.

If, on the other hand, you have either a lateral or a posterior aneurysm, then the linear repair appears to be more logical, and that is what we did. That is, we do not have a specific rule of thumb to decide when to do one or the other. And this was a conclusion that was surprising to me because I tended to believe that we should do more and more the Dor type procedure, and these results do not lead to that conclusion.

**Dr J. Dinkhuysen (San Paulo, Brazil):** I would like to know if you revascularized the artery of the infarct which promoted the aneurysm of the ventricle?

**Dr Antunes:** We tended not to, except for the anterior descending artery. That artery, if it is still patent, we will do our best to revascularize. That is exactly the opposite for the posterior descending artery. Usually, it is a fibrous cord and then we tend not to complicate the procedure by doing the graft of that artery.

**Dr T. Wahlers (Jena, Germany):** Don't you think that the assessment by echo determining end systolic volume after remodeling might help you in the future to assess whether this or that procedure might be more advantageous in the specific patient?

**Dr Antunes:** You must realize that this was just a retrospective observational study on prospectively collected data. The results surprised us, and we will have to re-analyze each individual patient and see whether we can find any anatomical factor that in fact influences these results. It is a matter for thought in the near future in our unit.



**PUBLICAÇÃO Nº 8**

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

**CORONARY SURGERY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: A RISK-ADJUSTED STUDY ON EARLY POSTOPERATIVE OUTCOME**

Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34: 370-5



## Coronary surgery in patients with diabetes mellitus: a risk-adjusted study on early outcome

Pedro E. Antunes, J. Ferrão de Oliveira, Manuel J. Antunes\*

*Cardiothoracic Surgery, University Hospital, Coimbra, Portugal*

Received 28 January 2008; received in revised form 5 May 2008; accepted 9 May 2008; Available online 9 June 2008

### Abstract

**Objectives:** We aimed at determining the effect of diabetes mellitus (diabetes) on short-term mortality and morbidity in a cohort of patients with ischemic disease undergoing coronary artery bypass surgery (CABG) at our institution. **Material and methods:** A total of 4567 patients undergoing isolated CABG in a 10-year period were studied. Diabetes mellitus was present in 22.6% of the cases but the percentage increased from 19.1% in the beginning to 27% in the end of the study period ( $p < 0.0001$  for the decade time-trend). Compared with non-diabetic patients, the group with diabetes was older ( $61.5 \pm 8.4$  years vs  $60.4 \pm 9.5$  years), had a higher body mass index ( $26.4 \pm 2.2$  vs  $26.0 \pm 2.2$ ), comprised more women (17.5% vs 10.1%), and had a greater incidence of peripheral vascular disease (13.3% vs 8.8%), cerebrovascular disease (8.3% vs 4.3%), renal failure (2.7% vs 1.1%), cardiomegaly (14.0% vs 10.9%), class III–IV angina (43.4% vs 39.0%), triple-vessel disease (80.9% vs 73.7%) and patients with left ventricular dysfunction (all  $p < 0.05$ ). Demographic and peri-procedural data were registered prospectively in a computerized institutional database. Multivariate logistic regression was performed to assess the influence of diabetes as an independent risk factor for in-hospital mortality and morbidity. **Results:** The overall in-hospital mortality was 0.96% [ $n = 44$ ; diabetics: 1.0%, non-diabetics: 0.9% ( $p = 0.74$ )]. The mortality of patients with diabetes decreased from 2.7% in the early period to 0.7% in the late period ( $p = 0.03$  for the time-trend). Postoperative in-hospital complications were comparable in the two groups in univariate analysis, with only cerebrovascular accident and prolonged length of stay being significantly higher in the diabetic patients (all  $p < 0.05$ ). In multivariate analysis, diabetes was not found to be an independent risk factor for in-hospital mortality (OR = 0.61; 95% CI = 0.28–1.30;  $p = 0.19$ ), but predicted the occurrence of mediastinitis (OR = 1.80; 95% CI = 1.01–3.22;  $p = 0.049$ ). **Conclusions:** Despite worse demographic and clinical characteristics, diabetic patients could be surgically revascularized with low mortality and morbidity, comparable with control patients. Hence, our data do not support diabetes as a risk factor for significantly adverse early outcome following CABG.

© 2008 European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Coronary artery bypass grafting (CABG); Diabetes mellitus; Risk factors; Early outcome

### 1. Introduction

Diabetes mellitus is most often recognized as a risk factor for adverse outcomes after coronary artery bypass graft surgery (CABG), with regard to both early postoperative results and long-term survival [1–4]. Hence, there is a need for continuously evaluating the performance of surgical revascularization in diabetic patients, because (1) diabetes is present in approximately one-quarter of the patients undergoing CABG [1,3,5,6], and its prevalence is steadily increasing [7,8]; and (2) over the years, several reports have attested the superiority of CABG over percutaneous coronary intervention for coronary revascularization in diabetic patients [9–12].

However, the impact of diabetes in the short-term mortality and morbidity in patients undergoing CABG is unclear and remains a subject of debate. While some studies reported a significant negative influence of diabetes in early postoperative outcomes [2,5], others have even suggested a better outcome in this group of patients [1,3,4].

In this report we assess the impact of diabetes in the early mortality and morbidity in a large series of patients subjected to CABG in a single institution, adjusting for patient and disease characteristics.

### 2. Materials and methods

#### 2.1. Study design and population

We performed a retrospective study of patients who underwent CABG during a 10-year period at our institution. All patients undergoing isolated first operations and reopera-

\* Corresponding author. Address: Cirurgia Cardiorácica, Hospitais da Universidade, 3000-075 Coimbra, Portugal. Tel.: +351 239400418; fax: +351 239829674.

E-mail address: antunes.cct.huc@sapo.pt (M.J. Antunes).

tions were included and those who had CABG combined with heart valve repair or replacement, resection of a ventricular aneurysm, or other surgical procedures were excluded. All operations were performed without cardioplegia, under hypothermic ventricular fibrillation or empty beating heart, a technique described in detail in a previous report from our group [13].

2.2. Study variables and definitions

The study included the following preoperative, operative and outcome variables:

(1) *Preoperative*: age; body mass index; gender; hypertension; dyslipidemia; recent smoking; peripheral vascular disease; cerebrovascular disease; renal failure; anemia; chronic obstructive pulmonary disease; cardiomegaly; previous myocardial infarction; recent myocardial infarction; unstable angina; Canadian Cardiovascular Society (CCS) class; non-elective surgery; previous percutaneous coronary intervention (PCI); prior CABG; ejection fraction; left ventricular dysfunction; left main disease; and extent of coronary disease (1–2 vessel or 3 vessel). Definitions of these variables are presented in Appendix A.

(2) *Operative*: number and type of grafts, the use of coronary endarterectomy and the cardiopulmonary bypass (CPB) time.  
 (3) *Outcome variables*: in-hospital mortality and the following postoperative complications: cerebrovascular accident, mediastinitis, acute renal failure, reoperation for bleeding, myocardial infarction, atrial and ventricular arrhythmias, inotropic support, mechanical support, and prolonged length of stay.

Definitions of these complications are presented in Appendix B.

Diabetes was defined as a history of the disease and the patient currently receiving treatment with either oral medications or insulin. In-hospital mortality was defined as death during hospital stay, unlimited in time.

2.3. Data collection

Data were collected prospectively on a standardized written form by the involved surgeon and validated and inputted in a computerized database by the first author. Data collection and storage was supervised by the project coordinator (MJA) for consistency, and aggregate outputs were periodically crosschecked against an independent

Table 1  
Demographic and clinical characteristics (n = 4567)

Variable	Diabetic (N = 1030)	% (22.6)	Non-diabetic (N = 3537)	% (77.4)	p value
Mean age (years)	61.52 ± 8.41		60.39 ± 9.46		0.001
Mean body mass index	26.39 ± 2.22		26.02 ± 2.22		<0.001
Female sex	180	17.5	357	10.1	<0.001
Hypertension	612	59.4	1991	56.3	0.074
Dyslipidemia	668	64.9	2011	56.9	<0.001
Recent smoking	87	8.4	438	12.4	<0.001
Peripheral vascular disease	158	13.3	311	8.8	<0.001
Cerebrovascular disease	85	8.3	153	4.3	<0.001
Renal failure <sup>a</sup>	15	2.7	21	1.1	0.005
Anemia	57	5.5	122	3.4	0.002
COPD	42	4.1	110	3.1	0.13
Cardiomegaly	144	14.0	386	10.9	0.007
Previous myocardial infarction	588	57.1	2021	57.1	0.99
Recent myocardial infarction	57	5.5	176	5.0	0.47
Unstable angina	74	7.2	237	2.7	0.59
CCS class					
I–II	583	56.6	2157	61.0	0.012
III–IV	447	43.4	1380	39.0	
Previous PCI	46	4.5	189	5.4	0.26
Prior CABG	20	1.9	50	1.4	0.23
Left main disease	181	17.6	573	16.2	0.30
Non-elective surgery	80	7.8	223	6.3	0.097
Ejection fraction					
>60%	551	53.5	2003	56.6	0.007
40–60%	309	30.0	1098	31.0	
30–39%	126	12.2	326	9.2	
<30%	44	4.3	110	3.1	
Extent of coronary disease					
1–2 vessel	197	19.1	929	26.3	<0.001
3 vessel	833	80.9	2608	73.7	

<sup>a</sup> n = 2481; 553 diabetic and 1928 non-diabetic patients.

Table 2  
Operative data

Variable	Diabetic (N = 1030)	% (22.6)	Non-diabetic (N = 3537)	% (77.4)	p value
N of distal anastomoses per patient (mean ± SD)					
Total	2.88 ± 0.79		2.80 ± 0.81		0.005
Arterial	1.15 ± 0.41		1.28 ± 0.49		<0.001
LIMA use	1021	99.1	3517	99.4	0.55
RIMA use	136	13.2	934	26.4	<0.001
BIMA use	134	12.6	896	25.6	<0.001
Coronary endarterectomy	86	8.3	238	6.7	0.075
CPB time, mean ± SD (min)	62.8 ± 19.9		63.0 ± 24.3		0.80

clinical database. The data collection instruments included questions regarding demographic characteristics, preoperative risk factors, previous interventions, preoperative cardiac status, cardiac catheterization results, intraoperative management and postoperative complications.

#### 2.4. Patient and operative data

The study cohort included 4567 patients undergoing isolated CABG surgery. Of these, 1030 (22.6%) patients were classified as diabetic using the definition indicated above. The percentage of patients with diabetes increased from 19.1% in the early to 27% in the late period ( $p < 0.001$  for the decade time-trend).

The distribution of baseline characteristics between the two groups is shown in Table 1. Comparing with the non-diabetic, the diabetic group was characterized by a higher mean age, a higher mean body mass index, a higher proportion of females and of patients with dyslipidemia, anemia, cardiomegaly, renal failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, severe angina (CCS class III–IV), triple-vessel disease and left ventricular dysfunction (ejection fraction <40%).

The distribution of operative variables is shown in Table 2. The number of distal anastomoses per patient was significantly higher in the diabetic group ( $2.9 \pm 0.8$  vs  $2.8 \pm 0.8$ ;  $p = 0.005$ ). Although the group of diabetic patients received fewer arterial grafts, similar percentages of patients in the two groups were revascularized with LIMA grafts, in both cases as a consequence of the protocol implemented in these patients.

#### 2.5. Perioperative glycemic control

We aimed at maintaining the blood glucose levels in diabetic patients between 120 and 160 mg/dl. Preopera-

tively, diabetic patients were started on a standard sliding scale subcutaneous insulin injection. In the operating room and in the ICU they received continuous intravenous insulin infusions. They were then switched back to the sliding scale subcutaneous insulin injection until discharge, even after the resumption of their preoperative glucose control regimen. For non-diabetic patients, the use of sliding scale insulin infusion was triggered by blood glucose levels greater than 180 mg/dl.

#### 2.6. Statistical methods

Normally distributed continuous variables are represented as mean ± standard deviation (SD) or as the percentage of the sample. The  $\chi^2$ -test and Fisher's exact test were used to determine differences in patient characteristics by univariate analysis. Multivariate logistic regression was performed to assess the influence of diabetes as an independent risk factor for hospital mortality and postoperative morbidity. Variables included in the adjusted analyses were chosen because they showed imbalance between the two groups and/or they were thought to affect the outcome. The same variables were included in the entire risk-adjusted analyses presented (see Table 4 footnote for details). Taken into consideration the presence of a small effective sample size on the outcome death ( $n = 44$ ), the entire database was initially used to develop the predictive logistic model. Survivors and non-survivors were compared by univariate analysis. Variables with a  $p$  value less than 0.2 by univariate analysis were used as independent variables in a stepwise logistic regression analysis, with in-hospital mortality as the binary dependent variable. Because of the relatively small effective sample size, a  $p$  value less than 0.1 was selected for variable retention in the final regression model. A bootstrap analysis was used in combination with the

Table 3  
Postoperative outcomes

Variable	Diabetic (N = 1030)	% (22.6)	Non-diabetic (N = 3537)	% (77.4)	p value
In-hospital deaths	9	0.9	35	1.0	0.74
Cerebrovascular accident	37	3.6	79	2.2	0.015
Mediastinitis	18	1.7	38	1.1	0.084
Myocardial infarction	32	3.1	121	3.4	0.62
Renal dysfunction	28	5.2	108	5.7	0.68
Inotropic support	88	8.5	244	6.9	0.074
Mechanical support	10	1.0	29	0.8	0.64
Reoperation for bleeding	27	2.6	85	2.4	0.69
Atrial arrhythmias	246	23.9	869	24.6	0.65
Prolonged length of stay	109	10.6	289	8.2	0.016

Table 4  
Risk-adjusted analysis of the effect of diabetes on clinical outcomes

Outcome	Adjusted <sup>a</sup> effect size		
	Odds ratio	95% confidence interval	p value
In-hospital death	0.61	0.28–1.30	0.19
Cerebrovascular accident	1.27	0.84–1.92	0.26
Mediastinitis	1.80	1.01–3.22	0.049
Myocardial infarction	0.93	0.62–1.39	0.71
Renal dysfunction	0.83	0.53–1.29	0.40
Inotropic support	1.01	0.83–1.43	0.53
Mechanical support	1.05	0.47–2.13	0.99
Reoperation for bleeding	1.01	0.65–1.59	0.96
Atrial arrhythmias	0.90	0.76–1.06	0.20
Prolonged length of stay	1.20	0.94–1.52	0.14

<sup>a</sup> Adjusted for age, sex, body mass index, Canadian Cardiovascular Society class, previous myocardial infarction, anemia, dyslipidemia, recent smoking, cardiomegaly, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, prior CABG, ejection fraction, non-elective surgery, hypertension, and extent of coronary disease.

logistic regression analysis to select the final set of risk factors included in the model. In the bootstrap procedure, 200 samples of 4567 patients (the same number of observations as the original database) were sampled with replacement. A stepwise logistic regression analysis was applied to every bootstrap sample. If the predictors occurred in more than 50% of the bootstrap models, they were judged to be reliable and were retained in the final model. Unreliable variables, if present, were removed from the final model.

The statistical significance of time-trends, prevalence of diabetes and in-hospital mortality during the 10-year period was determined by logistic regression. A *p* value <0.05 was considered significant for all tests.

### 3. Results

Postoperative outcomes are shown in Table 3. The overall in-hospital mortality was 0.96% (*n* = 44). There was no difference in the mortality rate of the diabetic and non-diabetic groups (0.9% and 1.0%, respectively; *p* = 0.74). The mortality of patients with diabetes decreased from 2.7% in the early period to 0.7% in the late period (*p* = 0.03 for the decade time-trend).

Table 4 shows the influence of diabetes on the mortality and postoperative morbidity after adjustment for potential confounders. The presence of diabetes was not found to be an independent predictor of in-hospital mortality on multivariate analysis (OR = 0.61; 95% CI 0.28–1.30; *p* = 0.19) (Table 4). By contrast, age (increasing), reoperation, peripheral vascular disease, left ventricular dysfunction (ejection fraction <40%) and non-elective surgery were identified as independent predictors of in-hospital death (Table 5).

In-hospital morbidity events were mostly comparable in the two groups by univariate analysis, with only cerebrovascular accident and prolonged length of stay showing a significantly higher incidence in the diabetic patients. Requirement for inotropic support (*p* = 0.074) and mediastinitis (*p* = 0.084) approached statistical significance. However, by multivariate analysis, diabetes had an independent

Table 5  
Predictors of in-hospital mortality in the total population

Variable	p value	Odds ratio	95% CI (OR)	
Age (per 1-year increase)	0.006	1.054	1.015	1.094
Peripheral vascular disease	<0.001	4.831	2.590	9.010
LV dysfunction (EF < 40%)	0.055	1.989	0.985	4.016
Non-elective surgery	0.002	3.323	1.556	7.097
Reoperation	0.009	5.040	1.486	17.090

influence only in the development of mediastinitis (OR = 1.80; 95% CI 1.01–3.22; *p* = 0.049), whereas the association with cerebrovascular accident (*p* = 0.26) and prolonged length of stay (*p* = 0.14) disappeared.

### 4. Discussion

Most reports indicate that diabetes is present in approximately one-quarter of the patients undergoing revascularization for coronary artery disease, for which it is considered a risk factor [1,3,5,6], but there has been a steady increase in the incidence. Analysis of the data from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database and from the Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland showed an increase in the prevalence of diabetes in patients referred for CABG (21% in 1990 to 33% in 1999, and 18% in 1994 to 23.5% in 2001, respectively) [7,8]. In our contemporary series, we observed a similar percentage of diabetic patients referred for CABG with an overall prevalence of 22.6% and a significant increase in the prevalence of diabetes, from 19.1% in the beginning to 27% in the end (*p* < 0.0001 for the decade time-trend).

Our diabetic patients had a similar preoperative higher risk profile as patients from other reported series [1,3–6]. Patients with diabetes were more likely to be older and female, and to have a higher mean body mass index, severe angina, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, renal failure, anemia, dyslipidemia, cardiomegaly, triple-vessel disease, as well as a decreased LV ejection fraction, all factors which are well known for their negative impact on outcome.

It is generally accepted that diabetic individuals subjected to CABG have a higher early mortality, but the influence of diabetes per se on this outcome has been under debate. In the study reported by Thourani et al. [2], the mortality was significantly higher among the diabetic (3.9%) compared to the non-diabetic population (1.6%). The North American Multicenter Registry data of 146,786 patients who underwent CABG surgery in 1997 indicates a 30-day mortality of 3.7% in diabetic patients compared to 2.7% in non-diabetic patients [5]. In both studies, diabetes was found to be an independent predictor of early (in-hospital or 30-day) mortality. However, more recent studies have challenged these findings by reporting more favorable results, crude and adjusted, in diabetic patients undergoing CABG. Szabo et al. [1], Rajakaruna et al. [3] and Filsoufi et al. [4] reported mortality rates of 2.6%, 2.2% and 2.4%, respectively, in diabetic patients and did not isolate diabetes as an independent predictor of early mortality. Our in-hospital mortality for diabetic patients was 1.0%, only marginally higher than in non-diabetics (0.9%) and we could also not

identify diabetes as an independent predictor of early mortality. This could be related to the small number of events (44 deaths) in the series. Although there is no consensus on sample size, as a rule of thumb in studies deriving multivariable prognostic models, 10 or more events per variable are usually required in order to get a robust estimation of the coefficients. The ratio of events to risk factors included in our local model presented in Table 5 was approximately 9–1 (44 events; 5 variables), therefore, the data of the multivariate analysis should be interpreted with caution.

There is now clear evidence that the impact of diabetes on in-hospital mortality has changed over time. According to the Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland, in 1997 diabetic patients were twice as likely to die after CABG compared to non-diabetics (5.9% vs 3.0%), but by 2001 there had been an important reduction in the operative mortality (2.9% vs 2.2%), practically eliminating diabetes as an additional risk [7]. In the study reported by Filsoufi et al. [4], the mortality rate among diabetics decreased significantly, from 3.1% in the period 1998–2002 to 1.0% in 2003–2005. Similarly, our study shows a decrease in in-hospital mortality among diabetic patients over the decade in analysis from 2.7% in 1992 to 0.7% in 2001 ( $p = 0.03$  for the decade time-trend). Better knowledge of the pathophysiology and improved pre- and perioperative control of the disease may have contributed to this evolution.

In this series, the incidences of morbidity events analyzed were also similar in the two groups by univariate analysis, with only cerebrovascular accident and prolonged length of stay showing a significantly higher incidence in diabetic patients. However, by multivariate analysis, diabetes had only an independent influence on the development of mediastinitis (OR = 1.80). The studies reported by Filsoufi et al. [4], Kubal et al. [14] and Shroyer et al. [15] also demonstrated that diabetes had an independent influence on the development of sternal infection.

The independent influence of diabetes in the development of a cerebrovascular accident has been described by some authors [1,3]. Although univariate analysis had shown a significantly higher incidence of cerebrovascular accidents in our diabetic patients, this association disappeared in the multivariate analysis. This finding is also in accordance with those of some recent studies [4,14].

In contrast with the previously published studies of Szabo, Rajakaruna and Kubal and their co-workers [1,3,14], we could not identify diabetes as an independent predictor of acute renal failure or prolonged length of stay. Additionally, diabetes was also not associated with the rate of post-operative myocardial infarction, with increased requirement for inotropic or mechanical support, the occurrence of atrial arrhythmia and need for re-exploration for bleeding in our patients.

There is now evidence to suggest that a better blood glucose management in the perioperative period improves early outcomes in diabetic patients subjected to CABG [16]. Estrada, Fish, Furnary and their co-workers demonstrated that controlling blood glucose levels at values lower than 200 mg/dl in diabetic patients leads to significantly fewer postoperative complications, including in-hospital death [17–19]. During the 10-year study interval in our series,

we aimed at maintaining the blood glucose levels between 120 and 160 mg/dl in diabetic patients, and below 180 mg/dl in non-diabetic patients, during the perioperative period. We believe that this approach has contributed to the good surgical outcomes observed in these patients.

There are some limitations in this study, which may affect its conclusions. This is an observational study and, by its retrospective nature (although the data was prospectively collected), it cannot account for the unknown variables affecting the outcomes that are not correlated strongly with the variables used in the risk adjustment. However, multivariate analysis is a theoretically sound statistical method of accounting for differences between groups in the absence of random allocation. Also, this study was based on a large cohort of patients from a single institution, which adds strength to the power of the analysis.

In conclusion, despite the worsening case-mix, in our experience diabetic patients could be surgically revascularized with low mortality and morbidity rates, comparable to those of non-diabetic patients. Hence, our data do not support the conclusions by other authors who found diabetes to be a risk factor for significantly adverse early outcome following CABG. Better knowledge of the disease and improved management of blood glucose levels led to a significant improvement in the results during the study-period and beyond.

## References

- [1] Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 non-diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;74:712–9.
- [2] Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SSP, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1045–52.
- [3] Rajakaruna C, Rogers CA, Suranmala C, Angelini GD, Ascione R. The effect of diabetes mellitus on patients undergoing coronary surgery: a risk-adjusted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:802–10.
- [4] Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Mechanick JI, Sharma SK, Adams DH. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:753–8.
- [5] Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418–23.
- [6] Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005;293:1501–8.
- [7] Keogh B, Kinsman R. Coronary artery bypass surgery. In: Keogh B, Kinsman R, editors. *The Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland. National Adult Cardiac Surgical Database Report 2000–2001*. Oxfordshire: Dendrite Clinical Systems Ltd; 2002. p. 72–163.
- [8] Ferguson Jr TB, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg* 2002;73:480–9.
- [9] The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217–25.
- [10] Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122–9.
- [11] Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AG, Sousa JE, van Hout B, Hugenholtz PG, Unger F, Serruys PW. *Arterial Revascularization Therapy*

- Study Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533–8.
- [12] Javald A, Steinberg DH, Buch AN, Corso PJ, Boyce SW, Pinto Slottow TL, Roy PK, Hill P, Okabe T, Torguson R, Smith KA, Xue Z, Gevorkian N, Suddath WO, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:I200–6.
- [13] Antunes PE, Oliveira JF, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:331–6.
- [14] Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM, Chalmers JAC. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1570–6.
- [15] Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson Jr TB, Grover FL, Edwards FH. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1856–64.
- [16] Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497–502.
- [17] Estrada CA, Young JA, Wiley NL, Chitwood Jr WR. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1392–9.
- [18] Fish LH, Weaver TW, Moore AL, Steel LG. Value of postoperative blood glucose in predicting complications and length of stay after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2003;92:74–6.
- [19] Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004;10:21–33.

Appendix A. Definition of preoperative variables

Hypertension	Blood pressure exceeding 140/90 mmHg, or a history of high blood pressure, or the need of antihypertensive medications
Renal failure	Creatinine >2.0 mg/dl and no dialysis dependency
Recent smoking	Up to less than 4 weeks of surgery
Anemia	Hematocrit ≤34%
Cardiomegaly	Cardiothoracic ratio >0.50 on a chest X-ray-film
Pulmonary obstructive chronic disease	Patient requires pharmacologic therapy for the treatment of chronic pulmonary compromise, or patient has a FEV1 <75% of predicted value

Peripheral vascular disease	Claudication either with exertion or at rest; amputation for arterial insufficiency; aorto-iliac occlusive disease reconstruction; peripheral vascular bypass surgery, angioplasty or stent; documented abdominal aorta aneurysm, repair or stent; or non-invasive carotid test with >75% occlusion
Cerebrovascular disease	Unresponsive coma >24 h, CVA, or TIA
Recent myocardial infarction	<30 days
Unstable angina	Preoperative use of iv nitrates until arrival in the anesthetic room
Left ventricular dysfunction	Ejection fraction <40%
Non-elective surgery	Urgent or emergent surgery

Appendix B. Definition of postoperative complications

Cerebrovascular accident (CVA)	Global or focal neurological deficit lasting less (transient ischemic attack) or more than 24 h (reversible ischemic neurologic deficit; stroke)
Mediastinitis	At least one of the following: (1) an organism isolated from culture of mediastinal tissue or fluid; (2) evidence of mediastinitis seen during operation; (3) one of the following conditions: chest pain, sternal instability, or fever (>38 °C), in combination with either purulent discharge from the mediastinum or an organism isolated from blood culture or culture of mediastinal drainage
Myocardial infarction	New Q-wave postoperatively in two or more contiguous leads of the ECG
Inotropic support	Use of one or more inotropic drugs, for any length of time
Mechanical support	Use of intra-aortic balloon pumping or ventricular assistance
Acute renal failure	A postoperative creatinine serum level ≥2.1 mg/dl plus an increase in the serum creatinine level ≥0.9 mg/dl from preoperative to maximum postoperative values in patients who had no significant pre-existing renal disease (creatinine ≤2.0 mg/dl and no dialysis-dependence)
Reoperation for bleeding	Bleeding or cardiac tamponade that required intervention after admission into the ICU
Prolonged postoperative length of stay	≥10 days

## **CAPÍTULO VI**

### **ANÁLISE DE COMPLICAÇÕES ESPECÍFICAS**



Para além da mortalidade, hoje relativamente baixa, como atrás discutimos, é hoje claramente reconhecido que outros eventos não fatais podem influenciar significativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida a médio e longo prazo. Entre outras complicações, assumem particular significado, a mediastinite, o acidente cerebrovascular e a insuficiência renal pós-operatória. Estes três eventos mórbidos, já discutidos no capítulo III desta Tese, foram tema de estudos específicos anteriormente publicados e que fazem parte integrante deste capítulo e de que apresentamos um breve resumo.

### **MEDIASTINITE**

A mediastinite ocorre em cerca de 1% a 4% dos doentes submetidos a cirurgia coronária [205,231-233]. Está associada a um aumento significativo da morbilidade [203-205] e da mortalidade peri-operatória, podendo esta atingir os 50% [202,203]. Simultaneamente, esta complicação acarreta um tempo de internamento hospitalar aumentado e custos mais elevados, e frequentemente condiciona negativamente a qualidade de vida por um período de tempo prolongado. É uma complicação que têm etiologia multifactorial, intervindo na sua ocorrência uma miríade de factores relacionados com o doente, com a intervenção e com a evolução do período pós-operatório [206-225,317]. De entre as técnicas cirúrgicas habitualmente recomendadas para o tratamento desta complicação, a instalação de um sistema em circuito fechado de lavagem e drenagem do mediastino constituiu-se no método utilizado desde o início da actividade do nosso Serviço. Neste contexto, realizámos um estudo que teve como objectivos: 1) identificar os factores de risco de mediastinite e 2) analisar os resultados da utilização desta técnica (Publicação nº 9: *Mediastinitis after aorto-coronary bypass surgery. Pedro E Antunes, João E Bernardo, Luís Eugénio, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes. Eur J Cardiothorac Surg 1997;12; 443-9*).

A população em estudo inclui 2.512 doentes submetidos a cirurgia coronária isolada no período compreendido entre Março 1988 e Dezembro 1995. A mediastinite ocorreu em 60 doentes (2,3%); a idade média neste grupo de doentes era de 56,9 anos e 92% eram do sexo masculino. Em todos os casos procedeu-se a reexploração cirúrgica com instalação de um sistema em circuito fechado de lavagem e drenagem do mediastino. O tempo médio de internamento foi de 35 dias e a mortalidade peri-

operatória foi de 1,7%. Quando comparado com o grupo de doentes sem mediastinite, os doentes com mediastinite apresentavam uma prevalência significativamente mais elevada de diabetes mellitus, de obesidade, de doença vascular periférica e de doentes revascularizados com dupla AMI.

Neste estudo concluímos que 1) a diabetes mellitus, a obesidade, a doença vascular periférica e a revascularização com dupla AMI constituem factores de risco para a mediastinite e que 2) a reexploração cirúrgica precoce com instalação de um sistema em circuito fechado de lavagem e drenagem do mediastino constituiu um método de tratamento eficiente.

### **ACIDENTE CEREBROVASCULAR**

O acidente cerebrovascular constitui uma das complicações mais graves em doentes submetidos a cirurgia coronária. No acidente cerebrovascular estão incluídos o acidente vascular cerebral (AVC) e o acidente isquémico transitório (AIT). Em particular, o AVC, cuja incidência ronda os valores de 1% a 3,5% [173-189], está associado a um aumento significativo da mortalidade e da morbilidade peri-operatória e representa, provavelmente, a complicação mais grave, excluindo a morte. Adicionalmente, acarreta consequências devastadoras para o doente e sua família, para além de custos muito acrescidos no tratamento, que frequentemente se estende para além do período peri-operatório.

Dada a relevância desta complicação, realizámos um estudo que teve como objectivos a avaliação da incidência e a identificação dos factores de risco pré e intra-operatórios para o acidente cerebrovascular e o impacto deste evento na mortalidade peri-operatória e no tempo de internamento hospitalar (Publicação nº 10: *Predictors of cerebrovascular events in patients subjected to isolated coronary surgery. The importance of aortic crossclamping. Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23: 328-33*). Embora vários estudos tenham sido já publicados abordando este problema, a quase totalidade baseiam-se em séries de doentes submetidos a cirurgia coronária utilizando a clampagem da aorta e os métodos cardioplégicos para protecção do miocárdio. Este estudo analisa o acidente cerebrovascular numa população de doentes submetidos a cirurgia coronária sob fibrilhação ventricular, com ou sem períodos de clampagem total da aorta. Adicionalmente, e ao contrário de outros estudos, pelo facto de nesta população

existirem subgrupos de doentes sem clampagem total da aorta, ou com um ou mais períodos de clampagem, analisámos especificamente o risco associado à clampagem total da aorta.

A população em estudo inclui 4.567 doentes submetidos a cirurgia coronária isolada durante um período de 10 anos (1992-2001). A incidência de acidente vascular cerebral foi de 2,5%. A análise multivariada de regressão logística identificou as seguintes variáveis como preditores independentes de acidente cerebrovascular: doença cerebrovascular ( $p < 0,001$ ; OR=2,66), doença vascular periférica ( $p < 0,001$ ; OR=2,33), disfunção ventricular esquerda ( $p = 0,012$ ; OR=1,82), idade ( $p = 0,008$ ; OR=1,31 por cada 10 anos) e número de períodos de clampagem da aorta ( $p = 0,019$ ; OR=1,31 por cada período). A mortalidade peri-operatória no grupo de doentes que sofreram acidente cerebrovascular foi de 16,4% e de 0,6% no grupo sem acidente cerebrovascular ( $p < 0,001$ ). A ocorrência de acidente cerebrovascular quase triplicou o tempo médio de internamento, que foi de 20,3 dias no grupo com acidente cerebrovascular e de 7,7 dias no grupo esta complicação ( $p < 0,001$ ).

Deste estudo pudemos concluir que a ocorrência de acidente cerebrovascular no período perioperatório aumentou significativamente a mortalidade peri-operatória e o tempo médio de internamento. O número de períodos de clampagem total da aorta foi identificado como um factor de risco independente para o acidente cerebrovascular, pelo que este resultado suporta a noção de que, em termos de protecção neurológica, a técnica de fibrilhação ventricular é superior à da clampagem intermitente da aorta, considerando apenas os métodos não-cardioplégicos.

## **INSUFICIÊNCIA RENAL**

São relativamente poucos os estudos publicados que analisam a influência de um grau ligeiro ou moderado de disfunção renal pré-operatória nos resultados em doentes submetidos a cirurgia coronária [121,253,254,257]. Este assunto assume um interesse especial pois a proporção de doentes com disfunção renal não-dependente de diálise é muito superior á dela dependente, sendo de importante relevância clínica a caracterização do risco cirúrgico desta população. Neste contexto realizámos um estudo que teve como objectivos: 1) analisar a incidência e identificar os factores de risco pré e intra-operatórios de disfunção renal pós-operatória (DRP), e o impacto desta complicação na mortalidade perioperatória e no tempo de internamento

hospitalar; 2) avaliar a influência de uma elevação ligeira a moderada do valor sérico de creatinina pré-operatório (valores entre 1,3 e 2,0 mg/dl) na morbidade e mortalidade perioperatória (Publicação nº 11: *Renal dysfunction after myocardial revascularization*. Pedro E Antunes, David Prieto, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 597-604).

A população deste estudo foi constituída por 2,445 doentes sem doença renal, isto é com um valor sérico de creatinina pré-operatório inferior ou igual a 2,0 mg/dl e sem tratamento dialítico, submetidos a cirurgia coronária isolada no período compreendido entre Julho de 1996 e Dezembro de 2001. A disfunção renal pós-operatória foi definida pela presença de um nível de creatininémia pós-operatório superior ou igual a 2,1 mg/dl, associada a um incremento no valor da diferença entre o valor máximo pós-operatório e o pré-operatório superior ou igual a 0,9 mg/dl. A mortalidade perioperatória global foi de 0,7%. A incidência de DRP foi de 5,6%. A mortalidade e o tempo de internamento hospitalar no grupo de doentes com DRP foram significativamente superiores às do grupo sem DRP (8,8% vs. 0,1% e 11,0 vs. 7,6 dias, respectivamente). A análise multivariada de regressão logística identificou as seguintes variáveis como preditores independentes de DRP: idade (OR=1,3 por cada 10 anos de incremento); angina CCS III/IV (OR=1,7); tempo de CEC (OR=1,0 por cada minuto de incremento); valor de creatininémia pré-operatório: grupo I (1,3-1,6 mg/dl – OR=5,5) e grupo II (1,7-2,0 mg/dl – OR=14,2). Adicionalmente, observámos que uma elevação ligeira da creatininémia pré-operatória (1,3-2,0 mg/dl) aumentou significativamente a mortalidade e a morbidade peri-operatória.

Neste estudo concluímos que: 1) embora a incidência de DRP em doentes sem disfunção renal pré-operatória seja relativamente baixa, esta complicação aumenta significativamente a mortalidade, a morbidade e do tempo de internamento hospitalar e 2) uma elevação ligeira da creatininémia pré-operatória (1,3-2,0 mg/dl) aumenta significativamente a mortalidade e a morbidade peri-operatórias.



**PUBLICAÇÃO Nº 9**

Pedro E Antunes, João E Bernardo, Luís Eugénio, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

**MEDIASTINITIS AFTER AORTO-CORONARY BYPASS SURGERY**

Eur J Cardiothorac Surg 1997:12; 443-9



## Mediastinitis after aorto-coronary bypass surgery<sup>1</sup>

Pedro E. Antunes, João E. Bernardo, Luís Eugénio, J. Ferrão de Oliveira,  
Manuel J. Antunes \*

*Serviço de Cirurgia Cardiotorácica, Hospitais da Universidade, 3049 Coimbra Codex, Portugal*

Received 9 October 1996; received in revised form 6 May 1997; accepted 11 May 1997

### Abstract

**Objectives:** To identify risk factors in 60 cases of mediastinitis amongst 2512 patients (2.3%) subjected to isolated coronary bypass surgery from March 1988 through December 1995, treated by a closed irrigation/drainage system. **Patients and methods:** The mean age of the 60 patients was  $56.9 \pm 6.8$  years (45–81 years) and 55 (91.6%) were male. Early mediastinal reexploration was performed in all cases immediately after the diagnosis of mediastinitis, with debridement of necrosed tissues, followed by implantation of a closed-circuit irrigation system of the mediastinum constituted by irrigation catheter and drain, closure of the sternum and skin, and specific systemic antibiotic therapy. The mean interval between the original surgery and reexploration was 9.4 days (range 6–14 days). No patient required more extensive procedures, namely omental or muscular flaps. Twenty potential risk factors in patients with mediastinitis, including diabetes mellitus, obesity, coexistence of peripheral vascular disease, decreased LV function, use of inotropes, mediastinal blood drainage and utilization of double IMA, were compared with the group without mediastinitis. **Results:** Mean cardiopulmonary bypass time was  $74.1 \pm 8.1$  min, anesthetic time  $3.5 \pm 0.8$  h and postoperative mechanical ventilation  $18 \pm 3$  h. A total of 23 patients (38.3%) received one IMA and 35 (58.3%) two IMAs. In the postoperative period, 7 of the 60 patients (11.6%) had required inotropes because of low output. Mediastinal blood loss was  $1112 \text{cc} \pm 452 \text{cc}$  and 9 patients (15%) were transfused. Cultures were positive in 40 cases (66.6%) and the most frequent infecting agent was the *Staph. epidermidis* in 25 cases (62.5%), followed by *Candida albicans* and *Enterobacter* and *Serratia* species (7.5% each); 1 patient (1.7%) died and 9 (15%) had renal failure. The irrigation/drainage was maintained for a mean of 9.1 days (5–83 days). Patients with mediastinitis had a significantly higher prevalence of diabetes (41.6% vs. 18.8%;  $P < 0.01$ ), obesity (48.3% vs. 15.2%;  $P < 0.001$ ), peripheral vascular disease (11.6% vs. 4.0%;  $P < 0.05$ ), but a lower incidence of poor LV function (18.3% vs. 32.7%;  $P < 0.05$ ). A double IMA was used more frequently in patients who had mediastinitis (58.3% vs. 23.5%;  $P < 0.001$ ). **Conclusions:** Diabetes mellitus, obesity, co-existence of peripheral vascular disease and use of double IMA are risk factors for mediastinitis after coronary artery surgery. The efficacy of the closed method of treatment with a mediastinal irrigation/drainage system was increased with early diagnosis and reintervention. © 1997 Elsevier Science B.V.

**Keywords:** Mediastinitis; Risk factors; Complications; Coronary surgery; Sternotomy

### 1. Introduction

Infection of the mediastinum and/or dehiscence of the sternum are life-threatening complications after coronary artery bypass surgery. In a review article,

Oakley and Wright [19] found a reported incidence varying from 0.4 to 5%. The exposure of the anterior mediastinum to bacterial contamination in the operating table is the triggering factor and the *Staphylococci epidermidis* or *aureus* are the most common pathogens involved [5,11,15].

Several technical and patient related factors may influence the occurrence of mediastinitis. The use of the internal mammary artery (IMA) as a conduit for myocardial revascularization, obesity and diabetes melli-

\* Corresponding author. Tel.: + 351 39 400418; fax: + 351 39 29674.

<sup>1</sup> Presented at the 10th Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, Prague, Czech Republic, 6–9 October 1996.

tus, which is prevalent in coronary artery patients, are the most important risk factors [3,6,12]. Other factors which may play a significant role include age, older patients being more susceptible to mediastinitis, and the coexistence of peripheral vascular disease, an indication of the generalized nature of the arterial pathology. Finally, significant periods of low cardiac output markedly increase the risk of infection [3,24,25].

Several methods of treatment have been recommended, including the use of muscle and omental flaps to fill the infected space [1,10,14,21], but we prefer to use a closed irrigation/drainage system, implanted as soon as the diagnosis of mediastinitis is made. We believe that early diagnosis and reintervention is a key for successful treatment of this complication, with a significant decrease in the mortality rate.

In this paper, we review our experience with 60 cases of mediastinitis after coronary artery bypass surgery and describe the methods used in the treatment. The different patient risk factors are analyzed to assess their potential impact in the occurrence of the infection.

## 2. Material and methods

The records of 2512 consecutive patients who underwent isolated coronary artery bypass grafting (CABG) from March 1988 through December 1995 were reviewed. Acute mediastinitis, defined as the presence of pus, classified as such by the surgeon, or bacterial growth in the mediastinal tissues sampled during surgical reexploration, occurred in 60 patients (2.3%). The indication for reoperation was sternal dehiscence with or without external purulent drainage.

### 2.1. Perioperative management

Electively operated patients and most of the urgent ones were admitted to hospital the day before or the day of surgery. Skin preparation included a povidone-iodine (Betadine®) shower in the evening. Electrical clipping of the hair was performed on the operating table in all cases, followed by a Betadine scrub. The skin was then dried out and painted with two layers of alcoholic tincture of iodine. The perineum and borders of the operative sites were isolated with cotton towels and transparent plastic sheets were applied to all exposed surfaces. The mediastinum was not irrigated before sternal closure. Bone wax was usually used to control venous oozing from the cut sternal edges. Closure of the sternum was performed with 7–9 steel wires. Overlying soft tissues were closed in layers with continuous absorbable sutures.

In all cases prophylactic antibiotic therapy, with either Vancomycin or Flucloxacilin plus Netilmicin or Aztreonam, had been routinely employed before induc-

tion of anesthesia and continued until the removal of the drains, usually in the second postoperative day.

### 2.2. Infection surveillance and surgical treatment

During the postoperative period, wounds were examined twice a day by the surgical team. Only cases of deep wound infection were included in this series. Superficial wound cellulitis and subcutaneous wound infection that only required simple drainage and treatment with antibiotics were not included and 17 patients who were not considered infected had simple refixation of the sternum without irrigation system or prolonged antibiotic therapy, and were also not included.

Early mediastinal reexploration was performed in all cases immediately after the diagnosis of deep wound infection had been confirmed or strongly suspected. The mediastinum was reopened in the operating room under general anesthesia. All sternal wires and other suture material were removed. Multiple specimens were obtained for bacterial culture and antibiotic sensitivity analysis. All necrotic and grossly infected tissues were debrided. The edges of the bone were cleaned by curettage.

The wound and mediastinum were then copiously irrigated with antiseptic solution. In all cases a closed-circuit irrigation system of the mediastinum was used. To this end, one size 32 or 36 Fr drain and one size 10 Fr catheter, for infusion of the irrigation solutions, were inserted in the retrosternal space. The sternum was reapproximated with wires, taking care to avoid involvement of the cartilages. Subcutaneous tissues and skin were usually closed in one layer with heavy mattress nylon sutures.

Postoperatively, the mediastinum was continuously irrigated with a 1% povidone-iodine or, occasionally, a dilute antibiotic solution, at a mean rate of 125 cc/h, and drained freely without suction. Irrigation fluid input and output were measured three times a day to detect eventual fluid retention.

Broad intravenous antibiotic coverage was routinely started before surgical debridement, and continued until appropriate antibiotic sensitivities became available. Initial treatment usually combined Vancomycin and an aminoglycoside (Netilmicin) or Aztreonam, which were then replaced or not, depending on the bacteriologic data. Intravenous antibiotics were usually continued until the irrigation was stopped and/or local and systemic evolution was judged to be good. Thereafter, they were usually administered orally and continued for 1–3 months. During the irrigation period repeated cultures of the effluent were performed to detect new infecting agents and/or the development of drug resistance. Irrigation was continued until the effluent was sterile and, more important, the patient did not show any sign of

systemic or local infection. This required the irrigation to be continued for periods of 1–3 weeks. After the irrigation was stopped, the retrosternal tube was progressively removed (2–3 cm in alternate days), to avoid residual space. The volume of the residual spaces was regularly measured by the quantity of fluid that they admitted and by contrasted X-Ray pictures.

### 2.3. Risk factors for mediastinitis

We selected 20 clinical, angiographic, operative and postoperative variables among the 2512 consecutive isolated coronary bypass patients and subjected them to univariate analysis, comparing the population of patients who developed mediastinitis with those who did not.

The clinical variables selected were: age, sex, obesity (>15% of normal table values) diabetes mellitus (whether insulin-dependent or not), smoking, hypertension (systolic and/or diastolic, requiring medication), peripheral arterial disease (symptomatic or asymptomatic obstruction >50% in the iliac-femoral-popliteal distribution). Urgent / emergent operation, angina pectoris (CCS class III or IV), family history and history of myocardial infarction. The angiographic and operative variables included the number of vessels involved, left main disease, left ventricular dysfunction, use of double internal mammary artery and perfusion time. Post-operative respiratory failure (need for prolonged ventilatory support or need of reintubation), a stroke (with transient or permanent neurologic dysfunction), reoperation for bleeding and perioperative myocardial infarction were also considered. Additionally, we also analysed the effect of the IMA graft type (one versus two) in patients with diabetes mellitus.

Statistical significance for the continuous variables was assessed using Student's *t*-test;  $\chi^2$  analysis was used for non-continuous data.

## 3. Results

### 3.1. Patients data: clinical, angiographic and operative

The mean age of the 60 patients who developed mediastinitis was  $56.9 \pm 6.8$  years (range 45–81 years) and 55 (91.6%) were male; 25 (41.6%) patients were diabetic, 29 (48.3%) obese, 40 (66.6%) smokers, and 7 (11.6%) had peripheral vascular disease. The primary operation had been done on an emergency basis in 7 (11.6%) patients. A total of 40 (56.6%) and 20 (33.4%) patients were in class I/II and III/IV of the CCS, respectively. There were no cases of CABG reoperation among these patients. The involvement of one, two or three vessels was, respectively, 3.3, 11.6 and 85.1% and 9 patients (15.4%) had left main disease. Left ventricu-

lar dysfunction (based on angiographic evidence) was classified, as normal/mild in 76.6% and moderate/severe in 23.4%. Among the patients 23 (38.3%) had received one IMA and 35 (58.3%) two IMAs. Mean cardiopulmonary bypass time was  $74.1 \pm 8.1$  min, anesthetic time was 3.5–0.8 h and postoperative mechanical ventilation  $18 \pm 3$  h, and only 1 patient required ventilation for more than 24 h (31 h). In the postoperative period, 7 patients (11.6%) had required inotropic support; 2 patients (3.3%) required reoperation for bleeding; 2 had a stroke; 1 (1.7%) had a perioperative MI and 3 (5.0%) developed renal insufficiency (creatinine >2.5 mg/dl). Mediastinal blood loss was 1, 112  $\pm$  452 cc and 9 patients (15%) were transfused; 2 patients (3.3%) subsequently had the diagnosis of pulmonary infection, which required reintubation and ventilator support, before the diagnosis of mediastinitis.

### 3.2. Clinical and bacteriological findings

The diagnosis of mediastinitis was made 6–14 days postoperatively (average 9.4 days). The most frequent early findings were fever in 34 patients (56.6%), purulent wound drainage in 26 patients (43.3%), and leucocytosis in 24 patients (40.0%). Additionally, all patients had sternal instability.

Cultures were positive in 40 cases (66.6%) and the most commonly isolated pathogen was the *Staphylococcus epidermidis* which caused 25 (62.5%) infections. Gram-negative organisms, more frequently *Enterobacter* or *Serratia*, were the responsible pathogens in 12 (30.0%) cases. Fungal (*Candida albicans*) infections occurred in 3 (7.5%) patients. There were no polymicrobial infections (Table 1).

### 3.3. Risk factors for mediastinitis

Patients with mediastinitis had a significantly higher incidence of diabetes mellitus (41.6 vs. 18.8%;

Table 1  
Bacteriology of mediastinal fluid and tissues

Organism	N	% <sup>a</sup>
Gram-positive		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25	(62.5)
Gram-negative		
<i>Enterobacter</i>	3	(7.5)
<i>Serratia</i>	3	(7.5)
<i>Escherichia coli</i>	1	(2.5)
<i>Pseudomonas</i>	2	(5.0)
<i>Nocardia</i>	1	(2.5)
<i>Protectus</i>	2	(5.0)
Fungus		
<i>Candida albicans</i>	3	(7.5)

<sup>a</sup> % of 40 patients with positive cultures.

Table 2  
Factors predisposing to mediastinitis after isolated coronary artery bypass grafting

Variable	Patients with mediastinitis	Patients without mediastinitis	P-value
Mean age (years)	56.9 ± 6.8	59.8 ± 3.6	NS
Sex female (%)	8.4	11.8	NS
Obesity (%)	48.3	15.2	<0.001
Diabetes mellitus (%)	41.6	18.8	<0.001
Smoking (%)	66.6	59.9	NS
Hypertension (%)	43.3	45.4	NS
Family history of CAD (%)	20.0	22.3	NS
History of MI (%)	55.0	53.0	NS
Peripheral vascular disease (%)	11.6	4.0	<0.05
Emergency/urgent operation (%)	11.6	10.6	NS
Angina (CCS III/IV) (%)	33.4	41.6	NS
Extent of disease (%)			
One vessel	3.3	8.1	NS
Two vessels	11.6	20.5	NS
Three vessels	85.1	71.4	NS
Left main disease (%)	15.4	13.5	NS
Left ventricular dysfunction (%)			
Moderate/severe	23.4	17.9	NS
Arterial conduit type (%)			
Bilateral IMA	58.3	25.6	<0.001
Perfusion time (min)	74.1 ± 7.8	69.9 ± 6.8	NS
Postoperative respiratory failure (%)	3.3	1.4	NS
Reoperation for bleeding (%)	3.3	2.7	NS
Perioperative MI (%)	1.7	2.6	NS
Postoperative stroke (%)	3.3	3.2	NS

$P < 0.001$ ), obesity (48.3 vs. 15.2%;  $P < 0.001$ ) and peripheral vascular disease (11.6 vs. 4.0%;  $P < 0.05$ ). A double internal mammary artery was used more frequently in patients who developed mediastinitis (58.3 vs. 25.6%;  $P < 0.001$ ). The prevalence of mediastinitis in patients with single IMA grafts was 0.9% and in patients with diabetes mellitus was 4.8%. Diabetic patients who received a double IMA had an incidence of 9.1%, while in those who received one IMA graft the prevalence of this complication was only 1.6% ( $P < 0.01$ ). None of the other factors studied, including sex and age, came as a significant risk factor in this study (Table 2).

#### 3.4. Mortality and morbidity of mediastinitis

The irrigation was maintained for a mean of 9.1 days (5–83 days). The mean duration of treatment with intravenous antibiotics was 33 days. Mean length of hospital stay was 35 days (14–105 days) and all patients were considered cured from the infection at the time of discharge.

No patient died during the treatment phase but 1 patient (1.7%) died late of as a consequence of cervical vertebral osteomyelitis. This patient was readmitted with a neck abscess which was drained. Neurological signs led to the diagnosis of vertebral body collapse and successful surgery for spinal stabilization was undertaken. However, he died 2 days later, apparently due to food aspiration.

Iatrogenic renal insufficiency, which occurred in 9 patients (15.0%), disappeared after discontinuation of intravenous antibiotics. Early in the series, two (3.3%) patients had persistent infections that required reoperation for re-establishment of the closed-circuit irrigation system of the mediastinum, and this second procedure was successful. In some cases of very soft and fragmented sterni, rewiring was done with the construction of a 'mesh' of wires tightened around the costal cartilages. Infected cutaneous fistulae were developed by 8 (13.3%) patients and they were treated surgically by removal of infected tissues and, in some cases, of one or more sternal wires. None of these had evidence of recurrent mediastinitis. Rewiring of unstable but sterile sternum was required in 7 patients.

#### 4. Comment

Deep mediastinal infection is a serious complication after cardiac surgery, with financial costs that have been calculated as three times those of non complicated cases [15], and with a mortality rate that varied from 14 to 40% in recent reports from large series [9,13,15,20].

In our series of 2512 patients undergoing median sternotomy for coronary artery bypass grafting, 2.3% had deep sternal wound infection. This is in accordance with other recent reports where the overall incidence of this complication varied from 0.4 to 5% [19], less than

2% in most large series (see also Table 3), but our rate may have been overestimated by the strict criteria of inclusion in the series.

However, the main purpose of our retrospective study was to identify factors associated with an increased incidence of mediastinitis. Several technical and patient related factors have been identified which may predispose to mediastinitis after coronary surgery [6,8,11,12,15,16,28]. In our experience, diabetes mellitus, obesity, peripheral vascular disease and the use of bilateral internal mammary artery were significantly associated with an increased incidence of mediastinitis.

Although the use of IMA as a conduit for myocardial revascularization compromises the blood supply to the sternum and anterior mediastinal tissues (which appears to be particularly relevant with the use of both IMAs), different studies still provide conflicting evidence as to whether an increased risk of mediastinitis is associated with the use of double IMA [3,6,8,12,15,16]. While some have reported increased rates of deep sternal wound infection after double IMA grafting, others have denied such an association. Our data would support a significantly increased incidence of mediastinitis after use of double IMA.

Diabetes appears in our study as a risk factor for mediastinitis and the risk is even greater among patients who received bilateral IMAs. Other reports have also confirmed diabetes mellitus and obesity as risk factors [12,15,28].

There was no statistically significant difference in the age at operation between patients in whom mediastinitis developed and those who did not have such infections. Although the ratio of men to women was slightly higher among the patients with mediastinitis, the difference was not significant. These findings contrast with those of some studies who have found a higher prevalence of either male or female patients and older age among infected patients [2,17,24]. Some authors have also identified smoking, prolonged ventilatory support, and reoperation as important risk factors [3,25], but we could not confirm any of these factors to significantly increase the incidence of mediastinitis.

Table 3  
Incidence of mediastinitis in some reported studies

Study	No. of patients	Incidence (%)
Grmoljez et al. (1975) [4]	1550	0.8
Culliford et al. (1976) [3]	2594	1.5
Serry et al. (1980) [26]	4124	0.9
Sarr et al. (1984) [25]	824	0.7
Ottinno et al. (1987) [20]	2579	2.0
Grossi et al. (1985) [5]	7949	0.9
Loop et al. (1990) [15]	6504	1.1
Ivert et al. (1991) [9]	6323	0.4

Intraoperative exposure of the mediastinum to bacterial contamination is probably the most important triggering factor of the infection. Similar to the findings of others, gram-positive bacteria (*Staphylococcus*) were the most commonly isolated organisms in this series (62.5%). By contrast, the incidence of other infecting organisms in this study, differ from those reported elsewhere. Namely, we have not identified cases of mixed infections, which in other reports often represent more than 40% of the cases [25].

Because of the high prevalence of infection by *Staphylococcus epidermidis*, it is probable that we are dealing with auto-infection. Hence, short preoperative hospitalization and showering with antiseptic solution before the operation are two important preventive maneuvers to reduce surgical wound infections. Also important is perioperative skin preparation, especially hair removal. Shaving with electrical clippers was found to be associated with a lower incidence of wound infection than razor shaving, not only in general but also with sternotomy wounds in the experience of Ko and associates [11].

Prophylactic antibiotic administration in cardiac operations is accepted today as a standard practice [22]. Most cardiac surgeons still use one or more broad spectrum antibiotics (usually a  $\beta$ -lactamase-resistant penicillin in combination with an aminoglycoside) for 2 to 3 days. We used a 2-day regimen of Vancomycin or Flucloxacilin plus Netilmicin or Aztreonam. Nevertheless, some studies appear to demonstrate that the administration of a single dose of a broad spectrum systemic antibiotic provides satisfactory prophylaxis against the development of wound infection [7]. However attractive this may be, we believe that it is appropriate to wait for a substantive body of evidence before abandoning standard antibiotic prophylactic regimens.

The surgical treatment of this complication varies from wound debridement and primary sternal closure with closed mediastinal irrigation and drainage, to open wound treatment, usually followed by reconstructive procedures using omental or muscle flaps [10,14,21]. Several studies have shown that both techniques are similarly effective in the treatment of mediastinitis after cardiac operations [10,23,27]. The treatment option depends on the particular experience of each surgical group and on the characteristics of the wound, as late and destructive infections more often need plastic procedures. Hence, the importance of early diagnosis and treatment. Our policy has been to follow the patients closely in the immediate postoperative period. As soon as the diagnosis of the infection is made, wound debridement is performed and closed mediastinal irrigation and drainage are established. With such strict policy some non-infected cases may have been diagnosed as mediastinitis and treated as such, thus contributing to an overestimated incidence. The mean time

delay between the cardiac operation and the beginning of the treatment of the mediastinal infection was 9.4 days, with all the patients being treated during the first 2 weeks after coronary surgery. This time compares favorably with those of other published works [18]. It shows our aggressive attitude toward this problem, in providing early treatment to an area which is not yet very deeply infected and to a bone which does not display frank osteomyelitis.

This simple technique takes a short operative time, can be performed by a less experienced surgeon and, depending on the condition of the patient, does not usually require admission in the intensive care unit. All our patients went back to the ward after surgery. The mortality of our group of patients was only 1.7% (one patient) which compares very favorably with the 14–40% previously published by others [9,15,20] but the difference to that referred to by more recent series is not as significant. Recently, Oakley and Wright [19] proposed a new classification of mediastinitis and correlated early stages and absence of multiple risk factors with lower mortality. We think that two major issues importantly contributed to our lower mortality rate. One was that all patients had been treated in an early stage, i.e. during the first 2 weeks after operation. The other concerns to the fact that we have no cases of mixed infections, which is considered as one of the main reasons of poor prognosis both for mortality and morbidity.

There were no serious complications in any of our surviving patients but 2 patients required placement of a new irrigation/drainage system because of resurgence of infection which probably resulted from premature withdrawal of the previous drainage. Sternal rewiring was required in 7 patients who had an unstable but already sterile bone. They all had a very fragile sternum which fractured during the original cardiac operation in most cases. Finally, simple excision of late cutaneous fistula was necessary in 8 patients, with eradication of the infection in all cases.

We can consider that there was an initial failure of the technique in the 2 patients who had re-infection, but this was solved with the second cycle of irrigation/drainage. No other surgical maneuver was necessary. Even if we consider also the 7 patients who required rewiring, the failure rate of 15% is similar to that reported by Loop et al in 1990 [15], using a similar method. However, it is inferior to that reported in most other series. We believe that early re-operation, the efficient irrigation and drainage system, constantly monitored to avoid retention of debris, and the long period of intravenous antibiotic treatment were influential for these results. Maintaining the mediastinal drain as long as there is any significant drainage and the radiological control with contrast media of any residual cavity along the drainage tract before retrieving the

drain, seemed to be fundamental details which influenced the success of this technique.

In conclusion, mediastinitis is a serious complication following coronary artery revascularization. In this series, obesity, diabetes mellitus, coexistence of peripheral vascular disease and the use of double internal mammary artery were significant predictive factors for this complication. We believe that the closed irrigation/drainage method, as described, remains the method of choice for the treatment of early mediastinal infection. It is efficient, safe and relatively comfortable for the patient. Furthermore, in our experience it has avoided the need for more extensive operations, such as the use of omental or muscle flaps.

## References

- [1] Acinapura AJ, Godfrey N, Romita M. Surgical management of infected median sternotomy: closed irrigation vs muscle flap. *J Cardiovasc Surg* 1985;26:443–6.
- [2] Breyer RH, Mills SA, Hudspeth AS. A prospective study of sternal wound complications. *Ann Thorac Surg* 1984;37:412.
- [3] Culliford AT, Cunningham JN, Zeff RH. Sternal and costochondral infections following open-heart surgery: a review of 2594 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:714–26.
- [4] Grmoljez PF, Barner HB, Wilman VL, Kaiser GC. Major complications of median sternotomy. *Am J Surg* 1975;107:772–8.
- [5] Grossi EA, Culliford AT, Krieger KH, Kloth D, Press R, Baumann G, Spencer FC. A survey of 77 major infections complications of median sternotomy: a review of 7949 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1985;40:214–21.
- [6] Grossi EA, Esposito R, Harris LJ. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:342–7.
- [7] Hall JC, Christiansen K, Carter MJ, Edwards MG, Hodge AJ, Newman MA, Nicholls TT, Hall J. Antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:916–22.
- [8] He G-W, Ryan WH, Acuff TE, Bowman RT, Douthit MB, Yang C-Q, Mack MJ. Risk factors for operative mortality and sternal wound infection in bilateral internal mammary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:196–202.
- [9] Ivert T, Lindblom D, Shani J, Eldh J. Management of deep sternal wound infection after cardiac surgery—Hamman Syndrome. *Scand J Cardiovasc Surg* 1991;25:111–7.
- [10] Jurkiewicz III MJ, Bosturick J, Hester TR, Bishop JB, Craver J. Infected median sternotomy wound: successful treatment with muscle flaps. *Ann Surg* 1980;191:738–44.
- [11] Ko W, Lazenby WD, Zelano JA, Isom WO, Krieger KH. Effects of shaving methods and intraoperative irrigation on suppurative mediastinitis after bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1992;53:301–5.
- [12] Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG. Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1990;49:210–9.
- [13] Kutsal A, Ibrismis E, Catav Z. Mediastinitis after open heart surgery: analysis of risk factors and management. *J Cardiovasc Surg* 1991;32:38–41.
- [14] Lee AB, Schimert G, Shatkin S. Total excision of the sternum and thoracic pedicle transposition of the greater omentum; useful stratagems in managing severe mediastinal infection following open heart surgery. *Surgery* 1976;80:433–6.

- [15] Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, Mchenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding LAR, Taylor PC. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990;49:179–87.
- [16] Lytle BW, Cosgrove DM, Loop FD. Perioperative risk of bilateral mammary artery grafting: analysis of 500 cases from 1971 to 1984. *Circulation* 1986;74(3):37–41.
- [17] Miholic J, Hudec M, Domanig E, Hiertz H, Klepetko W, Lakner F, Wolner E. Risk factors for severe bacterial infections after valve replacement and aortocoronary bypass operations: analysis of 246 cases by logistic regression. *Ann Thorac Surg* 1985;40:224–8.
- [18] Molina E. Primary closure for infected dehiscence of the sternum. *Ann Thorac Surg* 1993;55:459–63.
- [19] Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1030–6.
- [20] Ottino G, Paulis RD, Pansini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglio C, Costa P, Orzan F, Morea F. Major sternal wound infection after open heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2,579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1987;44:173–9.
- [21] Pailorero PC, Arnold PC. Management of recalcitrant mediastinotomy wounds. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:357–64.
- [22] Penketh ARL, Wansbrough-Jones MH, Wright E, Imrie F, Pepper JR, Parker DJ. Antibiotic prophylaxis for coronary artery bypass surgery [Letter]. *Lancet* 1985;1:1500.
- [23] Pervosti LG, Subramainian A, Rothaus KO, Dinneen P. A comparison of the open and closed methods in the initial treatment of sternal wound infections. *J Cardiovasc Surg* 1989;30:757–63.
- [24] Roberts AJ, Woodhall DD, Conti CR. Mortality, morbidity and cost-accounting related to coronary artery bypass graft surgery in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1985;39:426–32.
- [25] Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1984;64:596–608.
- [26] Sery C, Blek PC, Javid H, Hunter JA, Goldin MD, DeLaria GA, Najafi H. Sternal wound complications and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:861–7.
- [27] Scully HE, Leclerc Y, Martin RD, Tong CP, Goldman BS, Weisel RD, Mickleborough LL, Baird RJ. Comparison between antibiotic irrigation and mobilization of pectoral muscle flaps in treatment of deep sternal infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:523–31.
- [28] Wouters R, Wellens F, Vanernen H, Geest RD, Degriek I, Meerler FD. Sternalitis and mediastinitis after coronary artery bypass grafting. *Texas Heart Inst J* 1994;21:183–8.

## Appendix A. Conference discussion

**Dr Jakob (Heidelberg, Germany):** Congratulations on a nicely performed study and on your excellent results. We in Heidelberg did a prospective study last year encompassing 376 consecutive adult patients undergoing cardiac surgery. We studied those patients in detecting the usual clinical chemical parameters and in addition we obtained nasal cultures of all the patients preoperatively and of 147 persons treating the patients. The idea was to find a differentiation whether there is an endogenous or exogenous pathway of infection. To get those results a DNA fingerprint analysis in the case of *Staphylococcus aureus* infection was made. Our results were somewhat similar to yours. In the multivariate analysis, obesity and diabetes were the most prominent risk factors, but nasal carriage of *Staphylococcus aureus* was the most striking problem.

**Dr de Oliveira:** In the patients?

**Dr Jakob:** Yes, in the patients. So in 85% of deep sternal wound infection, which was in 4% of all the patients, an identical *Staphylo-*

*coccus aureus* was found in the mediastinum as in the patient's nose. From these results we conclude that maybe if we could eradicate the *Staphylococcus* preoperatively we could lower our incidence of *Staphylococcus aureus* sternal wound infection. My question to you would be about the irrigation volume you are using. We have had the experience that, let's say 2 l per day, does not help that much, that the chest inside occludes and you just have little sheets of Betadine irrigation not reaching all septic foci. So we give a high volume of irrigation, let's say, 16–20 l per day. And this, even in case of pleural empyema, clears out the chest. My question is; what is your volume regime?

**Dr de Oliveira:** That is an important point. We usually run 3 l per day; we ask the nurses to control the fluid rate, delivering about 1 l every 8 h. It is certainly important to avoid clogging of the drains, which happens very easily in the first days. What we usually ask the nurses, and we do it ourselves, is to milk the drains, very often, during the day. And once in a while we just open the drainage system wide, milk the drains well, and make sure that the fluid is really running freely. And that also gives us some information about how much debris there is still inside. But it is very important to keep the fluid flowing permanently.

**Mr Treasure (London, UK):** I practise just as you do in cases such as these. I believe it is important that this is done because at present there is resistance on the part of our pharmacists and nurses to irrigation of wounds. This is a special situation and your results support it.

**Dr de Oliveira:** This is just a retrospective study. We thought that we were getting good results with this kind of patient and decided to study them.

**Dr Jakob:** But you had a couple of recurrences with your regime, and we don't see them anymore with our high volume regime.

**Dr de Oliveira:** Well, that is good information. However, I must tell you that what I can consider as real recurrences or reinfections were found in only 2 patients. Because the other 7 patients were just rewired. And most of them were patients with fragile sterni, and have just one simple rewire. It may well be that if we had used other techniques such as Robicsek's, with better support of the sternum, we probably would not have that kind of problem.

**Mr Lawrence (Middlesex, UK):** Congratulations. I thought that was very well presented. I was just going to ask you about the risk factors. You put together the double IMA, obesity, diabetes, and peripheral vascular disease. Were these effective in combination or on their own?

**Dr de Oliveira:** On their own. There were independent risk factors. Of course, if you combine double IMA, plus obesity, or plus diabetes, the risk goes sky high.

**Mr Lawrence:** Sure. Because we presented some time ago some data on the use of double IMAs, it was in a particular series of patients age 70 and over, and we found that diabetes/obesity combined with double IMA worked together, but on its own we were not able to show that double IMAs did that.

**Dr de Oliveira:** In our study they were statistically significant on their own.

**Dr Mestes (Barcelona, Spain):** Just one more question. We agree that reoperative risk factors, I believe, is why we stopped double IMA in obese patients beyond 70 years of age and so on, but you mentioned something on the surgical technique at reoperation. My question is, were there any differences among surgeons at the time of closing the sternum at the initial operation? Have you seen any influence among different surgical techniques in the the postoperative outcome or not? Because I think in spite of the risk factors that you mentioned, the surgical technique is also pretty important in that setting.

**Dr de Oliveira:** I fully agree with you. I think, from that point of view, this series is quite homogenous because, at least during the period covered in this series, and that was until about 2 years ago, chest closure in all coronary procedures was done by either one of two surgeons, who used the same technique. They trained together, they used basically the same technique.

**PUBLICAÇÃO Nº 10**

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

**PREDICTORS OF CEREBROVASCULAR EVENTS IN PATIENTS SUBJECTED TO ISOLATED CORONARY SURGERY. THE IMPORTANCE OF AORTIC CROSSCLAMPING**

Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23: 328-33



## Predictors of cerebrovascular events in patients subjected to isolated coronary surgery. The importance of aortic cross-clamping<sup>☆</sup>

Pedro E. Antunes, J. Ferrão de Oliveira, Manuel J. Antunes\*

*Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital, 3049 Coimbra Codex, Portugal*

Received 31 July 2002; received in revised form 11 November 2002; accepted 27 November 2002

### Abstract

**Objective:** Stroke is a major complication after coronary surgery, occurring in 1–4% of the patients. In this study, we evaluate the incidence and pre- and intraoperative risk factors for the development of a cerebrovascular accident (CVA) and the impact of such an event on perioperative mortality and on hospital length of stay. **Methods:** Data from 4567 patients submitted to isolated coronary artery bypass grafting (CABG) with hypothermic ventricular fibrillation between 1992 and 2001 were entered prospectively into a dedicated computerized database and analyzed retrospectively at this time. Univariate and multivariate analyses were performed where appropriate. **Results:** The incidence of postoperative CVA was 2.5% (116 patients). Multivariable logistic regression identified the following variables to be independent predictors of a postoperative CVA: cerebrovascular disease ( $P < 0.001$ ; odds ratio (OR), 2.66), peripheral vascular disease ( $P < 0.001$ ; OR, 2.33), number of periods of aortic cross-clamping ( $P = 0.019$ ; OR, 1.31 per each period of aortic cross-clamping), LV dysfunction ( $P = 0.012$ ; OR, 1.82) and age ( $P = 0.008$ ; OR, 1.28 per each 10 years). Non-elective surgery showed a marginal significance ( $P = 0.08$ ; OR 1.83). The 30-day mortality for patients who experienced a CVA was 16.4% versus 0.6% for patients who did not ( $P < 0.001$ ). Postoperative CVA increased the length of hospital stay threefold to  $20.3 \pm 28.3$  days as compared with patients who did not have a postoperative CVA ( $7.6 \pm 4.2$  days;  $P < 0.001$ ). **Conclusions:** Postoperative CVA dramatically increases the mortality and length of stay after CABG. Identification of predisposing factors permits preoperative risk stratification and may facilitate improved patient selection or optimization. Our study adds evidence to the superiority of the fibrillation technique over intermittent cross-clamping of the aorta, among non-cardioplegic techniques, in terms of neurological protection.

© 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Stroke; Risk factors; Coronary bypass surgery

### 1. Introduction

The incidence of stroke during or immediately after coronary artery surgery (coronary artery bypass surgery; CABG) is reported to be between 1% and 4% [1–9]. Next to the operative mortality, stroke is the most dreaded complication following CABG, not only for the devastating consequences to the patient and family, but also for the vastly increased cost of hospitalization and subsequent care. Additionally, it partially offsets the benefits of CABG over other forms of treatment, i.e. medical therapy and percutaneous revascularization procedures.

We evaluated the risk factors for a postoperative cerebrovascular accident (CVA) among 4567 patients submitted to isolated CABG during a 10-year period (1992–2001).

Although there are numerous reports on postoperative stroke after CABG, most are based on series that routinely use aortic cross-clamping and cardioplegia for myocardial protection. Our study specifically addresses this subject on a patient population where coronary revascularization was performed under ventricular fibrillation with or without periods of aortic cross-clamping, a technique increasingly used by surgeons throughout the world. We also recognized an opportunity to study the importance of cross-clamping the aorta because, unlike other series, we had patients who had and patients who did not have cross-clamping of the aorta. Our objective was: (1) to determine the incidence of a CVA after CABG performed under fibrillatory arrest; (2) to identify preoperative and intraoperative factors associated with the occurrence of CVA, with particular emphasis on the importance of not cross-clamping the aorta; and (3) to evaluate the impact of a CVA on perioperative mortality and on hospital length of stay.

<sup>☆</sup> Presented at the 16th Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, Monte Carlo, Monaco, September 22–25, 2002.

\* Corresponding author. Tel.: +351-239-400418; fax: +351-239-829674.

E-mail address: antunes.cct.huc@mail.telepac.pt (M.J. Antunes).

Table 1  
Univariate analysis of risk factors in patients with and without a CVA<sup>a</sup>

Risk factors <sup>b</sup>	CVA (n = 116)	Non-CVA (n = 4451)	P-value
Age (years)	63.40 ± 8.0	60.60 ± 9.3	< 0.001
Body surface area (cm <sup>2</sup> )	174.33 ± 16.85	178.01 ± 14.01	0.021
Body mass index	25.73 ± 2.26	26.08 ± 2.31	0.105
Female sex	18.97	11.57	0.015
Diabetes mellitus	31.90	22.31	0.015
Hypertension	68.97	56.70	0.008
Dyslipidemia	55.17	58.75	0.440
Recent smoking	12.07	11.48	0.845
PVD	25.0	9.89	< 0.001
CVD	16.38	4.92	< 0.001
Previous carotid surgery	2.59	2.25	0.808
Anemia	4.31	3.91	0.826
COPD	6.90	3.23	0.030
Cardiomegaly	16.38	11.48	0.104
Recent AMI (<30 days)	7.76	5.03	0.188
Unstable angina	6.90	6.81	0.970
Angina CCS class III or IV	51.72	39.70	0.009
Cardiac reoperation	2.59	1.66	0.446
Left main disease	18.96	16.45	0.471
Non-elective surgery	12.93	6.47	0.006
LV dysfunction (EF < 0.4)	23.28	13.01	0.001
Three-vessel disease	81.03	75.20	0.150
No. of grafts (mean/patient)	2.93 ± 0.87	2.80 ± 0.81	0.102
Coronary endarterectomy	9.48	7.03	0.310
No. of cross-clamps (mean/patient)	0.44 ± 0.95	0.25 ± 0.63	0.036
Mean CPB time (min)	65.47 ± 23.70	62.29 ± 23.34	0.157

<sup>a</sup> CVA, cerebrovascular accident; CCS, Canadian Cardiovascular Society; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cerebrovascular disease; PVD, peripheral vascular disease; LV, left ventricle; EF, ejection fraction; CPB, cardiopulmonary bypass.

<sup>b</sup> Unless otherwise specified, variables are expressed as %.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Patient population and risk factors

A consecutive series of 4567 patients undergoing CABG at our institution from January 1992 through December 2001 was evaluated. Only patients who underwent isolated coronary revascularization were included in this study. There were 4030 men (88.2%) and 537 women (11.8%), and the mean age was 60.6 ± 9.2 years (median 62 years).

The primary outcome event in this study was an in-hospital perioperative or postoperative cerebrovascular accident, classified as either a transient ischemic attack (TIA) or a stroke. A TIA was defined as a focal cerebral dysfunction of presumed vascular origin that resolved completely within 24 h. A stroke was defined as a focal or global cerebral dysfunction of presumed vascular origin lasting more than 24 h. In patients with a previous history of stroke, a new cerebrovascular event was diagnosed if new neurologic findings or prolonged worsening of their pre-existing neurologic deficits were observed. The diagnosis was made by members of the surgical team, who saw all patients during daily visits, and confirmed by a neurologist and/or appropriate brain imaging. For the statistical

analysis of cerebrovascular accidents, patients were categorized into two groups: CVA (including stroke and TIA) and non-CVA.

Preoperative demographic and clinical data, and perioperative and in-hospital outcome data were collected prospectively and entered into a dedicated computerized database. From this database, a total of 26 preoperative and perioperative variables believed to be potentially relevant to the occurrence of a CVA were analyzed (Table 1).

### 2.2. Surgical technique for CABG

Cardiopulmonary bypass was conducted with nonpulsatile flow and mild hypothermia (32 °C) and the systemic perfusion pressure was electively maintained at 55–65 mmHg. A left ventricular vent was always introduced through the right superior pulmonary vein and the left atrium. No topical cooling was used.

All operations were performed under hypothermic ventricular fibrillation without cardioplegia. This method was described in detail in previous reports [10,11]. Control of the residual and/or collateral blood flow was achieved by a variety of methods. Most commonly, we could obtain a relatively dry field with the use of the coronary occluders and a soft jet of oxygen. Hence, in the majority (81.9%) of

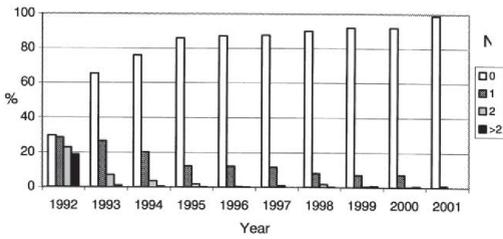


Fig. 1. Percentage of patients submitted to isolated CABG without and with periods of aortic cross-clamping (N), per year.

the patients the aorta was not cross-clamped at any time. In the remaining patients, the aorta was cross-clamped at least once (mean time per period of cross-clamp: 5.2 min), mostly in the first years of this series, with the only purpose of obtaining a drier field for a better exposure of anastomoses and/or endarterectomy site. In recent years, aortic cross-clamping was avoided whenever possible (Fig. 1).

Usually, all distal anastomoses were constructed first, followed by all proximal anastomoses during a single partial clamping period after the heart was defibrillated and allowed to beat. When important atherosclerotic disease of the ascending aorta was present, as assessed by visual inspection and palpation of the site of proximal vein graft anastomoses, aortic clamping was not used and the proximal anastomoses were performed as an open method during short periods of very low pump flow. We are happy with this method, although it obliges special precautions to prevent air from entering the systemic circulation. Also, to avoid cerebral damage from excessive time of low flow, we strictly keep these periods at no longer than 2–3 min.

A bloodless prime was used in more than 95% of the cases, whenever the preoperative hematocrit was greater than 35%, and blood was not administered unless that parameter fell below 20–22% during cardiopulmonary bypass. Collected mediastinal blood shed during the first 6 postoperative hours was reperfused. Homologous blood transfusion was required in less than 10% of the patients.

2.3. Statistical analysis

Univariate analysis of categorical data was carried out by

$\chi^2$  analysis ( $2 \times 2$  contingency tables) or the Fisher’s exact test. Univariate analysis of continuous variables was carried out using the unpaired *t*-test. Any variable that achieved a *P*-value of 0.1 or less in the univariate analysis was subjected to a multiple logistic regression analysis. In the final model, a factor associated with a *P*-value of less than 0.05 was considered as an independent risk factor associated with the event. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for each independent variable in the final regression model are presented. The final multivariable logistic regression was used to predict the probability of CVA using the following equation:

$$\pi = e^{(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i)} / 1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i)}$$

where  $\pi$  is the probability of CVA;  $\beta_0$  is a constant;  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_i$  are regression coefficients; and  $x_1, x_2, \dots, x_i$  are variables in the equation. All data were analyzed with the assistance of the Systat statistical software.

3. Results

One hundred and sixteen neurologic events occurred in the 4567 patients (2.5%) submitted to isolated CABG during the study period. The data of the univariate analysis of the risk factors that influenced the development of a CVA are shown in Table 1. The following reached statistical significance ( $P < 0.05$ ): increasing age, female sex, lower body surface, diabetes mellitus, hypertension, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, angina CCS class III or IV, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), non-elective surgery, left ventricular dysfunction (ejection fraction (EF) < 0.4) and the number of periods of aortic cross-clamping. Multiple logistic regression analysis identified the following risk factors to be independently significant for development of a postoperative stroke (Table 2): increased age, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, left ventricular dysfunction, and the number of periods of cross-clamping. In addition, non-elective surgery approximated significance as a risk factor ( $P = 0.08$ ).

The influence of the various risk factors in the postoperative CVA rate is demonstrated in Table 3. Of notice is the influence of the number of periods of aortic cross-clamping with associated risk factors. For instance, in a 60-year-old

Table 2  
Multiple logistic analyses of risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting (CABG)

Risk factor	Variable estimate	Standard error	<i>P</i> -value	Odds ratio	95% CI
Cerebrovascular disease	0.978	0.277	< 0.001	2.660	1.55–4.56
Peripheral vascular disease	0.803	0.233	0.001	2.231	1.41–3.52
LV dysfunction (EF < 0.4)	0.601	0.239	0.012	1.825	1.14–2.91
Age	0.031	0.012	0.008	1.283 <sup>a</sup>	1.03–1.60
No. of aortic cross-clamps	0.268	0.114	0.019	1.308 <sup>b</sup>	1.05–1.63
Constant	– 6.049	0.737	< 0.001		

<sup>a</sup> For each 10 years of age.

<sup>b</sup> For each period of aortic cross clamp.

Table 3  
Predicted risk of postoperative stroke in patients with 60 years submitted to isolated CABG (see text for explanation)

Risk factor present			Predicted risk (%) No. of aortic cross-clamps			
CVD	PVD	LV dysfunction (EF < 0.4)	0	1	2	3
–	–	–	1.5	1.9	2.5	3.3
–	–	+	2.7	3.5	4.5	5.8
–	+	–	3.3	4.2	5.5	7.0
+	–	–	3.9	5.0	6.5	8.3
–	+	+	5.8	7.5	9.5	12.1
+	+	–	8.3	10.5	13.3	16.7
+	+	+	14.1	17.7	21.9	26.8

patient, if no other significant risk factors were present, the predicted risk of a postoperative CVA was 1.5% if there was no aortic cross-clamping and 3.3% if there were three periods of cross-clamping. For patients in whom all significant factors were present, the risk of CVA was 14.1 and 26.8%, respectively.

The perioperative mortality was 16.4% in patients who experienced a CVA as compared to 0.6% in patients who did not develop a CVA ( $P < 0.001$ ), and 43.2% of all perioperative deaths occurred in patients who had such an event. The occurrence of a CVA increased the length of hospital stay almost threefold to  $20.3 \pm 28.3$  days, by comparison with patients who did not develop a CVA ( $7.6 \pm 4.2$  days;  $P < 0.001$ ).

#### 4. Discussion

Stroke is a devastating complication that increases mortality, morbidity, hospital stay and cost. The reported incidence of stroke associated with coronary artery surgery varied widely, depending on the definition and accuracy of diagnosis, between 1 and 4% [1–9]. In our population, analyzed prospectively for the occurrence of complications of CABG, the incidence was 2.5%, including episodes of TIA. Patients who had a CVA had a perioperative mortality of 16.4% and a mean hospitalization of 20.3 days, compared with 0.6% mortality and a mean hospitalization of 7.6 days for the non-CVA patients. Similar results have been reported by others and did not change during the past decade.

Identification of risk factors allows preoperative risk stratification and may facilitate improved patient selection. Additionally, this information may contribute to reduce the risk of a stroke by providing an opportunity for adequate medical and surgical intervention. Although many reports on postoperative stroke after CABG have been published, our study specifically addresses this subject in a patient population where coronary revascularization was performed under ventricular fibrillation with or without periods of

aortic cross-clamping, techniques which have an increasing number of supporters.

Using multiple logistic regression analysis, we have identified four preoperative and one intraoperative risk factors independently associated with the development of a postoperative stroke: increasing age, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, left ventricular dysfunction (EF < 0.4) and the number of periods of aortic cross-clamping. Additionally, non-elective surgery approximated significance as an independent risk factor.

In most reported series, advancing age has been identified as an important predictor of perioperative stroke [1–9]. Given the higher prevalence of systemic atherosclerosis, cerebrovascular disease and underlying cognitive dysfunction, elderly patients are at increased risk of cerebral injury. Our data confirm the same trend of higher stroke rate in older patients. The mean age of our patients without CVA was 60.6 years and 63.4 for patients who developed a CVA. The odds ratio for developing a CVA was 1.3 for each additional decade of life.

A history of prior stroke or ITA is a strong predictor of recurrent stroke, and this variable it is present in the great majority of the risk models [1,3–9]. Such a history denotes the existence of pathologic conditions within the cerebrovascular system. In the present series, history of prior stroke or ITA (patients classified as having cerebrovascular disease) was the strongest predictor, with an odds ratio of 2.7. The incidence of a new CVA in this group of patients was 8.0%, versus 2.2% in patients without prior history of stroke or ITA.

Peripheral vascular disease and left ventricular dysfunction were also identified in this study as significant risk factors for CVA. Several other studies have identified the same risk factors for stroke during CABG [2,3,5,9]. Most probably, the mechanism related to the higher rate of CVA in patients with LV dysfunction observed in this series is related to the increased incidence of left side intracardiac thrombus and the use of left ventricular venting. Possibly, these patients should undergo routine preoperative assessment for the presence of intracardiac thrombus, in which case ventricular venting should, obviously, not be used.

Other risk factors that have been reported by others, including history of pulmonary disease [7], prolonged cardiopulmonary bypass time [5,6,8], unstable angina [7], reoperation [7], hypertension [6,8,9], diabetes mellitus [3,5,7–9], and recent smoking [5], were not independently related to stroke in our study.

##### 4.1. Association between cross-clamping the aorta and cerebrovascular events.

The majority of strokes that occur during coronary surgery are caused by cerebral macroemboli. This etiology is supported by several studies that show that the great majority of the cerebral lesions are ischemic and localized

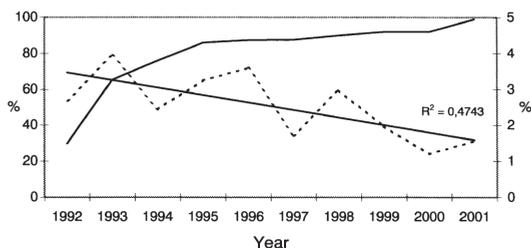


Fig. 2. Inverse relationship observed between the performance of surgery without aortic cross-clamping and the incidence of CVA over time (dashed line).

in the territory of major cerebral arteries [3,12]. Involvement of the middle cerebral artery is also a common finding.

There is a consensus that the principal source of cerebral macroemboli is the ascending aorta. By potentially reducing the embolic consequences of manipulation of the aorta, fibrillatory arrest without aortic cross-clamping may decrease the incidence of cerebrovascular accidents in coronary artery bypass grafting. Experimental evidence for the superiority of this technique includes pathological demonstration of aortic damage following clamp application and echo-Doppler documentation of cerebral artery emboli following the application and removal of aortic clamps [13]. However, this theoretical advantage has not been conclusively demonstrated. We had the opportunity to more carefully evaluate the importance of cross-clamping the aorta, because we had patients who had aortic occlusion and patients who did not, and found that the number of periods of aortic cross-clamping was an independent risk variable for CVA (odds ratio of 1.3 per each period of cross-clamping).

To our knowledge, this is the first report that specifically addresses this variable, quantifying the risk associated with each period of aortic cross-clamping. This is somewhat in contrast with the series reported by Musumeci et al. [14], who found comparable incidences of postoperative neuropsychological disturbances with single-clamping technique versus intermittent cross-clamping, although their study only included patients with no clinical evidence of aortic or cerebrovascular disease. The conclusion of our study adds evidence to the superiority of the fibrillation technique over intermittent cross-clamping of the aorta, among non-cardioplegic techniques, in terms of neurological protection. Because of our early awareness of this fact, we have progressively reduced the number of periods of cross-clamping, which are now consistently avoided in more than 90% of the patients. This is, probably, one of the causes of the decreasing incidence of CVA over time (Fig. 2). Although this technique reduces the amount of aortic manipulation, there was always aortic cannulation and almost always the use of a side-biting clamp to performed the proximal anastomoses. Calafiore et al. [16] have recently reported the influence of these aortic manipulations on the incidence of cerebrovascular accidents. These authors

concluded that cardiopulmonary bypass (CPB), per se, was not a risk factor for higher CVA incidence, and use of side-clamping provides the same CVA risk as in patients in whom CPB, aortic cannulation, and cross-clamping were used.

Although the majority of strokes that occur during coronary surgery are caused by cerebral macroemboli, we cannot underestimate the importance of microemboli. There is some reported evidence [15] that shed blood returned to the patient can increase the probability of neurological insult due to increased lipid microemboli cerebral phenomena. In our group study, collected mediastinal blood shed was reinfused during the first 6 postoperative hours, and this may have contributed to an increased incidence of neurological damage.

We have studied an unselected cohort of CABG patients that enabled the documentation of 116 cerebrovascular events and allowed the creation of a statistically powerful regression model to identify pre and intraoperative predictors of CVA in patients subjected to isolated coronary surgery. However, the present study has limitations that include those inherent to any retrospective analysis, even when data were collected prospectively, as was the case. Although evaluation by independent neurologist and/or brain imaging was routinely performed in patients with suspected neurological events, there was no neuropsychological testing that would have enabled the assessment of more subtle changes in mental performance and behavior. The clinically obvious CVA, the outcome measure in this study, likely represents only the tip of the iceberg. Another weakness of our study is related to the method used for detection of significant ascending aortic disease. In this group of patients, the presence of atherosclerotic plaque in the ascending aorta was assessed by visual inspection and palpation, although this method has been proved to be unreliable [17]. Epi-aortic ultrasonography is now the more accurate method of assessing atherosclerosis of the ascending aorta and can be used to guide surgeons not only to more accurately decide when it is unsafe to clamp the aorta but also to instrument those areas of the aorta that are relatively disease-free.

In summary, CVA that occurred in 2.5% of the 4567 patients subjected to isolated CABG, proved to be a devas-

tating complication, carrying a mortality of 16.4%. Four preoperative risk factors for stroke were identified: age, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease and left ventricular dysfunction. Additionally, we have also identified cross-clamping and the number of periods of aortic cross-clamping as independent risk factors for CVA. Hence, we believe that fibrillatory arrest is superior to intermittent cross-clamping, among non-cardioplegics techniques. Identification of the risk factors for stroke may constitute valuable information for preoperative risk stratification and to facilitate patient selection or optimization. Indeed, prior knowledge of these factors resulted in a decreasing rate of cerebrovascular events in our experience.

## References

- [1] Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C, Ozanne G, Mangano D, Herskowitz A, Katsava V, Sears R. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1857–1864.
- [2] Mickleborough LL, Walker PM, Takagi Y, Ohashi M, Ivanov J, Tamariz M. Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1250–1259.
- [3] Borger M, Ivanov J, Weisel RD, Rao V, Peniston CM. Stroke during coronary bypass surgery: principal role of cerebral macroemboli. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:627–632.
- [4] Puskas JD, Winston AD, Wrigth CE, Gott JP, Brown WM, Craver JM, Jones EL, Guyton RA, Weintraub WS. Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1053–1056.
- [5] John R, Choudhri AF, Weinberg AD, Ting W, Rose EA, Smith CR, Oz MC. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:30–35.
- [6] Almassi GH, Sommers T, Moritz TE, Shroyer AL, London MJ, Henderson WG, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Stroke in cardiac surgical patients: determinants and outcome. *Ann Thorac Surg* 1999;68:391–397.
- [7] Newman MF, Wolkman R, Kanchuger M, Marschall K, Mora-Mangano C, Roach G, Smith LR, Aggarwal A, Nussmeier N, Herskowitz A, Mangano DT. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Circulation* 1996;94(9):II74–II80.
- [8] McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM, Mellits ED, Brookmeyer R, Quaskey SA, Baumgartner WA, Cameron DE, Stuart RS, Gardner TJ. Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg* 1997;63:516–521.
- [9] Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, Bafi AS, Corso PJ. Stroke after coronary artery bypass. *Stroke* 2001;32:1508–1517.
- [10] Antunes PE, Oliveira JF, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:331–336.
- [11] Antunes MJ, Bernardo JB, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:189–194.
- [12] Wijndicks EF, Jack CR. Coronary artery bypass grafting-associated ischemic stroke. *J Neuroimaging* 1996;6:20–22.
- [13] Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartman GS, Bruefach M, Williams-Russo P, Charlson ME, Gold JP. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994;25:2398–2402.
- [14] Musumeci F, Feccia M, MacCarthy PA, Ellis GR, Mammanna L, Brinn F, Penny WJ. Prospective randomised trial of single clamp technique versus intermittent ischaemic arrest: myocardial and neurological outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:702–709.
- [15] Stump DA, Levy JH, Merkim JM. The relationship between the reinfusion of shed blood and stroke in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1787.
- [16] Calafiore AM, Mauro MD, Theodore G, Giammarco GD, Cirmeni S, Contini M, Iacò AL, Pano M. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1387–1393.
- [17] Murkin JM, Menkis AH, Downey D, Nantau W, Peterson R, Meyer C, Adams SJ. Epi-aortic scanning significantly alters surgical management during aortic instrumentation for cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1791.

## Appendix A. Conference discussion

**Dr O. Alfieri (Milan, Italy):** Do you suggest an echo Doppler study of the carotids in all patients submitted to coronary surgery?

**Dr Antunes:** Yes. Nevertheless, we do it mainly in four groups of patients: old patients, patients with peripheral and vascular disease, patients with history of stroke and TIA, and patients with a carotid bruit. We do not do it routinely.

**Dr J. Tsai (Pingtung, Taiwan):** What predictors or indicators are you using to predict CVA during your CABG surgery: one, carotid artery Doppler examination; two, epi-aortic cardiac 2-D echo; three, 24-h Holter monitor? It is not just saying that smoking, old age, cross-clamping time, et cetera. All of these are not good for the cardiac surgeon at all.

**Dr Antunes:** Certainly the epi-aortic echo is the gold standard for analyzing the ascending aorta in terms of atherosclerotic disease, but we don't have such an instrument at our institution.



**PUBLICAÇÃO Nº 11**

Pedro E Antunes, David Prieto, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

**RENAL DYSFUNCTION AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION**

Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 597-604



ELSEVIER

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 25 (2004) 597–604

EUROPEAN JOURNAL OF  
CARDIO-THORACIC  
SURGERY

www.elsevier.com/locate/ejcts

## Renal dysfunction after myocardial revascularization<sup>☆</sup>

Pedro E. Antunes\*, David Prieto, J. Ferrão de Oliveira, Manuel J. Antunes

*Centre of Cardiothoracic Surgery, University Hospital, 3049 Coimbra, Portugal*

Received 6 November 2003; received in revised form 2 January 2004; accepted 12 January 2004

### Abstract

**Objectives:** In this study, we evaluate the incidence of and analyse the pre and intraoperative risk factors for the development of postoperative renal dysfunction (PRD), and the impact of such an event on perioperative mortality and on hospital length of stay. In addition, we sought to investigate the influence of a mildly increased serum creatinine (1.3–2.0 mg/dl) on perioperative mortality and morbidity. **Methods:** The study included 2445 consecutive patients who had no pre-existing renal disease (creatinine  $\leq$  2.0 mg/dl, without dialysis) and who underwent isolated coronary surgery under cardiopulmonary bypass between July 1996 and December 2001. The main outcome measure was PRD, defined as a postoperative serum creatinine level  $\geq$  2.1 mg/dl with a preoperative-to-postoperative increase  $\geq$  0.9 mg/dl. Univariate and multivariate analyses were performed where appropriate. **Results:** Global 30-day mortality was 0.7%. The incidence of PRD was 5.6% (136 patients). Mortality for patients who experienced PRD was 8.8 vs. 0.1% for patients who did not ( $P < 0.001$ ). PRD increased the length of hospital stay by 3.4 days (7.6 vs. 11.0 days;  $P < 0.001$ ), and patients who needed haemodialysis (11%) had a perioperative mortality of 33.3% and a mean hospital length of stay of 16 days. Multivariable logistic regression identified the following variables as independent predictors of PRD: age ( $P = 0.017$ ; odds ratio (OR) 1.3 per 10 years), angina class III/IV ( $P = 0.003$ ; OR 1.7); cardiopulmonary bypass time ( $P = 0.007$ ; OR 1.01 per minute); preoperative serum creatinine levels: group 1 (1.3–1.6 mg/dl ( $P < 0.001$ ; OR 5.5)) and group 2 (1.7–2.0 mg/dl ( $P < 0.001$ ; OR 14.2)). Finally, a mild elevation of the preoperative creatinine level (1.3–2.0 mg/dl) increased significantly the probability of perioperative mortality, low cardiac output, haemodialysis and prolonged hospital stay. **Conclusions:** Although the likelihood of PRD in patients without pre-existing renal dysfunction is relatively low, it dramatically increases mortality, morbidity and length of stay after CABG. Mildly elevated ( $> 1.2$  mg/dl) preoperative serum creatinine level significantly increases the perioperative mortality and morbidity.

© 2004 Published by Elsevier B.V.

**Keywords:** Coronary artery bypass grafting; Renal failure; Risk factors

### 1. Introduction

Acute changes in renal function after coronary bypass surgery are not well understood and incompletely characterised, and represent a challenging clinical problem. Many reports have described the results of coronary surgery in patients with end-stage renal disease [1–5], but, there have been a limited number of studies reporting the outcome of

patients with mild or moderate renal dysfunction not on dialysis [6–9]. Yet, the proportion of patients with this clinical status is much higher than that of patients with dialysis-dependent renal failure, hence it is important to identify and characterise the risk in this subgroup of patients.

The first objective of this study was to evaluate the incidence of postoperative renal dysfunction (PRD) and analyse the pre and intraoperative risk factors for the development of this complication, and its impact on perioperative mortality and on hospital length of stay. The second objective was to evaluate the influence of a mildly increased creatinine serum level (1.3–2.0 mg/dl) on perioperative mortality and morbidity.

<sup>☆</sup> Presented at the Joint 17th Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery and the 11th Annual Meeting of the European Society of Thoracic Surgeons, Vienna, Austria, October 12–15, 2003.

\* Corresponding author. Tel.: +351-239-400418; fax: +351-239-829674.

E-mail address: antunes.cct.huc@mail.telepac.pt (P.E. Antunes).

## 2. Patients and methods

### 2.1. Patient selection

A total of 2445 patients who had no significant pre-existing renal disease (creatinine  $\leq 2.0$  mg/dl and without dialysis) and who underwent isolated coronary surgery under cardiopulmonary bypass between July 1996 and December 2001 were recruited to the study. The data of these patients were prospectively collected in a dedicated data-base.

The highest serum creatinine level within the 2 days preceding the operation was taken as the preoperative creatinine level, which was not normally distributed, with a median of 1.0 mg/dl and an interquartile range of 0.8–1.1 mg/dl. The postoperative creatinine level was the highest in-hospital postoperative value and it was measured in all patients for a minimum of 2 days after peak values were reached to confirm that levels were decreasing.

The main outcome measure in this study was PRD, defined as a postoperative creatinine serum level  $\geq 2.1$  mg/dl plus an increase in the serum creatinine level  $\geq 0.9$  mg/dl from preoperative to maximum postoperative values (values rounded off to 0.1 mg/dl). The criteria for choosing these values were derived from the distribution of serum creatinine levels in an uncomplicated subset of patients. This subset excluded patients with a complicated perioperative course (in-hospital death, intra-aortic balloon pump or other mechanical assist device, use of inotropic drugs, reoperation for haemorrhage or sternal complications, respiratory failure, myocardial infarction, and prolonged hospital postoperative stay). Of the 2122 patients meeting these criteria only 5% had a maximum postoperative creatinine level  $\geq 2.1$  mg/dl and a maximum preoperative-to-postoperative change in creatinine level of 0.9 mg/dl or greater (Table 1).

### 2.2. Clinical variables

The demographic variables studied as potential risk factors for PRD and considered for inclusion in all the multivariable analyses performed were: age, sex, height, weight, body mass index (weight divided by height square), and body surface area. The clinical and laboratory variables

evaluated were cardiomegaly, cerebral vascular disease, peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, anemia, recent tobacco use, diabetes mellitus, history of hypertension, dislipidemia, unstable angina, angina class (Canadian Cardiovascular Society), prior heart surgery, recent myocardial infarction, serum creatinine level (mg/dl) and surgical priority (elective, urgent, emergent). Definitions for variables are listed in Appendix A.

For risk analysis of PRD, the preoperative creatinine serum was divided into two groups: Group 1—values above the upper limit of our institution's normal range of 1.2 mg/dl but equal to or less than 1.6 mg/dl, defined as mild elevation; Group 2—elevation to 1.7 mg/dl or above, and defined as moderate elevation. Accordingly, 228 patients (9.3%) had a creatinine level of 1.3–1.6 mg/dl, and 43 (1.8%) had a creatinine level of 1.7–2.0 mg/dl. The remaining 2174 patients (89.0%) had preoperative serum creatinine levels of less than 1.3 mg/dl.

Operative mortality was defined as death within 30 days of the operation or during the same hospitalisation. An in-hospital stay above the 90th percentile was defined as prolonged, equalling a postoperative stay of 10 days or greater. Low cardiac output syndrome (LCOS) was defined as the need for postoperative intra-aortic balloon pump and/or inotropic support, for any length of time, in the intensive care unit. Creatinine clearance was estimated from serum creatinine, age, weight and gender by the of Cockcroft and Gault's formula.

### 2.3. Surgical technique for CABG

Cardiopulmonary bypass was conducted with non-pulsatile flow and mild hypothermia (32 °C), and the systemic perfusion pressure was electively maintained at 55–65 mmHg. A left ventricular vent was always introduced through the right superior pulmonary vein and left atrium. All operations were performed under ventricular fibrillation without cardioplegia, a technique described in detail in previous reports [10,11]. The mean number of grafts per patient was  $2.8 \pm 0.8$ , and the mean cardiopulmonary bypass time was  $61.3 \pm 20.1$  min. A bloodless prime was used in more than 95% of the cases, whenever the preoperative haematocrit was greater than 35%, and blood was not administered unless it fell below 20–22% during cardiopulmonary bypass. Collected mediastinal blood shed during the first 6 postoperative hours was reinfused manually.

### 2.4. Statistical analysis

Distributions and univariate measures of preoperative, postoperative, and preoperative-to-postoperative changes in serum creatinine values were examined. Models were analysed in a piece-wise fashion (separate models were developed for each preoperative and operative period from

Table 1  
Serum creatinine values in an uncomplicated subset of patients ( $N = 2,122$ )

	Serum creatinine (mg/dl)	
	Maximum postoperative	Preoperative to maximum postoperative change
Mean	1.36	+0.38
Median	1.3	+0.3
95-percentile	2.1	+0.9

the significant unadjusted factors in each period). A final model with adjusted estimates was derived with factors that remained significant in the two-time-period models [12]. Operative variables were entered into the model in a forward stepwise fashion after adjustment for preoperative variables. The best-fitting models were selected from evaluation of the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit and Omnibus test statistic. The predictive ability of the models were also evaluated by the area under the curve of the receiving operating characteristic (ROC).

### 3. Results

#### 3.1. Postoperative renal dysfunction

##### 3.1.1. Incidence and risk analysis

PRD, as defined above, occurred in 136 (5.6%) of the 2445 patients in our study, 15 of whom (11.0, 0.6% of all study patients) required haemodialysis.

The distribution of serum creatinine values in the 2122 patients with an uncomplicated postoperative course shows that there was an increase in the median of 0.3 mg/dl between the preoperative (1.0 mg/dl) and the maximum postoperative (1.3 mg/dl) values with a range of 11.4 mg/dl (–0.7 to 10.4 mg/dl). Using the Cockcroft and Gault formula, this corresponds to a median reduction of 20 ml/min on the estimated creatinine clearance between preoperative (82 ml/min) and postoperative (62 ml/min) values.

Table 2 shows the final model of risk factors for PRD. Patients with a preoperative creatinine level of 1.3–1.6 mg/dl were 5.5 times as likely ( $P < 0.001$ ) to develop PRD as patients with a preoperative creatinine level of less than 1.3 mg/dl, and patients with a preoperative creatinine level of 1.7 mg/dl or greater were 14 times as likely to have such a result ( $P < 0.001$ ). The other preoperative variables identified by multivariable logistic regression to be independent predictors of PRD were increasing age ( $P = 0.015$ ; OR 1.3 per 10 years), and angina class III/IV ( $P = 0.003$ ; OR 1.7). Cardiopulmonary bypass time was the only operative variable identified for each extra 10 min, the likelihood of PRD increased by a factor of 1.14 ( $P = 0.007$ ). The model utilised demonstrated a good

calibration and discriminatory power (Hosmer–Lemeshow test:  $\chi^2 = 11.58$ ,  $df = 8$ ,  $P = 0.171$ ; mean ROC area of 0.75 (95% confidence interval = 0.70–0.79)).

##### 3.1.2. Mortality and postoperative hospital stay

Global 30-day mortality was 0.7, 8.8% for patients who experienced PRD vs. 0.1% for patients who did not ( $P < 0.001$ ). The mortality rate was 5.8% (7 of 114 patients) in patients with renal dysfunction who did not require dialysis and 33.3% (5 of 15 patients) among those who required dialysis.

Occurrence of PRD increased the length of hospital stay by 3.4 days (7.6 vs. 11.0 days;  $P < 0.001$ ) and patients who needed haemodialysis (11%) had a mean hospital stay of  $16.0 \pm 12.8$  days.

##### 3.2. Influence of a mildly (1.3–2.0 mg/dl) increased preoperative serum creatinine levels on mortality and morbidity

The influence of the preoperative creatinine serum values on mortality and morbidity (need for new renal function support-haemodialysis-, LCOS, cerebrovascular accident, delirium, reoperation for haemorrhage or for sternal complications, myocardial infarction, and prolonged hospital stay) was also analysed.

Of the 2445 patients in the study, 271 (11.1%) had a preoperative serum creatinine level equal to or greater than 1.3 mg/dl. A comparative univariate analysis of the preoperative and operative data of this patient group with that of the group of patients with a normal preoperative creatinine level ( $n = 2174$ ), is shown in Table 3.

By multivariable analysis, the mortality was 3.3 times ( $P = 0.031$ ) higher if the preoperative creatinine level rose to 1.3 mg/dl or greater (because the number of events was low, it was not possible to subdivide into small groups). Other factors contributing to increased mortality were the presence of cerebrovascular disease (OR 4.4;  $P = 0.025$ ) and cardiomegaly (OR 3.5;  $P = 0.023$ ) (Table 4).

Of the 2445 patients in the study, 15 (0.6%) required postoperative haemodialysis. Comparing with patients with a normal preoperative creatinine level, those with a level of

Table 2  
Final model of risk factors for PRD

Covariate	Variable estimate	SE	P-value	Odds ratio	IC <sub>95%</sub> (OR)	
Age	0.028	0.012	0.015	1.03	1.01	1.05
Angina class III/IV	0.541	0.187	0.004	1.72	1.19	2.48
Preoperative creatinine level (mg/dl)						
Group 1 (1.3–1.6)	1.704	0.214	<0.001	5.49	3.62	8.36
Group 2 ( $\geq 1.7$ )	2.630	0.341	<0.001	13.87	7.10	27.07
CPB time	0.013	0.005	0.007	1.01	1.00	1.02
Constant	–6.127	0.851	<0.001			

CPB, Cardiopulmonary bypass.

Table 3

Univariate analysis of preoperative and operative significant risk factors of patients with normal (<1.3 mg/dl) and elevated (1.3–2.0 mg/dl) preoperative creatinine serum level

Risk factors <sup>a</sup>	<1.3 mg/dl (N = 271)	1.3–2.0 mg/dl (N = 2.174)	P-value
Age (years)	65.5 ± 8.3	60.4 ± 9.0	<0.001
Body surface area (cm <sup>2</sup> )	179.2 ± 13.1	176.9 ± 14.4	0.011
Female sex	7.0	14.1	0.001
Hypertension	67.2	57.7	0.002
Dislipidemia	52.4	59.6	0.024
Peripheral vascular disease	13.3	8.0	0.004
Cerebrovascular disease	8.5	4.1	0.001
Anaemia	5.9	3.3	0.027
Cardiomegaly	16.6	10.5	0.003
Unstable angina	14.0	6.8	<0.001
Angina CCS class III or IV	44.7	36.6	<0.010
L.V dysfunction (EF < 0.4)	20.7	11.4	<0.001
No. of grafts (mean/pt)	2.9 ± 0.7	2.8 ± 0.8	0.012

<sup>a</sup> Unless otherwise specified, values are in percentage.

1.3 mg/dl or greater had an increased risk of 4.5 times for necessitating postoperative haemodialysis. The other independent risk factors identified were anaemia ( $P < 0.001$ ) and angina class III/IV ( $P = 0.035$ ) (Table 5).

LCOS occurred in 171 patients (7.0%). Multivariate analysis showed that the group of patients with a higher preoperative creatinine level had a significantly increased risk of developing LCOS. The other factors that increased the likelihood of developing this syndrome are shown in Table 6.

A postoperative stay of 10 days or longer was required in 194 patients (7.9%). By multivariable analysis, patients with a preoperative creatinine level of 1.3 mg/dl or greater had a nearly 2-fold likelihood of a prolonged postoperative hospital stay (OR 1.7;  $P = 0.017$ ). Other factors contributing to a prolonged hospital stay were increasing age (OR 1.035 per

year;  $P = 0.002$ ), peripheral vascular disease (OR 1.7;  $P = 0.020$ ), angina class III/IV (OR 1.6;  $P = 0.003$ ), and use of double internal thoracic artery (OR 2.5;  $P < 0.001$ ) (Table 7).

The preoperative serum creatinine level was not found to be a significant predictor of cerebrovascular accident, delirium, reoperation for haemorrhage or for sternal complications, and myocardial infarction.

#### 4. Discussion

##### 4.1. Postoperative renal dysfunction: incidence, risk analysis and outcomes

The causes of renal dysfunction after coronary surgery are multifactorial and usually attributed to the use of cardiopulmonary bypass, cardiovascular compromise, or toxic insults to the kidneys. Non-pulsatile flow, renal hypoperfusion, hypothermia, and duration of CPB are also thought to have adverse effects on renal function. Hence, it is to be expected that during and/or after surgery, even if uncomplicated, one might find some deterioration of the renal function. In this study, which included 2122 patients with a preoperative creatinine serum level  $\leq 2.0$  mg/dl and uncomplicated postoperative course, there was a mean increase of 0.3 mg/dl between preoperative (1.0 mg/dl) and maximum postoperative serum creatinine levels (1.3 mg/dl), and a reduction of 20 ml/min in the estimated creatinine clearance from pre (82 ml/min) to postoperative (62 ml/min) values. Similar results were reported by Ascione and Swaminathan and their associates [13,14] who have shown a 20% reduction in creatinine clearance after coronary surgery with CPB.

The precise level at which preoperative subclinical renal dysfunction begins to adversely affect outcome is unknown.

Table 4

Factors contributing significantly toward increased perioperative mortality

Covariate	Variable estimate	SE	P-value	Odds ratio	IC <sub>95%</sub> (OR)
Preoperative creatinine $\geq 1.3$ mg/dl	1.025	0.559	0.031	3.34	1.11 9.99
Cardiomegaly	1.265	0.557	0.023	3.54	1.19 10.55
Cerebrovascular disease	1.482	0.662	0.025	4.40	1.20 16.14
Constant	-5.751	0.375	<0.001		

Table 5

Factors contributing significantly toward the need for postoperative haemodialysis

Covariate	Variable estimate	SE	P-value	Odds ratio	IC <sub>95%</sub> (OR)
Preoperative creatinine $\geq 1.3$ mg/dl	1.508	0.565	0.008	4.52	1.49 13.68
Anaemia	2.295	0.655	<0.001	9.92	2.75 35.79
Angina class III/IV	1.304	0.618	0.035	3.68	1.10 12.37
Constant	-8.915	1.348	<0.001		

Table 6  
Factors contributing significantly to the development of LOCS

Covariate	Variable estimate	SE	P-value	Odds ratio	IC <sub>95%</sub> (OR)	
Preoperative creatinine $\geq 1.3$ mg/dl	0.509	0.234	0.030	1.66	1.05	2.63
LV dysfunction (FE < 40%)	1.089	0.191	<0.001	2.97	2.04	4.32
Non-elective surgery	0.982	0.282	<0.001	2.67	1.54	4.64
ECC time	0.015	0.005	0.002	1.02	1.01	1.02
Constant	-2.443	1.375	<0.001			

Table 7  
Factors contributing significantly toward prolonged postoperative hospital stay

Covariate	Variable estimate	SE	P-value	Odds ratio	IC <sub>95%</sub> (OR)	
Preoperative creatinine $\geq 1.3$ mg/dl	0.512	0.206	0.013	1.67	1.12	2.50
Age	0.035	0.011	0.001	1.04	1.01	1.06
Peripheral vascular disease	0.582	0.223	0.009	1.79	1.16	2.77
Angina class III/IV	0.494	0.154	0.001	1.64	1.21	2.22
Double IMA	0.841	0.209	<0.001	2.32	1.54	3.49
Constant	-5.151	0.691	<0.001			

IMA, internal mammary artery.

Some studies [6–9] attempting to address this issue looked at the effect of elevations of preoperative serum creatinine levels varying from 1.5 to 2.5 mg/dl, and found a significant negative influence of these values on perioperative mortality and morbidity. However, the effect of a more borderline elevation of preoperative serum creatinine levels (1.3–2.0 mg/dl), as we address in this study, has not been investigated in a large cohort multivariable model.

The reported incidence of renal dysfunction after cardiac surgery is significantly influenced by the definition used in a given study. Most studies previously published used only absolute creatinine values, while others used widely differing change criteria; this yielded incidences of dysfunction ranging from 0.9 to 29% [15–18,23]. As in the study by Mangano and associates [19], we sought to overcome this limitation by deriving the criteria for dysfunction from the distribution of serum creatinine values in an uncomplicated subset of patients and by defining PRD on the basis of an absolute creatinine value ( $\geq 2.1$  mg/dl) coupled with a relative change in creatinine level ( $\geq 0.9$  mg/dl) between the preoperative and the postoperative periods.

By multivariate analysis of the putative risk factors for the development of PRD in association with coronary surgery, we have identified higher preoperative serum creatinine levels as the strongest factor. When compared to preoperative creatinine levels of less than 1.3 mg/dl, levels of 1.3–1.6 mg/dl and of 1.7 mg/dl or greater increased the likelihood of developing PRD by 5.5 and 14 times, respectively. These results are in accordance with those previously reported by others [6–8,20–24] and confirm a significant influence of even minor elevations of preoperative creatinine serum levels on postoperative renal function. Because they probably have a greater proportion

of functionally borderline glomeruli, patients with higher preoperative serum creatinine levels, are potentially more susceptible to deterioration of their renal function when exposed to a perioperative insult. The probability of developing PRD was also seen to be significantly greater in older patients, those with more advanced angina class and with increased cardiopulmonary bypass times. These risk variables have also been identified by other groups [19,22,23,25].

In the present study, the mortality rate of patients with PRD was significantly higher than in patients without PRD (8.8 vs. 0.1%). Additionally, we report a markedly increased mortality rate among patients with PRD who required dialysis (33.3 vs. 5.8%). These results are in accordance with others previously reported which also confirm the negative impact of PRD, especially among those who required dialysis, on perioperative mortality [1–5,18,19, 26]. In addition, as it was also reported by others [9,19,21], this study showed that PRD increased significantly the length of hospital stay (7.6 vs. 11.0 days), even more prolonged in patients who needed haemodialysis (16.0 days).

#### 4.2. Influence of a mildly increased (1.3–2.0 mg/dl) preoperative serum creatinine levels on mortality and morbidity

The current study highlighted a pronounced impact of the preoperative creatinine values on mortality, by showing that the effect is significant even at mild elevations of the preoperative serum creatinine values. The perioperative mortality was significantly increased (3.3 times) in the group of patients with a mildly increased (1.3–2.0 mg/dl) preoperative creatinine serum level. Further differences

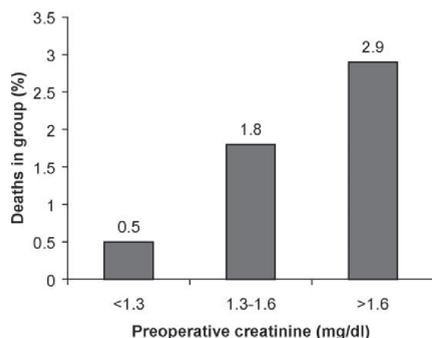


Fig. 1. Mortality by preoperative creatinine level (percentage of the total number of patients within each group).

could be demonstrated for different levels within this range. Patients with creatinine levels of 1.3–1.6 mg/dl and > 1.6 mg/dl had a perioperative mortality of 1.8 and 2.9%, respectively (Fig. 1).

The VA Cooperative Study database demonstrated that patients with a preoperative serum creatinine level of 1.5–3 mg/dl had increased 30-day mortality after coronary surgery [26]. In a recent study, Weerasinghe et al. [8] also found a significant increase in the in-hospital mortality in patients with creatinine values  $\geq 1.5$  mg/dl.

We have also uncovered that a mild preoperative creatinine elevation was an independent risk factor for some morbidity events. Comparing with patients with a normal preoperative creatinine level, those with a level of 1.3 mg/dl or greater had a 4.5-fold increased risk of necessitating postoperative haemodialysis, had an almost 2-fold increased risk of developing LCOS, and a 2-fold increased likelihood of a prolonged hospital stay.

#### 4.3. Study limitations

We have studied an unselected cohort of CABG patients that enabled the documentation of 136 cases of PRD and allowed the creation of a statistically powerful regression model to identify pre and intraoperative predictors of PRD in patients subjected to isolated coronary surgery. However, the present study has limitations that include those inherent to any retrospective analysis, even when data were collected prospectively, as was the case. Another weakness of this study is related to the method used for detection of renal dysfunction. Serum creatinine was chosen because of the simplicity of measurement. Ideally, creatinine clearance, a well-established indicator of glomerular filtration rate, should be measured to assess renal function, since serum creatinine levels are influenced by body surface area and body water mass. But creatinine clearance is not routinely measured in our patients subjected to elective CABG.

## 5. Conclusion

PRD, which occurred in 5.6% of the 2445 patients subjected to isolated CABG, proved to be an important complication, carrying a significant morbidity and a mortality of 8.8%. Four preoperative and operative risk factors for PRD were identified: age, angina class III/IV, creatinine serum level and cardiopulmonary bypass time. Among these, elevations in preoperative serum creatinine levels were the stronger risk factors for PRD. Identification of the risk factors for PRD may constitute valuable information for preoperative risk stratification and to facilitate patient selection and/or optimisation. This study also confirms that the morbidity and mortality are increased in coronary surgery patients with a slightly elevation of the preoperative serum creatinine level.

## References

- [1] Khaitan L, Sutter FP, Goldman SM. Coronary artery bypass grafting in patients who require long-term dialysis. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(4):1135–9.
- [2] Samuels LE, Sharma S, Morris RJ, Kuretu ML, Grunewald KE, Strong MD, Brockman 3rd SK. Coronary artery bypass grafting in patients with chronic renal failure. *J Cardiac Surg* 1996;11:128–33.
- [3] Jahangiri M, Wright J, Edmondson S, Magee P. Coronary artery bypass graft surgery in dialysis patients. *Heart* 1997;78:343–5.
- [4] Deutsch, Bernstein RC, Addonizio P, Kussmaul WG. Coronary artery bypass surgery in patients on chronic hemodialysis. A case-control study. *Ann Intern Med* 1989;110:369–72.
- [5] Penta de Peppo A, Nardi P, De Paulis R, Pellegrino A, Forlani S, Scafuri A, Chiariello L. Cardiac surgery in moderate to end-stage renal failure: analysis of risk factors. *Ann Thorac Surg* 2002;74(2): 378–83.
- [6] Rao V, Weisel RD, Buth KJ, Cohen G, Borger MA, Shiono N, Bhatnagar G, Fremes SE, Goldman BS, Christakis GT. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation* 1997;96(Suppl 2):38–45.
- [7] Durmaz I, Buket S, Atay Y, Yagdi T, Ozbaran M, Boga M, Alat I, Guzelant A, Basarir S. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:306–15.
- [8] Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, Taylor K, Ratnatunga C. Coronary artery bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121: 1083–9.
- [9] Hirose H, Amano A, Takahashi A, Nagano N. Coronary artery bypass grafting for patients with non-dialysis-dependent renal dysfunction (serum creatinine 2.0 mg/dl). *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20: 565–72.
- [10] Antunes MJ, Bernardo JB, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:189–94.
- [11] Antunes PE, Oliveira JF, Antunes MJ. Non-cardiopulmonary bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:331–6.
- [12] Matthews DE, Farewell VT. Using and understanding medical statistics (3rd revised edition). Switzerland: Karger; 1996. p. 136–149.
- [13] Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump vs. off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):493–8.

- [14] Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:784–91.
- [15] Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;04:343–8.
- [16] Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158–62.
- [17] Mazzarella V, Gallucci T, Tozzo C, Elli M, Chiavarelli R, Marino B, Casciani C. Renal function in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1625–7.
- [18] Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Caló M, Salandin V, Ros AD, Michieletto F, Simini G. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1489–95.
- [19] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998;128:194–203.
- [20] Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2020–5.
- [21] Hayashida N, Chihara S, Tayama E, Takaseya T, Yokose S, Hiratsuka R, Enomoto N, Kawara T, Aoyagi S. Coronary artery bypass grafting in patients with mild renal insufficiency. *Jpn Circ J* 2001;65:28–32.
- [22] Eriksen BO, Hoff KR, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:77–81.
- [23] Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158–62.
- [24] Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95:878–84.
- [25] Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003;75:906–12.
- [26] Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, Henderson WG, Hammermeister KE, Grover FL, Shroyer AL. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. VA Cooperative Study #5. *Kidney Int* 1999;55:1057–62.

Appendix A

Clinical variables	Definitions
Diabetes mellitus	History of diabetes treated with oral agents or insulin
Hypertension	Blood pressure exceeding 140/90 mmHg, or a history of high blood pressure, or the need of antihypertensive medications
Dislipidemia	History of hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia
Recent smoking	Within 4 weeks of surgery

Clinical variables	Definitions
Peripheral vascular disease	Manifested by one or more of: exertional claudication and/or rest pain, prior revascularisation procedure to the lower limbs, absent or diminished pulses in the legs, angiographic evidence of non-iatrogenic peripheral arterial obstruction of 50% of luminal diameter
Cerebrovascular disease	Previous stroke and/or transient ischemic attack
Anaemia	Haematocrit $\leq 34\%$
COPD	Resulting in one or more of: functional disability, hospitalisation, requirement of chronic bronchodilator therapy, FEV <sub>1</sub> < 75% of predicted
Cardiomegaly	A cardiothoracic ratio > 0.50 demonstrated on a preoperative chest film
Recent AMI	Evidence of AMI in the last 30 days before surgery
Unstable angina	Use of intravenous nitrates within 48 h of surgery
LV dysfunction	Left ventricular ejection fraction < 40%

Appendix B. Conference discussion

**Dr P. Sergeant (Leuven, Belgium):** I understand very clearly how you have made your event definition based on this very nice presentation, in fact how you selected, so it was not totally arbitrarily.

**Dr Antunes:** No, it wasn't.

**Dr Sergeant:** It is very clear that the interval between 1.5 and 2.0 mg/dl is a critical span whereby there is nearly an exponential increase if you go from 1.5 to 2.0. Are you not a little bit depressed by the fact that you have just made this crude cut-off of 2.0 and wouldn't it have been nicer if you would have identified, for example, 1.5.

**Dr Antunes:** This may always be subject to criticism. Traditionally, creatinine levels greater than 2.0 are considered renal dysfunction. Several authors have made similar studies, but they used arbitrarily the values of 1.5. We have studied in our own population without complications the distribution of creatinine levels. That is why we came up with 2.1, with a postoperative variation of 0.9, and those were the factors that we used then for our inclusion criteria. You can't use any values.

To our surprise, however, when we started analysing the results and when we went back to see lower values, even values above 1.2, which in our laboratory is upper limit of normal, even those values had an influence on postoperative outcome.

So the main message, if I can take a message out of this paper, is that even those patients which are just marginally above normal, carry a major influence in the postoperative outcome with regards not only to the appearance of significant renal dysfunction but also of other complications, morbidity and mortality and the prolonged length of stay.

**Dr N. Wang (Loma Linda, California):** I am just curious, in our study of ischemic cardiomyopathy patients, mitral regurgitation seems to have a significant impact on renal function, in other words, whether

they are reoperations or first time operation, renal function is poor in patients with mitral regurgitation. Did you find a similar kind of observation?

**Dr Antunes:** I followed your paper with a lot of interest, but unfortunately, mitral valve regurgitation was not one of the variables that we included in this study. We may go back and see if it does, but we did not use that variable. These 28 variables were those that we predicted could make a difference in the outcome. We didn't consider mitral regurgitation. It is perhaps a shortcoming. So I am unable to give you any information on that.

**Dr M. Guida (Valencia, Venezuela):** I would like to know your opinion about the role of the pump as an operative risk factor on the basis of the comparison of both groups, on-pump and off-pump.

**Dr Antunes:** We do not do routinely off-pump surgery. We do an average of 5 or 6% of our cases off-pump, and this was not studied. We deliberately included just patients done on-pump. The only thing I can tell you, as it was shown, is that the duration of cardiopulmonary bypass increased the morbidity, the mortality and the incidence of renal dysfunction by a factor of 1.14 for each 10 min of cardiopulmonary bypass time. So even if the values are relatively low, 61 min as a mean, it is important to keep it as short as possible.

**Dr M. Albrecht (Lafayette, Colorado):** It appears that the duration of cardiopulmonary bypass is a risk factor for renal failure postoperatively. Has it been pulsatile in all patients or a continuous flow pump?

**Dr Antunes:** We use a continuous non-pulsatile flow, yet the incidence of PRD, as seen here, was 5.6, which is the usual incidence that other authors describe for other methods of cardiopulmonary bypass.

**Mr K. Rammoohan (Cardiff, UK):** We also have an interest in this and have just started to look at something along these lines. I was curious to see what you presented about anaemia being a predictive factor. Do you have any numbers on that, and what thereafter would be a transfusion trigger in ITU? Do you address these people differently, because as I am sure you are aware, there was something very recently in the literature as well about this.

**Dr Antunes:** The definitions for each one of those variables will come in the manuscript. We considered patients with an Hb lower than 12 g, and usually they wouldn't be of any concern to us. In fact, we only use blood in less than 7.5% of our patients because of the non-cardioplegic method.

This is a finding that we have with this study. Obviously we will take all the consequences from these findings and we will look into that more carefully in the future handling of these patients postoperatively.

Because we are concerned about the use of blood, we have allowed our haematocrit values to come to about 20% and then gradually go up during the postoperative stay as we remove fluids from the patients.

**Dr L. Testolin (Padova, Italy):** In the subset of patients which includes the preoperative risk factors you identified, did you use intraoperative ultrafiltration or any kind of modified ultrafiltration to prevent this complication?

**Dr Antunes:** No, we don't. As I indicated, we use a non-cardioplegic method, and we try to avoid overloading the patient as much as possible. We use mannitol going on bypass, and if it goes over 45 min we will give another 12.5 g, so it will be either 12.5 or 25 g, and then we will use Lasix.

We are often proud to say to our students who visit us that we use the patient's kidney as an ultrafiltration device. We have used a device in a few patients, but we don't use it routinely now.

## **CAPÍTULO VII**

### **DESENVOLVIMENTO DE MODELOS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO**



O reconhecimento consensual da importância da utilização de modelos de estratificação de risco em cirurgia de revascularização coronária está bem expresso na última revisão do *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, onde uso destes modelos com o objectivo de estimar a mortalidade operatória aparece como uma recomendação de classe IIa e com um nível de evidência C [77]. Assim, de uma forma explícita, esta recomendação refere-se ao uso de modelos de risco para obter uma estimativa objectiva pré-operatória do risco de mortalidade operatória com o objectivo de melhorar a prática clínica particularmente de áreas como as da decisão terapêutica, do consentimento eticamente informado e do controlo de qualidade.

Para atingir estes objectivos, contudo, é necessária a utilização de um modelo que apresente um desempenho adequado relativamente a propriedades, tais como discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco.

Qualquer instituição que deseje implementar um modelo de predição de risco de mortalidade dispõe, basicamente, de duas opções. A primeira é a utilização de um modelo de risco externo, podendo, neste contexto, recorrer-se a um dos múltiplos *scores* ou algoritmos de predição do risco de mortalidade precoce já publicados [60,101,119,123,160,318-324]. Contudo, esta opção implica que o modelo seja previamente validado na população alvo em termos de discriminação e calibração [123]. Em alternativa, a instituição pode desenvolver o seu próprio modelo de risco.

Para além da mortalidade, a análise de outras complicações peri-operatórias, não letais, é imprescindível para uma avaliação adequada da qualidade dos cuidados prestados, pelo que não podia deixar de fazer parte deste estudo. Tal como se discutiu acima, para a mortalidade, é também aqui fundamental a utilização de modelos de estratificação de risco, aplicando-se os mesmos conceitos anteriormente explanados.

Tendo em consideração os aspectos acima referidos, e utilizando informação detalhada de um grupo de 4.567 doentes submetidos a cirurgia isolada de revascularização coronária na nossa instituição, realizámos dois estudos:

1) Publicação nº 12: *Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models. Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Luís Eugénio, Manuel J Antunes. Interact CardioVasc Thorac Surg 2007;6:437-441.*

Os objectivos deste estudo foram: a) avaliar a *performance* de três modelos de risco externos – *EuroSCORE*, *Parsonnet score* e *Ontario Province Risk score* – na predição da mortalidade hospitalar na nossa população submetida a cirurgia coronária; b) construir e validar um modelo próprio de estratificação de risco para mortalidade hospitalar. Neste estudo concluímos que, os três modelos de risco analisados (*EuroSCORE*, *Parsonnet score* e *Ontario Province Risk score*) não predizem com acuidade a mortalidade hospitalar e, conseqüentemente, a sua utilização na nossa população pode não ser apropriada. Por outro lado, desenvolvemos um modelo de estratificação de risco para mortalidade hospitalar que revela um desempenho adequado relativamente a propriedades, tais como as de discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Conseqüentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de mortalidade hospitalar.

2) Publicação nº 13: *Postoperative Major Morbidity Risk Prediction in Coronary Surgery*. Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 760-7.

Neste estudo, tivemos como objectivo principal construir e validar modelos de estratificação de risco para causas diversas de morbilidade *major* pós-operatória. Neste contexto, constituiram objecto de análise as seguintes complicações: acidente cerebrovascular, mediastinite, insuficiência renal aguda, falência cardiovascular, insuficiência respiratória e um índice composto de morbilidade (presença de, pelo menos, duas destas complicações). Os modelos de risco que desenvolvemos para cada uma destas complicações revelaram um desempenho adequado relativamente a propriedades, tais como as de discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Conseqüentemente, os modelos de risco construídos podem ser utilizados na nossa população para a predição do risco destes eventos mórbidos.



**PUBLICAÇÃO Nº 12**

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Luís Eugénio, Manuel J Antunes

**MORTALITY RISK PREDICTION IN CORONARY SURGERY: A LOCALLY DEVELOPED MODEL OUTPERFORMS EXTERNAL RISK MODELS**

Interact CardioVasc Thorac Surg 2007;6:437-41

Work in progress report - Cardiac general

Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models<sup>☆</sup>

Pedro E. Antunes, Luís Eugénio, J. Ferrão de Oliveira, Manuel J. Antunes\*

Cardiothoracic Surgery, University Hospital, Coimbra, Portugal

Received 11 January 2007; received in revised form 7 March 2007; accepted 7 March 2007

## Abstract

This study aimed at assessing the performance of three external risk-adjusted models – logistic EuroSCORE, Parsonnet score and Ontario Province Risk (OPR) score – in predicting in-hospital mortality in patients submitted to coronary artery bypass graft (CABG) and to develop a local risk-score model. Data on 4567 patients who underwent isolated CABG (1992–2001) were extracted from our clinical database. Hospital mortality was 0.96% (44 patients). For the three external systems, observed and predicted mortalities were compared, and discrimination and calibration were assessed. A local risk model was developed and validated by means of logistic regression and bootstrap analysis. The EuroSCORE predicted a mortality of 2.34% ( $P < 0.001$  vs. observed), the Parsonnet 4.43% ( $P < 0.0001$ ) and the OPR 1.66% ( $P < 0.005$ ). All models overestimated mortality significantly in almost all tertile risk groups. The areas under the ROC curve (AUC) for EuroSCORE, Parsonnet and OPR were 0.754, 0.664 and 0.683, respectively. The local model exhibited good calibration and discrimination AUC, 0.752. In conclusion, the three risk-score systems analyzed do not accurately predict in-hospital mortality in our coronary surgery patients; hence their use for risk prediction may not be appropriate in our population. We developed a risk-prediction model that can be used as an instrument to provide accurate information about the risk of in-hospital mortality in our patient population.

© 2007 Published by European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.

**Keywords:** Coronary artery bypass surgery; Mortality predictive models; Risk-adjusted mortality

## 1. Introduction

Decision-making, preoperative patient education and consent, and quality control are some important areas where risk prediction models play an important role in current cardiac surgical practice [1]. These targets require scoring systems with good performance on three aspects: discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk.

We had previously sensed that the most commonly used risk-score systems did not accurately predict mortality in our patient population, but had yet not been able to analyze and quantify the discrepancy. Hence, our purpose was first, to assess the performance of three risk-adjusted predictive models – the EuroSCORE [2], the Parsonnet score [3] and the Ontario Province Risk score [4] – in predicting in-hospital mortality in our patients submitted to CABG. Secondly, to develop and validate a risk model for in-hospital mortality with the aim to provide information to clinicians and patients about the risk in our patient population anticipating CABG.

## 2. Materials and methods

## 2.1. Data

The present study includes 4567 patients submitted to isolated CABG at our institution in a 10-year period, from January 1992 through December 2001. Pre-operative, operative and in-hospital outcome data were prospectively collected.

There were 4030 men (88.2%) and 537 women and the mean age was  $60.6 \pm 9.2$  years. All operations were performed under hypothermic ventricular fibrillation, without cardioplegia, or empty beating heart, a technique described in detail in previous reports [5, 6]. The mean number of grafts per patient was  $2.8 \pm 0.8$  and mean cardiopulmonary bypass time was  $63.3 \pm 22.9$  min. The end-point of the study was in-hospital mortality, defined as death during hospital stay, unlimited in time. All survivors were discharged to their home. The overall observed in-hospital mortality was 44 patients (0.96%). The interval between surgery and death ranged from 1 to 127 days, and six deaths (13.6%) occurred beyond 30 days.

## 2.2. Analysis

## 2.2.1. Performance of external risk models

Three risk scores were calculated retrospectively: the logistic EuroSCORE, the Parsonnet score and the Ontario Province Risk (OPR) score [2–4].

<sup>☆</sup> Presented at the Joint 20th Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery and the 14th Annual Meeting of the European Society of Thoracic Surgeons, Stockholm, Sweden, September 10–13, 2006.

\*Corresponding author. Cirurgia Cardiorácica, Hospitais da Universidade, 3000 Coimbra, Portugal. Tel.: +351-239400418; fax: +351-239829674.

E-mail address: antunes.cct.huc@sapo.pt (M.J. Antunes).

© 2007 Published by European Association for Cardio-Thoracic Surgery

Definitions of four of the risk factors in our database differed from those of the EuroSCORE. However, some adjustments or approximate assumptions were made to enable the analysis (Table 1), a methodology previously used by others [7, 8]. We did not have data on *pulmonary hypertension* and *critical pre-operative state*, hence the effect of these risk factors was not incorporated into the calculation. We obtained a good definition match between our variables and the Parsonnet and OPR risk factors but, as suggested by others [9], we did not use the subjective risk factors *catastrophic states* and *other rare circumstances* that were included in the original Parsonnet model.

A logistic regression analysis of in-hospital mortality on the resulting scores was performed, which enabled the measurement of both the discrimination and the calibration of each of these scores on our population. Performance of the models was also assessed by comparing the observed and expected mortality in tertiles of risk. The percent difference between the predicted and observed hospital mortality was calculated using the following formula: [(predicted deaths) – (observed deaths)] × 100 / (predicted deaths). The Fisher exact test was used for the contingency tables.

#### 2.2.2. Local risk prediction model for in-hospital mortality

More than 50 pre-operative patient variables were available from the database, of which 21 potential risk factors were chosen, identified from clinical knowledge and previous research [10] (Appendix A). The entire database was initially used to develop the predictive logistic model. Survivors and non-survivors were initially compared by univariate analysis performed with the unpaired Student-*t*-test or the Mann-Whitney test for numeric variables, and the  $\chi^2$  test or the Fisher exact test for categorical variables. Variables with a  $P < 0.2$  at univariate analysis were used as independent variables in a forward stepwise logistic regression analysis with in-hospital mortality as the binary dependent variable. Because of the relatively small effective sample size (44 deaths), a  $P < 0.1$  was selected for variable retention in the final regression model. A bootstrap analysis was used in combination with the logistic regression analysis to select the final set of risk factors included in the model. In the bootstrap procedure, 200 samples of 4567 patients were sampled with replacement. A stepwise logistic regression analysis was applied to every bootstrap sample. If the predictors occurred in more than 50% of the bootstrap models, they were judged to be reliable and were retained in the final model. Unreliable variables, if present, were removed from the final model.

Finally, we internally validated the risk-prediction model by randomly drawing 200 samples each containing 100% of the total number of subjects. The risk-prediction model was applied to each sample to calculate an individual sample area under the ROC curve (AUC) and then the mean and standard error of the mean with 95% confidence intervals (95% CI) for all 200 ROC values.

Two different properties were used to evaluate the predictive accuracy of the model: calibration and discrimination. Calibration was evaluated by the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit method. A statistically non-significant result ( $P > 0.05$ ) suggests that the model predicts accurately on

average. In order to get more insight into the model performance across the ranges of patient deciles of risk, we plotted the observed and expected mortality in these risk groups. Discrimination was evaluated by analysis of the AUC. If the area is greater than 0.7, it can be concluded that the model has an acceptable discriminatory power [11] and, consequently, may be used to rank patients into treatment groups to facilitate management.

### 3. Results

#### 3.1. Performance of the external risk scores in our population

The 44 deaths observed, resulted in an overall observed mortality rate of 0.96%. The logistic EuroSCORE predicted a mortality rate of 2.34% ( $P < 0.001$  vs. observed), the Parsonnet score 4.42% ( $P < 0.0001$  vs. observed) and the OPR score 1.66% ( $P < 0.005$  vs. observed). The percent difference between the predicted and observed in-hospital mortality was 58.9% for EuroSCORE ( $P < 0.001$ ), 78.8% for Parsonnet ( $P < 0.0001$ ) and 42.1% for OPR ( $P = 0.005$ ). The exploration of the models at tertiles of risk showed that all three models overestimated mortality significantly in each risk group, except the OPR in the first tertile (Table 2). The Hosmer–Lemeshow test for the three models returned statistically significant results ( $P < 0.01$ ). These results suggest that these risk models do not predict in-hospital mortality accurately and, consequently, their use for risk prediction may not be appropriate in our patient population.

The AUC for the EuroSCORE was 0.754 (95% CI, 0.679–0.828), suggesting that the EuroSCORE may be used in our population only to stratify patients into risk groups. The use of the other two scoring systems is less appropriate, as the AUC for the Parsonnet and the OPR were 0.664 (95% CI, 0.584–0.744) and 0.683 (95% CI, 0.616–0.749), respectively.

#### 3.2. Local risk prediction model for in-hospital mortality

Table 3 summarizes the variables used in the model and their frequency of occurrence (%) in bootstrap analyses, regression coefficients, odds ratio and associated *P*-values. Model predictors of in-hospital mortality included: age (increasing), reoperation, peripheral vascular disease, left ventricular dysfunction (EF < 40%) and non-elective surgery. All these risk factors occurred in more than 50% of the bootstrap samples, indicating reliability.

The regression model derived significantly predicted the occurrence of in-hospital mortality in this data set [ $\chi^2$  (5 d.f.) = 48.45,  $P < 0.001$ ]. The correlation between the observed and expected number of deaths was high ( $r = 0.99$ ). The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test was not statistically significant ( $P = 0.979$ ) and the observed proportion of deaths in each decile risk group tended to conform with the average predicted probability of death in that risk group (Fig. 1). These results indicate that the model accurately predicts in-hospital mortality, both on average and across the ranges of patient deciles of risk and, hence, is suitable for use in all (low to high-risk) patients.

Table 1  
Definitions of risk factors in EuroSCORE and local database

Risk factor	EuroSCORE definition	Local definition match
Chronic pulmonary disease	Long-term use of bronchodilators or steroids for lung disease	Patient requires pharmacologic therapy for the treatment of chronic pulmonary compromise, or patient has a FEV <sub>1</sub> <75% of predicted value
Extra-cardiac arteriopathy	Any one or more of the following: claudication, carotid occlusion or >50% stenosis, previous or planned intervention on limb arteries or carotids	Patient has peripheral vascular disease as indicated by claudication either with exertion or at rest; amputation for arterial insufficiency; aorto-iliac occlusive disease reconstruction; peripheral vascular bypass surgery, angioplasty or stent; documented AAA, AAA repair, or stent; or non-invasive carotid test with >75% occlusion
Neurological dysfunction disease	Severely affecting ambulation or day-to-day functioning	Patient has cerebrovascular disease, documented by any one of the following: unresponsive coma >24 h, CVA, RIND or TIA
Recent cardiac infarct	<90 days	<30 days

AAA, abdominal aorta aneurism; CVA, cerebrovascular accident; RIND, reversible ischemic neurological deficit; TIA, transient ischemic attack.

The AUC for the model was 0.752 (95% CI, 0.739–0.764), and the mean AUC from the bootstrap re-sampling was 0.752 (95% CI, 0.747–0.758). These results suggest that the risk model has acceptable discriminatory ability, internal validity and stability and, hence, may be used to stratify patients into risk groups for surgical management.

#### 4. Discussion

Currently used risk-score systems have been developed for quite sometime now and do not reflect improved surgical techniques and postoperative patient management advances which occurred in recent times. In addition, they are usually applied without validation to patient populations different from those from which they were derived. We had been aware of the relative incapacity of these risk-score systems to accurately predict in-hospital mortality in

our patients subjected to CABG, which was persistently overestimated.

To confirm this assumption, one of the objectives of the present study was to adequately assess the validity of three risk-adjusted predictive models – the EuroSCORE, the Parsonnet score and the OPR score – in predicting in-hospital mortality in our population of coronary surgery patients. To this aim, each of these models' performance was assessed with regard to discrimination and calibration. We were able to confirm that the three risk-score systems analyzed do not accurately predict outcomes in this group of 4567 patients. They all significantly overestimated total observed outcomes. Additionally, the exploration of risk tertiles showed that all models significantly overestimated mortality at each risk group, except for the OPR in the first tertile. These results suggest the use of these scoring systems for patient advice of risk prediction is not appro-

Table 2  
Observed and predicted mortality by risk tertiles

	No. at risk	No. of observed deaths	% observed deaths	No. of predicted deaths	% predicted deaths	% difference	P-value of difference
EuroSCORE							
1st	1448	4	0.28	13.1	0.91	69.5	0.048
2nd	1597	12	0.75	24.7	1.55	51.4	0.046
3rd	1522	28	1.84	69.2	4.55	59.5	<0.001
Total	4567	44	0.96	107.0	2.34	58.9	<0.001
Parsonnet							
1st (0–2)	1230	7	0.57	32.0	2.60	78.1	<0.0001
2nd (3–5)	1911	12	0.63	63.8	3.34	81.2	<0.0001
3rd (6–28)	1426	25	1.75	135.5	9.50	81.6	<0.0001
Total	4567	44	0.96	202.3	4.43	78.3	<0.0001
OPR							
1st (0–1)	2266	9	0.40	9.3	0.41	3.2	1
2nd (2–3)	1782	25	1.40	41.5	2.33	39.8	0.048
3rd (4–9)	519	10	1.93	24.8	4.48	59.7	0.015
Total	4567	44	0.96	75.8	1.66	41.9	0.005

Table 3  
Risk model for in-hospital mortality

Variable	Coefficients	P-value	Bootstrap frequency, %	Odds ratio	95% CI (OR)	
Age (per one year increase)	0.052	0.006	97.8	1.054	1.015	1.094
Peripheral vascular disease	1.575	<0.001	71.2	4.831	2.590	9.010
LV dysfunction (EF < 40%)	0.688	0.055	67.3	1.989	0.985	4.016
Non-elective surgery	1.201	0.002	61.3	3.323	1.556	7.097
Reoperation	1.617	0.009	53.5	5.040	1.486	17.090
Intercept	-8.601	<0.001				

Model:  $\chi^2$  [5 d.f.] = 48.45,  $P < 0.001$ .

priate in our population. However, the discriminatory ability of the EuroSCORE was good, with an AUC of 0.754, suggesting that this risk-score may be used in our population to stratify patients into risk groups for treatment management.

Consequent to these findings, confirming our previous assumptions, the main goal of this study was the development of our own risk model for our patient population undergoing CABG surgery, which could be used as an instrument to provide information to clinicians and patients about the risk of surgical mortality.

The risk factors included in our risk model were: age, reoperation, peripheral vascular disease, left ventricular dysfunction and non-elective surgery. The main risk factors observed here remain consistent with the findings in most previously published risk models for CABG mortality [10]. On the other hand, and in contrast to what has been found in other studies [12–14], population variables such as female sex, renal dysfunction and diabetes mellitus, did not emerge as independent risk factors in this study. The prediction model demonstrated acceptable discriminatory ability and accurately predicts in-hospital mortality, both on average and across the ranges of patient deciles of risk.

The end-point of the study was in-hospital mortality. Although it represents one of the most widely reported metrics to assess death after CABG, it may be a too short interval for the evaluation of early risk. Nevertheless, and in the context of the present study, we believe that the more important issue, other than the specific measure

used, is the ability to measure and validate it conveniently and accurately. The mortality risk predicted by the EuroSCORE was only 2.34%. This result places this patient cohort in a low risk profile, which means that any inference must be reduced to the center where it was developed, possibly limiting the applicability to others.

Although there is no consensus on sample size, as a rule of thumb in studies deriving multivariable prognostic models, ten or more events per variable are usually required in order to get a robust estimation of the coefficients. The ratio of events to risk factors included in our local model was approximately 9–1 (44 events; 5 variables), therefore, the data of the multivariate analysis should be interpreted with caution.

In our database, some of the variables selected for analysis (ejection fraction, hematocrit, cardiothoracic ratio) were codified as categorical instead of continuous variables and, consequently, this fact constitutes one limitation to the process of correct model building.

## 5. Conclusion

We believe that scores described in published studies are often not correct because the scoring system had not been appropriately validated for the respective populations. We developed a risk-prediction model that can be used as an instrument to provide information to clinicians and patients about the risk of in-hospital mortality in our patient population awaiting CABG surgery. Naturally, it is for our own use and is not intended for use in other patient populations.

## Appendix A

### Risk factors included in the data-base used for the calculations

Age, gender, body mass index (BMI), diabetes (no/yes; history of diabetes treated with oral agents or insulin), hypertension (no/yes; blood pressure exceeding 140/90 mmHg, or a history of high blood pressure, or the need of antihypertensive medications), renal failure (none or functioning transplant/creatinine >2.0 mg/dl and no dialysis dependency), recent smoking (no/up to less than four weeks of surgery), anemia (no/hematocrit  $\leq$ 34%), cardiomegaly (no/cardiothoracic ratio >0.50 on a chest X-ray-film), chronic pulmonary disease (no/yes), peripheral vascular disease (no/yes), cerebrovascular disease (no/yes), recent myocardial infarction (no/yes), unstable angina (no/yes), angina CCS class III or IV (no/yes), left main

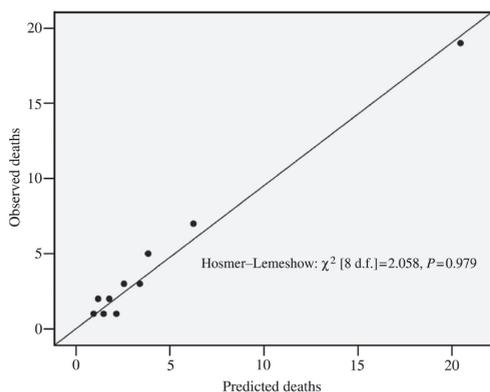


Fig. 1. Observed vs. expected mortality by decile of predicted risk.

disease (no/yes), three vessel disease (no/yes), reoperation (no/yes), left ventricular dysfunction (no/ejection fraction <40%), non-elective surgery (no/patient requires urgent or emergent surgery), intra-aortic balloon pump (no/preoperative intra-aortic balloon pump for hemodynamic reasons).

## References

- [1] Ferraris VA, Ferraris SP. Risk stratification and comorbidity. In: Cohn LH, Edmunds Jr LH, editors. Cardiac Surgery in the Adult. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2003, pp. 187–224.
- [2] Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. Eur Heart J 2003;24:881–882.
- [3] Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. Circulation 1989;79(Suppl.1):13–12.
- [4] Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD, the Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Circulation 1995;91:677–684.
- [5] Antunes PE, Oliveira JF, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Eur J Cardio-thorac Surg 1999;16:331–336.
- [6] Antunes MJ, Bernardo JB, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. Eur J Cardio-thorac Surg 1992;6:189–194.
- [7] Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:101–105.
- [8] Yap CH, Reid C, Yip M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, Seevanayagam S, Smith JA. Validation of the EuroSCORE model in Australia. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:441–446.
- [9] Keogh B, Kinsman R. National adult cardiac data base report 1990–2000. The Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland, 2000.
- [10] Grunkemeier GL, Zerr KJ, Jin R. Cardiac surgery report cards: making the grade. Ann Thorac Surg 2001;72:1845–1848.
- [11] Omar RZ, Ambler G, Royston P, Etlahoo J, Taylor KM. Cardiac surgery risk modelling for mortality: a review of current practice and suggestions for improvement. Ann Thorac Surg 2004;77:2232–2237.
- [12] Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, Arca M, Fusco D, Rosato S, Greco D, Research Group of the Italian CABG Outcome Study. The Italian CABG Outcome Study: short-term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:56–62.
- [13] Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson TB Jr, Grover FL, Edwards FH. The society of thoracic surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. Ann Thorac Surg 2003;75:1856–1864.
- [14] Gardner SC, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Cleveland Jr JC, Schooley LM, Gao D, Grover FL, McDonald GO, Shroyer AL. Comparison of short-term mortality risk factors for valve replacement versus coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 2004;77:549–556.

## Conference discussion

**Dr. P. Kolh (Liege, Belgium):** That is a very nice study. Recently a colleague from Sweden published a very comprehensive study in the European Heart Journal (Nilsson J. et al. 2006;27:867–874) comparing 19 models that would

predict risk in cardiac surgery, and the best one for coronary artery surgery was the EuroSCORE, followed by the Cleveland Clinic and the New York State scores. The Parsonnet score did not perform well, and it could be expected because the Parsonnet score is relatively old now, about 20 years old. I have two comments and questions.

The first one is a question. Do you plan to validate your model using another population? Because now you have developed a model and you have validated your model with your own population, but you would need to see whether it works in other population settings.

The second one is, if I remember correctly, in one of your slides you are using in-hospital mortality while most models use 30-day mortality. It is an important difference, because if you decrease the length of hospital stay, for a total number of patients who died within 30-day, more patients would die in the interval between hospital discharge and the 30-day endpoint. So I would appreciate if you could comment on that also.

**Dr. Antunes:** I'll start with that question first. We just wanted this study as an exercise of assessing our own performance and because most of our patients go out to their cardiologists, it was difficult for this analysis to try and get all the follow-up data on the 4,500 patients. That is why we used that. We recognize that it will underestimate the mortality, but the curves are pretty parallel. And if you see our initial comparison, it also shows that the EuroSCORE, although being the best performer, was a little bit away from our own observed and expected rates of mortality.

To answer your first question, as we developed the model we observed that as our experience progressed, the curves started to diverge again. So we need to recalibrate these models time and time again. And that is the problem with the currently used models is that they were established some 10, 15 or 20 years ago and they were not recalibrated for current needs.

**Dr. P. Kappetein (Rotterdam, The Netherlands):** Great presentation and I fully agree with the previous discussion that the models that are currently available are not so valid anymore. I wonder if everybody shouldn't use a model they develop in their own institution. There are now many papers in literature that show that EuroSCORE gives a higher predicted than observed mortality and many authors present their own scoring system. So my question is, do you think that we now should use the Coimbra score instead of the EuroSCORE or that we should develop a score for our own institution?

**Dr. Antunes:** No, the message I want to bring is that these commonly accepted risk scores do not always predict accurately your own internal results, specific of your local institution. This model we developed is for internal use only, so that we keep a record of our own performance. We do not intend to suggest to anybody to use the score, because obviously the populations are different and the methodologies are different. We cannot compare our own performance, and we need to keep a track on that, if we constantly use a model that shifts far away from our observed circumstances. That is all.

**Dr. K. Hekmat (Ulm, Germany):** Congratulations on your score because there are only five variables and I think that is very nice for all the residents who have to do this scoring. I have just problems with two of the variables. One is peripheral vascular disease. You didn't define it, because you can have a different extent. And the other one is also the ejection fraction, because you don't have it on all the patients, and the same is also true for the peripheral vascular disease. So if you don't have data on these two variables, I think you can get problems with the score.

**Dr. Antunes:** No, we do have that data, and the presentation is limited to five minutes. The paper, if it is published, and I hope so, will have the definitions of all those 22 variables that we have here. But, just for your own information, LV dysfunction was defined as less than 40% ejection fraction, and peripheral vascular disease was diffuse disease in more than one territory.

**Dr. Hekmat:** And you have data on all the patients, 100%?

**Dr. Antunes:** You can't have complete data on 4,500 patients, but I would say more than 95%, because this is a prospectively collected database. I can't guarantee that all the surgeons have put in all the variables, but pretty close to that.

**PUBLICAÇÃO Nº 13 \***

Pedro E Antunes, J Ferrão de Oliveira, Manuel J Antunes

**POSTOPERATIVE MAJOR MORBIDITY RISK PREDICTION IN CORONARY SURGERY**

Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35: 760-7

\* Comentário editorial

Samer A.M. Nashef

**Predicting morbidity after coronary surgery**

Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35: 767-768



## Risk-prediction for postoperative major morbidity in coronary surgery<sup>☆</sup>

Pedro E. Antunes, José Ferrão de Oliveira, Manuel J. Antunes<sup>\*</sup>

*Cardiothoracic Surgery, University Hospital, Coimbra, Portugal*

Received 13 June 2008; received in revised form 14 October 2008; accepted 22 October 2008; Available online 25 February 2009

### Abstract

**Objective:** Analysis of major perioperative morbidity has become an important factor in assessment of quality of patient care. We have conducted a prospective study of a large population of patients undergoing coronary artery bypass surgery (CABG), to identify preoperative risk factors and to develop and validate risk-prediction models for peri- and postoperative morbidity. **Methods:** Data on 4567 patients who underwent isolated CABG surgery over a 10-year period were extracted from our clinical database. Five postoperative major morbidity complications (cerebrovascular accident, mediastinitis, acute renal failure, cardiovascular failure and respiratory failure) were analysed. A composite morbidity outcome (presence of two or more major morbidities) was also analysed. For each one of these endpoints a risk model was developed and validated by logistic regression and bootstrap analysis. Discrimination and calibration were assessed using the under the receiver operating characteristic (ROC) curve area and the Hosmer–Lemeshow (H–L) test, respectively. **Results:** Hospital mortality and major composite morbidity were 1.0% and 9.0%, respectively. Specific major morbidity rates were: cerebrovascular accident (2.5%), mediastinitis (1.2%), acute renal failure (5.6%), cardiovascular failure (5.6%) and respiratory failure (0.9%). The risk models developed have acceptable discriminatory power (under the ROC curve area for cerebrovascular accident [0.715], mediastinitis [0.696], acute renal failure [0.778], cardiovascular failure [0.710], respiratory failure [0.787] and composite morbidity [0.701]). The results of the H–L test showed that these models predict accurately, both on average and across the ranges of patient deciles of risk. **Conclusions:** We developed a set of risk-prediction models that can be used as an instrument to provide information to clinicians and patients about the risk of postoperative major morbidity in our patient population undergoing isolated CABG.

© 2008 European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Coronary artery bypass surgery; Morbidity; Predictive models; Postoperative risk-adjusted morbidity

### 1. Introduction

Evaluation of patient outcomes has become increasingly accepted as one important step to assess and improve quality of patient care. Because differences in outcomes may result from disease severity, effectiveness of treatment, or chance [1,2], and most outcome studies are observational rather than randomised, risk adjustment is necessary to account for case-mix. In this context, risk-prediction models play an important role in current cardiac surgical practice where they may be used to assess the impact of specific predictors on outcome, to aid in patient counselling and treatment selection, to profile provider quality, and to serve as the basis for continuous quality improvement [3].

Risk models for mortality after cardiac surgery are widely used, but the application to populations other than those for which they were developed may not be adequate. In a previously published study, we developed and validated a risk model for in-hospital mortality in patients submitted to

isolated coronary artery bypass graft (CABG) procedures in our institution [4]. But although operative mortality is obviously the most important clinical endpoint, mortality alone is no longer considered sufficient to assess patient outcomes. It is clearly recognised that other non-fatal postoperative complications can significantly impact patients' functional status and quality of life [5]. Therefore, identification of factors and calculation of risk-adjusted morbidity rates for CABG procedures may provide valuable insights on areas to focus for improved quality of care.

In this work, we aimed at identifying the preoperative risk factors for perioperative morbidity in patients submitted to isolated CABG, using a detailed dataset with information on a large group of patients undergoing this procedure at our institution, and to develop and validate risk-prediction models for the most important postoperative morbidity complications.

### 2. Materials and methods

#### 2.1. Study design and population

We performed a retrospective cohort study of patients undergoing CABG during a 10-year period, from January 1992

<sup>☆</sup> Presented at the 22nd Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, Lisbon, Portugal, September 14–17, 2008.

<sup>\*</sup> Corresponding author. Address: Cirurgia Cardiorotáica, Hospitais da Universidade, 3000 Coimbra, Portugal. Tel.: +351 239400418; fax: +351 239829674. E-mail address: antunes.cct.huc@sapo.pt (M.J. Antunes).

through December 2001. Only patients undergoing isolated first operations and reoperations were included. Patients undergoing CABG combined with heart valve repair or replacement, resection of a ventricular aneurysm, or other surgical procedures were excluded. After exclusions, the material for this study's risk modelling analyses consisted of 4567 patient records. There were 4030 men (88.2%) and 537 women and the mean age was  $60.6 \pm 9.2$  years (median 62 years). The mean number of grafts per patient was  $2.8 \pm 0.8$  and the mean cardiopulmonary bypass time was  $63.3 \pm 22.9$  min. The left internal mammary artery (IMA) alone and double AMI were used in 99.5% and 23.4% of the study population, respectively. All operations were performed without cardioplegia, under hypothermic ventricular fibrillation or empty beating heart, a technique described in detail in previous reports from our institution [6,7]. The mean hospital stay was  $7.9 \pm 6.4$  days (minimum, 0 days; maximum, 204 days; 25% quartile, 6 days; median, 7 days; 75% quartile, 7 days), and, in general, survivors were discharged to their home. No use was made of aftercare institutions.

## 2.2. Data collection

Data had been collected prospectively from each patient on a standardised written form by the respective surgeon, and validated and inputted in a computerised database by one of us (PEA). Supervision for data consistency was performed by the project co-ordinator (MJA) and aggregate outputs were periodically cross-checked against an independent clinical database. The data collection instruments included questions regarding demographic characteristics, preoperative risk factors, previous interventions, preoperative cardiac status, cardiac catheterisation results, intraoperative management and postoperative complications.

## 2.3. Morbidity endpoints

Five major postoperative morbidity complications, considered either life threatening or potentially resulting in permanent functional disability, were selected. They appear to be the most uniformly reported by other investigators: cerebrovascular accident, mediastinitis, acute renal failure, cardiovascular failure and respiratory failure. A composite morbidity outcome (presence of more than one major morbidity) was also considered an endpoint for this study. Definitions of these variables are presented in Appendix B. All morbidity complications were analysed as events occurring during hospital stay, unlimited in time, with exception of mediastinitis which was analysed as a 30-day event.

## 2.4. Methods of analysis

More than 50 preoperative patient variables were available in the database, of which 23 potential risk factors were chosen, based on univariate screening, clinical knowledge and previous research. The risk factors selected for analysis are listed and defined in Appendix C and include: age, gender, body mass index, body surface area, hypertension, diabetes mellitus, recent smoking, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, renal failure, serum creatinine level, anaemia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiomegaly,

recent myocardial infarction, unstable angina, Canadian Cardiovascular Society (CCS) class II/III, non-elective surgery, previous cardiac surgery, left ventricular dysfunction, left main disease, three-vessel disease and need for intra-aortic balloon pumping.

The entire database was initially used to develop the predictive logistic models. Univariate screening of all model-eligible risk factors was performed using unpaired Student's *t* test or the Mann–Whitney test for numeric variables, and the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test for categorical variables. Multicollinearity among variables was obviated by using only one of a set of variables with a correlation coefficient greater than 0.5 in the regression analysis. Variables with a *p* value lower than 0.2 by univariate analysis were used as independent variables for further analysis.

A multivariate stepwise logistic regression analysis was then performed for each of the six dependent morbidity groups: (1) cerebrovascular accident (2) mediastinitis (3) acute renal failure (4) respiratory failure (5) cardiovascular failure and (6) the composite morbidity. Because of the relatively small effective sample size of some events (respiratory failure and mediastinitis), a *p* value less than 0.1 was selected for variable retention in the final regression model. Bootstrap analysis was used in combination with logistic regression analysis to select the final set of risk factors included in the model. In the bootstrap procedure, 200 samples of 4567 patients (the same number of observations as the original database) were sampled with replacement. A stepwise logistic regression analysis was applied to every bootstrap sample. If the predictors occurred in more than 50% of the bootstrap models, they were judged to be reliable and were retained in the final model. Unreliable variables, if present, were removed from the final model. Thus, the risk factors were not only identified as statistically significant by traditional analysis, but also occurred the most frequently in the bootstrap analysis. The tables of risk factors include frequency of occurrence from multivariable bootstrap modelling, as well as conventional magnitude and certainty of association.

Finally, we validated the risk-prediction model internally by randomly drawing 200 samples, each containing 100% of the total number of subjects. The risk-prediction model was applied to each sample to calculate an individual sample area under the ROC curve and then the mean and standard error of the mean, with 95% confidence intervals (95% CI), for all 200 ROC values.

## 2.5. Model performance

Two different properties were used to evaluate the predictive accuracy of the models: calibration and discrimination. Calibration, which measures the ability of the model to assign the appropriate risk, was evaluated by the Hosmer–Lemeshow (H–L) goodness-of-fit method. The H–L  $\chi^2$  statistics measures the differences between expected and observed outcomes over deciles of risk. A statistically non-significant result (*p* value  $\geq 0.05$ ) suggests that the model predicts accurately on average [8]. In order to get more insight into the model performance across the ranges of patient deciles of risk, we have plotted the observed and expected events rates in these risk groups. Accurate

Table 1  
Demographic and clinical characteristics (n = 4567).

Risk factors <sup>a</sup>	
Mean age (years)	60.7 ± 9.3
Mean body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 ± 2.2
Mean body surface area (cm <sup>2</sup> )	177.9 ± 14.0
Female gender	11.8
Diabetes mellitus	22.6
Hypertension	57.0
Recent smoking	11.5
Peripheral vascular disease	10.3
Cerebrovascular disease	5.2
Anaemia	3.9
Renal failure	2.1
Chronic pulmonary disease	3.3
Cardiomegaly	11.6
Recent myocardial infarct	5.1
Unstable angina	6.8
Angina CCS class III or IV	40.0
Previous cardiac surgery	1.7
Left main disease	16.5
Non-elective surgery	6.6
Left ventricular dysfunction	13.3
Three-vessel disease	75.3
Intra-aortic balloon pump	0.6

CCS, Canadian Cardiovascular Society.

<sup>a</sup> Values are expressed in percentage, unless specified otherwise.

predictions of events within each of these risk groups would suggest that the risk model is suitable for patient advice for all (low- to high-risk) patients.

Discrimination, which measures the model's ability to differentiate among those who have or have not suffered an event, was evaluated by analysis of the area under the ROC curve [9]. If the area is greater than 0.7, it can be concluded that the model has an acceptable discriminatory power and, consequently, may be used to rank patients into treatment groups to facilitate management [10].

### 3. Results

#### 3.1. Risk profile for study population and outcomes

This generally male CABG population (11.8% female) was predominantly noted to have triple-vessel disease (75.3%). The risk profile for the CABG study population is shown in Table 1.

The study population had hospital mortality and major composite morbidity rates of 1.0% and 9.0%, respectively. The specific major morbidity rates were: cerebrovascular accident, 2.5%; mediastinitis, 1.2%; acute renal failure, 5.6%; cardiovascular failure 5.6%; and respiratory failure, 0.9%. The composite morbidity rate was 9.0%.

Table 2

Logistic regression risk models for CABG postoperative major morbidity. (A) Cerebrovascular accident, (B) mediastinitis, (C) renal failure, (D) respiratory failure, (E) cardiovascular failure and (F) composite morbidity.

Model	Risk factor	Coefficient	p value	Bootstrap frequency (%)	Odds ratio	95% CI (OR)	
A	Age (per one year increase)	0.033	0.004	85.4	1.034	1.011	1.057
	Female sex	0.575	0.020	67.5	1.778	1.096	2.884
	Peripheral vascular disease	0.919	<0.001	90.2	2.507	1.603	3.921
	Cerebrovascular disease	1.048	<0.001	92.2	2.851	1.683	4.832
	LV dysfunction	0.677	0.003	65.5	1.969	1.259	3.080
	Non-elective surgery	0.641	0.027	60.2	1.899	1.077	3.347
	Constant	-6.238					
	B	BSA (per each cm <sup>2</sup> )	0.029	0.003	91.2	1.029	1.010
Recent smoking		0.813	0.012	85.3	2.255	1.194	4.259
Diabetes		0.597	0.037	58.4	1.817	1.035	3.189
Cardiomegaly		0.741	0.022	53.2	2.099	1.115	3.951
Constant		-9.980					
C	Age (per one year increase)	0.210	0.05	60.5	1.022	1.000	1.044
	Serum creatinine (per 0.1 mg/dl increase)	2.477	<0.001	98.5	11.908	7.409	19.139
	Constant	-6.915					
D	Age(per one year increase)	0.050	0.013	80.4	1.051	1.011	1.093
	Recent smoking	1.187	0.002	75.8	3.278	1.536	6.995
	Peripheral vascular disease	1.206	0.001	60.9	3.339	1.662	6.708
	COPD	2.042	<0.001	57.7	7.704	3.519	16.864
	Anaemia	1.210	0.015	65.7	3.355	1.263	8.908
	Constant	-8.605					
E	Angina CCS class III or IV	0.279	0.038	75.6	1.322	1.016	1.722
	Previous cardiac surgery	0.967	0.005	52.1	2.629	1.332	5.189
	LV dysfunction	0.377	0.025	68.5	1.458	1.048	2.029
	Non-elective surgery	0.659	0.001	63.0	1.933	1.291	2.896
	Constant	-3.083					
F	Peripheral vascular disease	0.458	0.002	69.5	1.581	1.183	2.113
	Cerebrovascular disease	0.399	0.047	72.3	1.491	1.004	2.212
	Angina CCS class III or IV	0.292	0.007	70.5	1.340	1.083	1.657
	Previous cardiac surgery	0.630	0.050	52.8	1.878	.998	3.535
	COPD	0.813	<0.001	63.2	2.254	1.469	3.460
	LV dysfunction	0.398	0.003	68.7	1.489	1.140	1.945
	Non-elective surgery	0.493	0.005	56.5	1.638	1.157	2.319
	Constant	-2.680					

BSA, body surface area; CCS, Canadian Cardiovascular Society; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LV, left ventricle.

3.2. Model results

Six different risk models were developed, one for each of the five morbid events and one for the composite morbidity, and the final logistic model results are presented in Table 2. This table summarises, for each one of the constructed models, the variables used and their frequency of occurrence (%) in bootstrap analyses, regression coefficients, odds ratio and associated *p* values. All the risk factors included in each model occurred in more than 50% of the bootstrap samples, indicating reliability.

The various preoperative risk factors influenced differently each of the five morbid events. The variables found to have the most significant impact in the occurrence of morbidity were: for *cerebrovascular accident*: age (OR = 1.034 per one year

increase), female sex (OR = 1.778), peripheral vascular disease (OR = 2.507), cerebrovascular disease (OR = 2.851), LV dysfunction (OR = 1.969) and non-elective surgery (OR = 1.899); for *mediastinitis*: BSA (OR = 1.029 per each cm<sup>2</sup> increase), recent smoking (OR = 2.255), diabetes (OR = 1.817) and cardiomegaly (OR = 2.099); for *acute renal failure*: age (OR = 1.022 per one year increase) and serum creatinine (OR = 11.908 per 0.1 mg/dl increase); for *respiratory failure* were: age (OR = 1.051 per one year increase), recent smoking (OR = 3.278), peripheral vascular disease (OR = 3.339), COPD (OR = 7.704) and anaemia (OR = 3.355); and for *cardiovascular failure*: angina CCS class III/IV (OR = 1.322), previous cardiac surgery (OR = 2.629), LV dysfunction (OR = 1.458) and non-elective surgery (OR = 1.933).

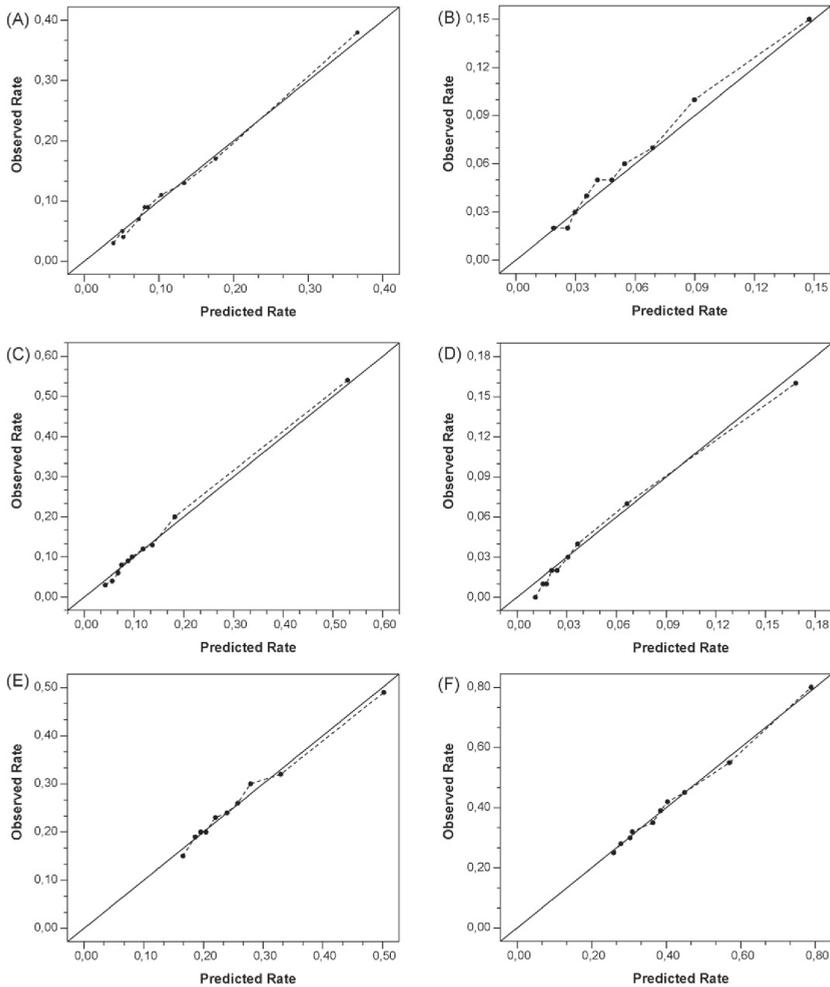


Fig. 1. Model calibrations (A) cerebrovascular accident (B) mediastinitis (C) renal failure (D) respiratory failure (E) cardiovascular failure and (F) composite morbidity.

Table 3  
Risk model performance metrics.

	AUC (95% CI)	H–L test	H–L test <i>p</i> Value
Final cerebrovascular accident model	0.715 (0.661, 0.749)	6.084	0.638
Final mediastinitis model	0.696 (0.637, 0.745)	24.9	0.401
Final renal failure model	0.778 (0.738, 0.818)	11.692	0.165
Final respiratory failure model	0.787 (0.713, 0.861)	6.220	0.623
Final cardiovascular failure model	0.710 (0.683, 0.740)	6.14	0.979
Final composite morbidity model	0.701 (0.688, 0.721)	11.110	0.196

H–L, Hosmer–Lemeshow.

In the final composite morbidity outcome, peripheral and cerebral vascular disease, age, angina CCS class III/IV, previous cardiac surgery, COPD, LV dysfunction and non-elective surgery were the variables which were found to have the most impact.

For all the risk models, the H–L goodness-of-fit test was not statistically significant ( $p \geq 0.05$ ). Fig. 1A–F demonstrates the calibration of the models, i.e., how well the predicted event rates match the observed rates among patient decile risk groups. As noted by the close agreement between these results, these models appear to be relatively accurate across the ranges of patient risk subgroups. These results indicate that the models predict accurately, both on average and across the ranges of patient deciles of risk, hence it is suitable for use in all (low- to high-risk) patients. The risk models developed demonstrate an acceptable discriminatory power (area under the ROC curve for cerebrovascular accident [0.715], mediastinitis [0.696], acute renal failure [0.778], cardiovascular failure [0.710], respiratory failure [0.787] and composite morbidity outcome [0.701]). The details of model performance metrics are provided in Table 3.

#### 4. Discussion

For many years, operative mortality was the sole criterion used for evaluation of patient outcomes, and many published studies have analysed the mortality of cardiac operations, but studies concentrated on the analysis of perioperative morbidity and its influence on global early and late results are much fewer. Although operative mortality is obviously the most deleterious clinical endpoint when analysing surgical results, this is no longer considered sufficient to assess surgical/patient outcomes. It is clearly recognised that other non-fatal postoperative complications can significantly impact not only the perioperative period but also the patient's quality of life, and may often constitute serious threats to the longer-term survival, functional capability, and overall well-being after CABG or any other cardiac surgical procedure. Therefore, identification of risk factors for increased perioperative morbidity and analysis of risk-adjusted morbidity for CABG procedures may provide valuable information which may subsequently be used to improve quality of care.

The Society of Thoracic Surgeons (STS) Quality Measurement Task Force has recently identified a group of measures to serve as the basis for comprehensive assessment of the quality of adult cardiac surgery [5]. Eleven individual

measures of coronary artery bypass grafting quality were selected within four domains: (1) perioperative medical care, (2) operative care, (3) risk-adjusted operative mortality and (4) postoperative risk-adjusted major morbidity, the latter defined as the risk-adjusted occurrence of any of the following: renal failure, deep sternal wound infection, re-exploration, stroke, or prolonged ventilation/intubation. We could identify only one other study, published by Shroyer and colleagues, conducted to develop separate risk-prediction models for major morbidity events [11]. Using part of the large national experience captured in the STS database, these authors examined five postoperative CABG complications (stroke, renal failure, reoperation within 24 h after CABG, prolonged postoperative ventilation, and mediastinitis) and, for each of these, developed risk-prediction models.

However, risk models cannot be uniformly applied to different population groups, as the experience with the Parsonnet, EuroSCORE and the STS models for operative mortality has demonstrated. In a previously published study, we described the development of our own local risk-prediction model for mortality after CABG in our population, which predicted outcomes better than those widely used models [4]. In the current study, complementary outcome measures for risk-adjusted major morbid postoperative complications were developed. Five morbid events, either life threatening or potentially resulting in permanent functional disability, which appeared to be some of the most uniformly reported complications [12–16], were analysed: cerebrovascular accident, mediastinitis, renal failure, respiratory failure and cardiovascular failure. A model for composite morbidity (association of two or more major morbidity events) was also developed. Except for mediastinitis, which was evaluated as a 30-day event, the morbidity complications were analysed as events occurring during hospital stay, unlimited in time. Although it represents one of the most widely reported metrics to assess postoperative complications after CABG, it may be a too short interval for the evaluation of the true early risk. Nevertheless, and in the context of the present study, we believe that the more important issue is the ability to measure and validate it conveniently and accurately.

The main goal of our study was to identify the preoperative risk factors and to develop and validate risk-prediction models which could be used as instruments to provide information to clinicians and patients about the risk of major postoperative morbidity in our patient population undergoing isolated CABG surgery. To ensure the accuracy and usefulness of such model, many factors are essential, including selection of an appropriate clinical database,

inclusion of critical variables, and proper model development and validation. The data used for this study were taken from our clinical database, which was created and is in use since the beginning of the surgical activity in this department, in 1988. In our database, some of the variables selected for analysis (ejection fraction, haematocrit, cardiothoracic ratio) were codified as categorical instead of continuous variables, which may constitute one limitation to the model building process. The risk models were developed by means of logistic regression and bootstrap analyses, which are the techniques most commonly used for risk modelling.

However, the resultant models are useful only if they reliably predict outcomes for patients by determining significant risk factors associated with the particular outcome. A problem might arise from this dependence on risk factor analysis. Different investigators evaluating the same predictors through regression analyses may obtain heterogeneous results because of methodological discrepancies and inadvertent biases introduced in the statistical elaboration [17]. Bootstrap analysis is a simulation method for statistical inference, which, if applied to regression analysis, can provide variables that have a high degree of reproducibility and reliability as risk-factors for a given outcome. We also used bootstrap analysis to internally validate the model. This methodology was recently proposed as a breakthrough method for internal validation of surgical regression models [18]. The main advantage of this technique is that the entire dataset can be used for building a more robust model, especially in moderate-size databases and for rare outcomes [19].

However, as discussed above, the risk model created may not be used in other patient populations. Local models need to be developed for use in each particular population.

Overall, the set of risk models developed in this study performed acceptably. The Hosmer–Lemeshow test was not statistically significant for all the models and demonstrated good calibration across the ranges of patient risk subgroups. These results indicate that the models predict accurately, both on average and across the ranges of patient deciles of risk, hence, are suitable for use in all (low- to high-risk) patients. The risk models developed also demonstrate an acceptable discriminatory power and, consequently, may be used to rank patients into treatment groups to facilitate management (under the ROC curve areas  $\geq 0.7$ ). However, the demographic and clinical characteristics presented in Table 1 may place the study population in a low-risk profile, which means that any inference of the models, namely the validity of the stability over the spectrum of risk, must be reduced to the centre where it was developed, possibly limiting the applicability to other centres.

The recognition of specific risk factors for each particular morbid event and for global morbidity permits preoperative modulation of these factors, aimed at decreasing perioperative morbidity. As our knowledge of these correlations in our specific conditions increased, we have applied measures to improve on preoperative risk factors and observed a significant decrease of morbidity rates in our patient population, which may have been a form of practical validation of the model created but have also contributed to decrease the level of morbidity.

This may be one of the weaknesses of this study. As it evolved, it influenced its own results. One other weakness is that formal external auditing was not available for our data. However, systematic supervision and periodical cross-checking, as described, captured (and corrected) a number of erroneous data inputs, however small enough to render the whole dataset satisfactorily reliable. Additionally, although we have performed a prospectively designed study, the data were collected from a single-centre database, which carries the risk that any inference may be reduced to the centre where it was developed, possibly limiting the applicability to others, as discussed above.

In conclusion, we developed a set of risk-prediction models that can be used as instruments to provide information to clinicians and patients about the risk of postoperative major morbidity in our patient population awaiting CABG surgery. It has also served to apply corrective measures which permitted improvement of our own results. Naturally, it is for our own use and is not intended for use in other patient populations. But it may facilitate comparisons with the results of other centres. Other groups are encouraged to create their own models using the methodologies applied here.

## References

- [1] Daley J. Criteria by which to evaluate risk-adjusted outcomes programs in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1827–35.
- [2] Tu JV, Sykora K, Naylor CD. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery how many risk factors are enough? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1317–23.
- [3] Ferraris VA, Ferraris SP. Risk stratification and comorbidity. In: Cohn LH, Edmunds Jr LH, editors. *Cardiac surgery in the adult*. 3rd ed., McGraw-Hill: New York; 2008. p. 199–246.
- [4] Antunes PE, Eugénio L, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:437–41.
- [5] Shahian DM, Edwards FH, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, O'Brien SM, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. Quality measurement in adult cardiac surgery: part 1 – conceptual framework and measure selection. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S3–12.
- [6] Antunes PE, Oliveira JF, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:331–6.
- [7] Antunes MJ, Bernardo JB, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:189–94.
- [8] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*, 2nd ed., New York: John Wiley and Sons; 2000.
- [9] Grunkemeier GL, Ruyun J. Receiver operating characteristic curve analysis of clinical risk models. *Ann Thorac Surg* 2001;72:323–6.
- [10] Omar RZ, Ambler G, Royston P, Eliahoo J, Taylor KM. Cardiac surgery risk modelling for mortality: a review of current practice and suggestions for improvement. *Ann Thorac Surg* 2004;77:2232–7.
- [11] Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, De Long ER, Chen A, Ferguson Jr TB, Grover FL, Edwards FH. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1856–64.
- [12] Antunes PE, Prieto D, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:597–604.
- [13] Simon C, Luciani R, Capuano F, Miceli A, Roscitano A, Tonelli E, Sinatra R. Mild and moderate renal dysfunction: impact on short-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:286–90.
- [14] Antunes PE, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Predictors of cerebrovascular events in patients subjected to isolated coronary surgery. The

- importance of aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:328–33.
- [15] Magovern JA, Sakert T, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern Sr GJ, Magovern Jr GJ. A model for predicting transfusion after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:27–32.
- [16] Baker RA, Hallsworth LJ, Knight JL. Stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1746–50.
- [17] Naftel DC. Do different investigators sometimes produce different multivariable equations from the same data? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1528–9.
- [18] Blackstone EH. Breaking down barriers. Helpful breakthrough statistical methods you need to understand better. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:430–9.
- [19] Grunkemeier GL, Wu Y. Bootstrap resampling methods. Something for nothing? *Ann Thorac Surg* 2004;77:1142–4.

### Appendix A. Conference discussion

**Dr P. Kappetein (Rotterdam, Netherlands):** Obviously you have done an enormous amount of work. You have a huge database with patients and several risk factors that you took into account to see whether these were predictors for the complications that you mentioned.

The point is that the more variables you have and the more end points you consider, the more likely that you will find something that is statistically significant.

For example, left ventricular dysfunction was a predictor for left ventricular failure, and, of course, that is consistent with other studies.

These risk models become more and more complex. A good example is the paper from Mr Lee which was published in JAMA. He showed that with 14 different risk factors, you can estimate the likelihood whether an individual dies within 4.2 years. The model shows a C statistic of 0.83. When you only consider age and apply this to a population of people between 50 and 80 years, the C statistic is 0.79. So all these other 13 variables add only 4% to the accuracy of the model.

Wouldn't it just be enough to look at age alone to predict complication rates, or do you still think that there is some kind of value in looking at all different risk factors?

**Dr Antunes:** As I mentioned in the data analysis, we performed a stepwise forward regression analysis and, in conjunction, we applied the bootstrap method. The risk factors included in those models appear in more than 50% of the bootstrap samples, so there is some reliability in those factors.

If we look at the model of renal failure, there are only two variables, age and serum creatinine level. But the relative contribution of the serum creatinine level accounts for more than 95% of the model.

So I'm concluding that the risk factors that were included in the model were carefully chosen.

**Dr Kappetein:** Okay.

**Dr Antunes:** I come as a coauthor of this paper just to clarify this. There were initially 50 variables. Univariate analysis isolated 23. Those ones underwent multivariate analysis, and this isolated the significant factors for

each particular outcome. They came out as the statistically significant variables for the development of this model.

I just also should draw the attention to the fact that we do not intend to propose this as a model for everybody. It has to be validated with other populations. But it is probably an encouragement for each institution to develop its own model because each one of us has a different population, and it is important for evaluation of the quality of our own work that we keep track of our own results. That is the intention of this model, nothing else.

**Dr B. Buxton (Melbourne, Australia):** Could you translate the data that you presented to daily use, say, in the ICU? Could it be a practical model? For instance, could you predict the outcome of respiratory failure in certain patients before the surgery?

**Dr Antunes:** Yes, sure. That is exactly the aim, that we can tell our own patient by analysing his variables, his age, his preoperative serum creatinine, that the chance of this patient having a mediastinitis is, for example, X. If this X is too high, we may think that if we manage to preoperatively drop his creatinine level, then we lower the risk of having a mediastinitis, and that's very important. It is important for information of the patient, of the physician who refers the patients, and for our own information.

As Dr Pedro Antunes developed this work over 10 years, we incorporated this knowledge into our own practice and saw our own incidence of morbidity coming down quite dramatically.

So the learning curve is not just the technical improvement but also this ability to modulate the risk factors of the patient.

I also draw attention to, as far as we know, there being only one work, and that's from the STS database, which is specifically developed for predicting morbidity. All the risk models that you know are worked out for mortality. This one is specifically for morbidity. And as the mortality has come down, it is becoming more and more important for us to also analyse morbidity. In fact, a patient that dies is probably not a problem. Unfortunately for him, the problems have ended. When you develop a specific morbidity, it may be a problem for a long time.

**Dr Buxton:** Are there any other comments?

**Dr Kappetein:** Yes, I have some comments. I think you will agree that the more variables you take into account, the more end points, the more likely you will find a factor.

And, for example, left ventricular dysfunction is of course predictive for cardiovascular failure like dying is predicted for mortality.

And so I think it's always very important to first select the kind of variables that you want to put in your model and then run the model.

**Dr Antunes:** Yes, but in the composite morbidity model that we have here, which is the most important, finally you only have to fit in seven variables. I don't know of any risk model that has less than seven variables.

**Dr Buxton:** Perhaps we could continue this discussion outside. Any other comments before we close?

The thing that is common to all of these papers is that they're quite complicated. There is a lot of mathematic modelling, and there are a large number of data. And I wonder whether as surgeons we should take a refresher course in the bootstrapping and the various logistic models that we need to run our practices.

### Appendix B. Definition of the morbidity endpoints

<b>Cerebrovascular accident</b>	Global or focal neurological deficit lasting less (transient ischemic attack) or more than 24 h (reversible ischemic neurological deficit; stroke)
<b>Mediastinitis</b>	At least one of the following: (1) an organism isolated from culture of mediastinal tissue or fluid; (2) evidence of mediastinitis seen during operation; (3) one of the following conditions: chest pain, sternal instability, or fever (>38 °C), in combination with either purulent discharge from the mediastinum or an organism isolated from blood culture or culture of mediastinal drainage
<b>Acute renal failure</b>	At least one of the following: (1) a postoperative serum creatinine (Scr) level ≥2.1 mg/dl plus an increase in the Scr level ≥0.9 mg/dl from preoperative to maximum postoperative values if preoperative Scr ≤2.0 mg/dl; (2) an increase in the Scr level ≥1.5 mg/dl if baseline Scr ≥2.0 mg/dl; (3) a new requirement for dialysis
<b>Respiratory failure</b>	Indicate whether the patient had pulmonary insufficiency requiring postoperative ventilator support for >48 h or tracheostomy, or both
<b>Cardiovascular failure</b>	At least one of the following: acute myocardial infarction; intra-aortic balloon pump; ventricular assist device; cardiac arrest due to sustained ventricular fibrillation/tachycardia; inotropic drugs for >24 h

## Appendix C. Definition of preoperative variables

Diabetes	History of diabetes treated with oral agents or insulin
Hypertension	Blood pressure exceeding 140/90 mmHg, or a history of high blood pressure, or the need of antihypertensive medications
Renal failure	Creatinine >2.0 mg/dl and no dialysis dependency
Recent smoking	Up to less than four weeks of surgery
Anaemia	Haematocrit $\leq$ 34%
Cardiomegaly	Cardiothoracic ratio >0.50 on a chest X-ray-film
Chronic pulmonary obstructive disease	Patient requires pharmacologic therapy for the treatment of chronic pulmonary compromise, or patient has a FEV1 <75% of predicted value
Peripheral vascular disease	Claudication, either with exertion or at rest; amputation for arterial insufficiency; aorto-iliac occlusive disease reconstruction; peripheral vascular bypass surgery, angioplasty or stent; documented abdominal aorta aneurism, repair or stent; or non-invasive carotid test with >75% occlusion
Cerebrovascular disease	Unresponsive coma >24 h, CVA, RIND or TIA
Recent myocardial infarction	<30 days
Unstable angina	Preoperative use of iv nitrates until arrival in the anaesthetic room
Previous cardiac surgery	Previous surgery requiring opening of the pericardium
Left ventricular dysfunction	Ejection fraction <40%
Non-elective surgery	Urgent or emergent surgery
Intra-aortic balloon pump	Preoperative intra-aortic balloon pump for haemodynamic reasons

## Editorial comment

## Predicting morbidity after coronary surgery

Keywords: Cardiac surgery; Morbidity; Risk model

Antunes and co-workers [1] present a risk model for the prediction of major morbidity (stroke, mediastinitis and organ failure) after coronary surgery. The specialty of cardiac surgery has led the field of risk assessment in relation to operative mortality and those interested in this field have at their service a number of risk models which allow the prediction of mortality with a reasonable degree of accuracy. The authors correctly state that evaluation of clinical outcomes should no longer be confined to operative mortality, which is now closely monitored in most units with robust quality control mechanisms. Other outcomes of interest to the patient, the provider and the purchaser of health care are those of major morbidity and those that deal with long-term survival and quality of life. For such outcomes to be useful in quality monitoring, they should be risk-adjusted. This paper tackles the subject of one group of outcomes, namely major morbidity, to see if it can be predicted by risk models.

The models were developed using data from over 4500 patients who underwent coronary bypass grafting. The endpoints were well defined and logistic regression was used to identify the risk factors that were then used to compile five individual risk models, one for each of the major morbidities studied and one composite risk model for the development of any of the major morbidities. The factors identified are intuitively appropriate and the models have generally acceptable discriminatory power, with the renal and respiratory failure models performing better than the other three models and better than the composite model.

That morbidity risk prediction is useful is beyond doubt. Two questions remain to be addressed. The first concerns the method by which such predictions are made, and the second the extent of usefulness of such predictions.

In this paper, the authors have recommended different models for different complications. The attraction of this approach is obvious: it focuses the selection of the appropriate risk factors for the outcome of interest (for example, serum creatinine is only a predictor for renal failure, whereas peripheral vascular disease predicts both respiratory failure and stroke and age predicts stroke, respiratory and renal failure). The disadvantage of such a method is the potential proliferation of risk models that may be difficult to use at the bedside. The authors have constructed *de novo* morbidity-specific models, whereas other workers have adapted, supplemented or simply transposed mortality models for the prediction of morbidity with reasonable success [2–6]. The attraction of this approach is in its simplicity, as most surgeons are familiar with at least one mortality model, but simplicity may be counterbalanced by the loss of specificity.

Finally, although the stated aim of the paper is to provide tools for assessing the quality of care, an additional potential benefit of progress in this field is the attractive possibility of providing tools for improving the efficiency of service and resource usage. Major morbidity is costly in its use of scarce resources such as critical care beds, dialysis facilities and rehabilitation services. Accurate and discriminating risk

prediction may, in future, allow for judicious selection of casemix in an operating week to ensure that such resources are not overstretched to the detriment of the smooth running of a cardiac surgical service.

## References

- [1] Antunes PE, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Postoperative major morbidity: prediction in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(5):760–7.
- [2] Loponen P, Luther M, Nissinen J, Wistbacka JO, Biancari F, Laurikka J, Sintonen H, Tarkka MR. EuroSCORE predicts health-related quality of life after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(4):564–8.
- [3] Doddakula K, Al-Sarraf N, Gately K, Hughes A, Tolan M, Young V, McGovern E. Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(3):314–8.
- [4] Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubutis R, Baublys A, Uzdevynys G. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007;41(June (3)): 180–5.
- [5] Paul M, Raz A, Leibovici L, Madar H, Holinger R, Rubinovitch B. Sternal wound infection after coronary artery bypass graft surgery: validation of existing risk scores. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(2):397–403.
- [6] Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG, DeRose Jr JJ. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(1):128–33.

Samer A.M. Nashef\*  
*Papworth Hospital, Cambridge, CB23 3RE,  
United Kingdom*

\* Corresponding author. Tel.: +44 1480 364299;  
fax: +44 1480 364744

*E-mail address:* sam.nashef@papworth.nhs.uk

Available online 13 January 2009

doi:10.1016/j.ejcts.2008.11.009



## **CAPÍTULO VIII**

### **DISCUSSÃO FINAL E CONCLUSÕES**



Esta tese é o resultado do trabalho efectuado pelo autor, no Centro de Cirurgia Cardiorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, de análise dos resultados obtidos nos doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária isolada pela equipe de cirurgiões do Centro. Nos capítulos anteriores apresentámos e discutimos os vários aspectos que correspondem aos enunciados nos objectivos deste estudo. Parte deste trabalho é original e inclui dados e resultados que não foram anteriormente publicados. Outra parte é constituída por treze artigos publicados, como primeiro autor, em revistas científicas com comité de selecção nacionais e internacionais da especialidade. Parece-nos agora oportuno enumerar as principais conclusões decorrentes dos vários trabalhos, publicados ou não.

A cirurgia de revascularização coronária constitui, ainda, uma das principais áreas de actividade dos centros de cirurgia cardíaca. Por isso, nos pareceu importante analisar a larga experiência do nosso Centro. Pareceu-nos, sobretudo, importante avaliar se as experiências relatadas de outros centros se sobrepunham à nossa e se os respectivos modelos de risco eram aplicáveis à nossa população, o que se veio a revelar não ser geralmente o caso.

## **TÉCNICA CIRÚRGICA**

Nesta série de doentes foi utilizada uma técnica de construção de anastomoses distais sem recurso a cardioplegia, com ou sem fibrilhação ventricular, e sempre com descompressão do ventrículo esquerdo. Não foi objectivo deste estudo avaliar os resultados desta técnica, por comparação com os métodos cardioplégicos anteriormente utilizados. Este estudo tinha já sido feito e publicado anteriormente [316]. Os resultados acabam, no entanto, por ser confirmados com a experiência global de mais de sete mil intervenções de revascularização coronária deste tipo efectuadas nas duas últimas décadas e parcialmente reflectidas no presente estudo, nomeadamente no que respeita às baixas taxas de mortalidade e de morbilidade, atrás descritas e discutidas em detalhe.

### Uso de dupla artéria mamária interna

As vantagens da utilização da AMI na cirurgia de revascularização do miocárdio estão hoje bem documentadas através de vários estudos que demonstraram a superioridade a longo prazo no que respeita à permeabilidade destes condutos arteriais comparativamente à veia safena [325-327]. Em especial, os doentes em que a AMI esquerda foi utilizada para revascularizar o território da artéria descendente anterior apresentaram maior sobrevida e uma redução da incidência de reoperação e de outros eventos cardíacos adversos [37,328]. Era, portanto, natural que se considerasse a vantagem do uso das duas mamárias internas. No entanto, e pese embora a excelente permeabilidade a longo prazo, chegaram a ser colocadas algumas dúvidas em relação à adequacidade do seu fluxo no período peri-operatório. Alguns estudos relataram um aumento da morbidade, em particular da síndrome de hipoperfusão aguda, associado à utilização das duas artérias mamárias internas [329-331]. Em consequência, havia algum receio na utilização destes condutos arteriais nos doentes com uma área extensa de tecido miocárdio em risco, e, em particular, na utilização única destes condutos para revascularizar o sistema coronário esquerdo em doentes com doença do tronco comum esquerdo.

Foi neste contexto que realizámos dois estudos que tiveram como objectivos, respectivamente: 1) analisar a mortalidade e morbidade peri-operatória em doentes revascularizados com as duas artérias mamárias internas e 2) analisar a mortalidade e morbidade peri-operatória num grupo de doentes com DTCE submetidos a revascularização do sistema coronário esquerdo unicamente com as AMIs, tendo como grupo de controlo o grupo de doentes operados no mesmo período em quem a revascularização deste sistema foi feita com a AMI esquerda para a artéria descendente anterior, complementada com condutos de veia safena para o território da artéria circunflexa. As conclusões destes estudos foram as seguintes:

- A utilização da dupla AMI não agravou significativamente a mortalidade e morbidade peri-operatória.
- A utilização das duas AMIs como únicos condutos para revascularizar o sistema coronário esquerdo na DTCE, não agravou significativamente o risco cirúrgico.

Portanto, a hipótese de que a revascularização com dupla AMI possa não fornecer um fluxo sanguíneo miocárdio adequado no período peri-operatório não é suportada por este estudo.

## ANÁLISE DE GRUPOS DE RISCO

### Idoso

Durante as últimas duas décadas, a cirurgia de revascularização miocárdica tem vindo a dirigir-se a uma população de doentes com idade progressivamente mais avançada [124,162-164]. Na nossa população, e reportando-nos apenas à década 1992-2001, a percentagem de doentes com mais de 70 anos aumentou de 10,5% em 1992 para 20,4% em 2001. No entanto, embora com mortalidade e morbilidade algo aumentadas, a cirurgia de revascularização do doente idoso tem sido considerada um procedimento seguro e compensador pela maioria dos estudos internacionais publicados [332-335]. No intuito de esclarecer as características clínicas e os resultados obtidos e respectiva correlação neste importante subgrupo de doentes, elaborámos um estudo em que analisámos a nossa experiência de cirurgia de revascularização do miocárdio em doentes com mais de 70 anos. Neste estudo concluímos que:

- Esta cirurgia pode ser realizada com bons resultados neste grupo etário, particularmente nos doentes operados electivamente, em que a mortalidade e a morbilidade foram apenas ligeiramente mais elevadas que as verificadas nos doentes mais jovens. Contudo, embora não constitua um subgrupo com um risco proibitivo, a cirurgia realizada com um carácter urgente/emergente no doente idoso aumenta significativamente o risco de mortalidade peri-operatória, pelo que este grupo merece atenção especial, especialmente no que respeita à necessidade de modulação pré-operatória dos factores de risco.

### Doença arterial carotídea

A abordagem terapêutica dos doentes com indicação para cirurgia coronária concomitante com doença arterial carotídea severa constitui objecto de controvérsia [336]. As opções terapêuticas são várias e incluem o tratamento simultâneo (no mesmo acto anestésico) ou estadiado de ambas as patologias, podendo neste último caso, o tratamento da lesão carotídea ser realizado antes (*staged approach*) ou após (*reversed staged approach*) a cirurgia coronária. Cada uma destas opções terapêuticas comporta vantagens e desvantagens, que devem ser objecto de análise. Desde 1992, que optámos pelo *staged approach* para o tratamento deste grupo de doentes. Neste contexto, realizámos um estudo para analisar os resultados precoces globais desta abordagem terapêutica. A conclusão deste estudo foi:

- A mortalidade e morbidade peri-operatória global dos doentes submetidos a cirurgia carotídea e coronária estadiada (*staged approach*) foram baixas, semelhantes às dos doentes não complicados por doença carotídea, pelo que esta opção terapêutica constitui um método alternativo de tratamento válido para os doentes com doença coronária com indicação cirúrgica e com doença carotídea severa associada.

### **Disfunção ventricular esquerda**

A disfunção ventricular esquerda constitui um factor de risco importante de mortalidade precoce e tardia em doentes submetidos a cirurgia coronária. O risco de mortalidade e morbidade peri-operatória está significativamente aumentado nos doentes com disfunção VE severa quando comparados com os doentes com função VE normal [309-311]. Contudo, os benefícios (alívio de sintomas, tolerância ao exercício, sobrevivência a longo prazo) da revascularização do miocárdio são claramente superiores aos do tratamento médico [312,313].

Apesar de ainda constituírem um subgrupo de doentes com um risco elevado de mortalidade e morbidade precoce, tem-se observado ao longo dos últimos anos uma melhoria destes resultados, possivelmente como consequência dos avanços dos cuidados peri-operatórios e da técnica cirúrgica [314,315]. Em relação a este último aspecto, uma protecção do miocárdio adequada assume um relevo especial. Contudo, ainda subsiste alguma controvérsia sobre qual a técnica que fornece uma melhor protecção do miocárdio. Embora a maior parte dos cirurgiões utilizem a cardioplegia como método de protecção do miocárdio na cirurgia de revascularização do miocárdio, alguns, entre os quais nos encontramos, realizam esta cirurgia sem cardioplegia.

Foi neste contexto que realizámos dois estudos que tiveram como objectivo analisar os resultados precoces e a sobrevivência a longo prazo nos doentes com disfunção severa do VE submetidos a cirurgia coronária utilizando métodos não-cardioplégicos. Nestes estudos concluímos que:

- Os doentes com disfunção severa do VE submetidos a cirurgia coronária com métodos não-cardioplégicos apresentaram uma baixa mortalidade e morbidade peri-operatória e uma boa sobrevivência a médio/longo prazo. Estes resultados sugerem que as técnicas não-cardioplégicas são seguras e adequadas na preservação do miocárdio neste grupo de doentes.

### **Diabetes mellitus**

A diabetes mellitus é habitualmente identificada como um factor de risco, presente em cerca de 25% dos doentes submetidos a cirurgia coronária, observando-se igualmente um aumento crescente da sua prevalência ao longo dos anos [299,301-303]. Na nossa população, a percentagem de doentes com diabetes aumentou de 19,1% em 1992 para 27% em 2001.

Por outro lado, e cada vez mais, existe um consenso de que a cirurgia coronária é o método de revascularização de eleição neste grupo de doentes [303-307]. Contudo, a influência da diabetes *per se* na mortalidade e morbilidade precoce nos doentes submetidos a cirurgia coronária tem constituído objecto de controvérsia. Se, alguns estudos reportam uma influência negativa significativa da diabetes nos resultados precoces [300,302], outros não o demonstram [299,301,308].

Foi neste contexto que realizámos um estudo que teve como objectivo analisar a influência da diabetes mellitus na mortalidade e morbilidade precoce em doentes submetidos a cirurgia coronária. Deste estudo pôde concluir-se que:

- Apesar de apresentarem um perfil de risco mais elevado, os doentes diabéticos podem ser revascularizados cirurgicamente com uma incidência baixa de mortalidade e morbilidade precoce, comparável à observada no grupo de doentes não diabéticos. Portanto, a hipótese de que a diabetes mellitus constitui um factor de risco com um impacto negativo significativo nos resultados precoces após cirurgia coronária não é suportada por este estudo.

## **ANÁLISE DE COMPLICAÇÕES ESPECÍFICAS E DESENVOLVIMENTO DE**

### **MODELOS DE RISCO**

#### **Mortalidade hospitalar**

No âmbito da avaliação dos resultados precoces, a mortalidade constitui o resultado mais frequentemente estudado e é um dos indicadores mais utilizados de avaliação da eficiência e da qualidade dos cuidados de saúde prestados em doentes submetidos a qualquer tipo de cirurgia cardíaca, incluindo a revascularização do miocárdio. Contudo, a identificação das causas de morte é raramente feita, constituindo-se este facto numa potencial limitação à análise dos resultados e, conseqüentemente, ao desenvolvimento

de estratégias e intervenções específicas orientadas para a redução da mortalidade [131].

Mas a determinação pura e simples das taxas de mortalidade e suas causas não é suficiente. Os grupos de doentes não são geralmente homogêneos e variam consoante as populações em que estão inseridos, dificultando a comparação de resultados entre os vários centros, pelo que há que utilizar métodos que permitam uma homogeneização dos factores de risco.

O reconhecimento consensual da importância da utilização de modelos de estratificação de risco em cirurgia de revascularização coronária está bem expresso na última revisão do *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, onde uso destes modelos com o objectivo de estimar a mortalidade operatória aparece como uma recomendação de classe IIa e com um nível de evidência C [77]. Assim, de uma forma explícita, esta recomendação refere-se ao uso de modelos de risco para obter uma estimativa objectiva pré-operatória do risco de mortalidade operatória, com o objectivo de melhorar a prática clínica, particularmente de áreas como as da decisão terapêutica, do consentimento eticamente informado e do controlo de qualidade. Para atingir estes objectivos, contudo, é necessária a utilização de um modelo que apresente um desempenho adequado relativamente a propriedades tais como discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco.

Qualquer instituição que deseje implementar um modelo de estratificação de risco de mortalidade dispõe, basicamente, de duas opções. A primeira é a utilização de um modelo de risco externo, podendo, neste contexto, recorrer-se a um dos múltiplos *scores* ou algoritmos de predição do risco de mortalidade precoce já publicados [119,120,122,124,125,126,142,143,160,161]. Contudo, esta opção implica que o modelo seja previamente validado na população alvo em termos de discriminação e calibração. Em alternativa, a instituição pode desenvolver o seu próprio modelo de risco.

O perfil de risco dos doentes submetidos a cirurgia coronária tem tido um agravamento significativo durante os últimos anos. Vários trabalhos publicados na literatura internacional suportam esta conclusão [124,125,161,163,164]. Embora tivéssemos já a percepção de que alterações semelhantes teriam ocorrido na nossa população, quisemos aquilatar e quantificar as alterações do perfil de risco durante a década 1992-2001.

Tendo em consideração os aspectos acima referidos, e utilizando informação detalhada de um grupo de 4.567 doentes submetidos a cirurgia isolada de revascularização coronária na nossa instituição, os objectivos deste estudo foram: 1) analisar a incidência e identificar as causas de mortalidade hospitalar; 2) avaliar a *performance* de três modelos de risco externos – *EuroSCORE* [337], *Parsonnet score* [60] e *Ontario Province Risk score* [61] – na predição da mortalidade hospitalar na nossa população submetida a cirurgia coronária; 3) construir e validar um modelo próprio de estratificação de risco para mortalidade hospitalar; e 4) analisar as variações do perfil de risco, da mortalidade esperada e da ajustada ao risco durante o período em estudo, tendo em conta o modelo de estratificação de risco. As principais conclusões deste estudo foram:

- Observámos um incremento significativo do perfil de risco na população durante a década em estudo, em concordância com os achados de outros investigadores.

- A mortalidade hospitalar global foi 0,96%. Esta taxa de mortalidade é, de uma forma geral, inferior às publicadas na literatura internacional para grupos idênticos, o que pensamos estar relacionado com a experiência resultante do volume de casos operados e com a técnica utilizada, nomeadamente no que respeita à não utilização de cardioplegia, o que foi confirmado por estudo comparativo anteriormente publicado pelo nosso grupo.

- A insuficiência cardíaca foi a causa principal de morte, sendo responsável por 52% dos casos. O acidente vascular cerebral (18,2%), a hemorragia (9,1%), a disritmia (4,5%), e a insuficiência respiratória (2,3%) foram identificados como causas substancialmente menos frequentes. Estes resultados estão, de uma forma global, em consonância com outros previamente publicados por outros grupos.

- Os três modelos de risco analisados (*EuroSCORE*, *Parsonnet score* e *Ontario Province Risk score*) não predizem com acuidade a mortalidade hospitalar e, conseqüentemente, a sua utilização na nossa população pode não ser apropriada. Outros autores têm recentemente alertado para esta realidade e apelado à criação de novos modelos [338-340].

- Desenvolvemos um modelo de estratificação de risco para mortalidade hospitalar que revela um desempenho adequado relativamente às propriedades discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Conseqüentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de mortalidade hospitalar.

---

- Utilizando este modelo, a mortalidade esperada aumentou significativamente durante a década em estudo. Estes resultados são consistentes com os achados por outros investigadores que, de uma forma geral, observam um crescimento gradual do risco da mortalidade esperada nos doentes submetidos a cirurgia coronária.

- Apesar disto, e do aumento do risco, a mortalidade observada, bem como a relação mortalidade observada/esperada, diminuíram durante este período, o que está também de acordo com as observações de outros autores.

### **Morbilidade**

Para além da mortalidade, a análise de outras complicações peri-operatórias, não letais, é actualmente considerada imprescindível para a avaliação da qualidade dos cuidados prestados, pelo que não podia deixar de fazer parte deste estudo. Foram analisadas as principais causas de morbilidade geralmente referidas após a cirurgia cardíaca, em geral, e de revascularização miocárdica, em especial. Tal como se discutiu acima, para a mortalidade peri-operatória, é também aqui fundamental a utilização de modelos preditivos de risco, aplicando-se os mesmos conceitos anteriormente definidos.

### **Complicações neurológicas cerebrais**

Em termos gerais, as complicações neurológicas cerebrais podem ser classificadas em 3 grupos: o acidente cerebrovascular, o delirium ou encefalopatia e a disfunção cognitiva. No âmbito deste estudo abordámos os dois primeiros, por serem de ocorrência precoce. Os objectivos deste estudo foram: a) analisar a incidência de acidente cerebrovascular e de delirium; b) identificar os factores de risco e construir e validar um modelo de estratificação de risco para o acidente cerebrovascular; c) identificar os factores de risco e construir e validar um modelo de estratificação de risco para o delirium; d) analisar as variações na incidência - observada, esperada e ajustada ao risco - destas complicações durante o período em estudo, tendo em conta o modelo de estratificação de risco; e) analisar o impacto destas complicações na mortalidade hospitalar e no tempo de internamento hospitalar. As principais conclusões foram:

- A incidência do acidente cerebrovascular foi de 2,5% e a de delirium foi de 3,2%. Estes resultados enquadram-se dentro dos valores habitualmente referidos

noutros estudos efectuados em doentes submetidos a cirurgia coronária isolada com circulação extracorpórea.

- No grupo de doentes que sofreu acidente cerebrovascular, observou-se uma mortalidade hospitalar 27 vezes superior e um incremento de cerca de 3 vezes no tempo médio de internamento, quando comparado com o grupo que não teve esta complicação. Por outro lado, o acidente cerebrovascular ocorreu em 43,2% dos doentes com morte hospitalar, e foi a causa primária de morte em 18,2% destes.

- Desenvolvemos um modelo de estratificação de risco para o acidente cerebrovascular que revela um desempenho adequado relativamente à discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de acidente cerebrovascular.

- Identificámos o número de períodos de clampagem total da aorta como factor de risco independente para o acidente cerebrovascular, estando este risco aumentado em cerca de 1,3 vezes (OR=1,31) por cada período de clampagem da aorta. Estes resultados suportam a noção de que em termos de protecção neurológica a técnica de fibrilhação ventricular é superior à da clampagem intermitente da aorta, considerando apenas os métodos não-cardioplégicos.

- Desenvolvemos um modelo de estratificação de risco para o delirium que revela um desempenho adequado relativamente à discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de delirium.

- Observámos uma diminuição significativa na incidência de acidente cerebrovascular durante a década 1992-2001.

- Observámos uma diminuição da razão entre o acidente cerebrovascular observado e o esperado ao longo do período em estudo, sendo inferior a 1 nos últimos 3 anos.

- Embora não tenha aumentado significativamente a mortalidade hospitalar, os doentes com delirium tiveram um incremento significativo do tempo médio de internamento quando comparados com o grupo sem esta complicação. Estes resultados demonstram, por si só, o impacto negativo destas complicações, frequentemente desconsideradas, nos resultados precoces, e estão em consonância com os publicados noutros estudos.

Pelo facto de reduzir, potencialmente, a probabilidade de ocorrência de embolismo relacionados com a manipulação da aorta ascendente, a cirurgia coronária realizada

---

com a técnica de fibrilhação ventricular sem clampagem da aorta pode diminuir a incidência do acidente cerebrovascular. O receio de que o aumento do número de clampagens da aorta aumenta o risco de lesão neurológica esteve desde há muitos anos presente entre nós e reflectiu-se numa redução significativa do número de períodos de clampagem da aorta por doente ao longo dos anos, sendo que nos últimos anos desta série mais de 90% dos doentes foram operados sem nenhum período de clampagem. Este facto constituiu, muito provavelmente, uma das razões para a diminuição quer do acidente cerebrovascular observado como também o da razão entre este e o acidente cerebrovascular esperado ao longo dos anos do estudo.

### **Insuficiência renal**

A insuficiência renal aguda pós-operatória (IRP) em doentes submetidos a cirurgia coronária está associada a um aumento significativo da mortalidade, da morbilidade e do tempo de internamento hospitalar. Embora estes resultados assumam maior importância nos casos de insuficiência renal com necessidade de tratamento dialítico, estas observações são também válidas para graus menores de gravidade da disfunção renal. No âmbito das estratégias para reduzir a incidência da IRP, assumem importância relevante a identificação dos factores de risco e a utilização de modelos de estratificação do risco, tendo em conta a reduzida eficácia demonstrada por múltiplos planos terapêuticos na profilaxia e/ou tratamento desta complicação [258-260].

Vários estudos publicaram já modelos de predição do risco de IRP; estes resultam, sobretudo, de análises em populações heterogéneas [257,261-263], sendo poucos os que investigam especificamente os doentes submetidos a cirurgia coronária isolada [119,254]. Em todos estes, contudo, a disfunção renal pré-operatória foi identificada como o principal factor de risco para a IRP. Adicionalmente, os doentes com disfunção renal pré-operatória, constituem também um grupo com um risco aumentado para a mortalidade e outros eventos mórbidos significativos [119], quer em doentes em diálise [264-267] quer noutros, com um grau ligeiro ou moderado de disfunção renal [254,268-271]. A avaliação da função renal assume, assim, uma relevância especial no estudo pré-operatório. Neste contexto, a habitual utilização do valor sérico da creatinina tem sido questionada, recentemente, em favor de outros métodos de determinação da taxa de filtração glomerular (TFG), porque mais sensíveis [272]. Os estudos realizados, que comparam os diferentes métodos de avaliação da função renal quanto à sua eficiência na predição do risco de IRP, revelam, contudo, alguma discrepância nos resultados [255,257,263,272,273].

Os objectivos deste estudo foram: a) caracterizar a função renal pré-operatória e evolução peri-operatória, utilizando a creatininémia, a clearance da creatinina (Clcr) e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) como métodos de avaliação; b) comparar a capacidade discriminativa destes três métodos de avaliação pré-operatória da função renal (creatininémia, Clcr e TFGe) na predição do risco de insuficiência renal pós-operatória; d) analisar a incidência de insuficiência renal pós-operatória e o impacto desta complicação na mortalidade hospitalar e no tempo de internamento hospitalar; e) construir e validar um modelo de estratificação de risco para a insuficiência renal pós-operatória. As principais conclusões foram:

- A avaliação da função renal pré-operatória pelos métodos de Clcr e TFGe, revelou que a maioria dos doentes, quer na população total quer no grupo com creatininémia normal, apresenta algum grau de disfunção renal pré-operatória. À semelhança dos de outros estudos, estes resultados demonstram que a utilização da creatininémia como método de avaliação da função renal subestima graus ligeiros e moderados de disfunção renal, inclusivamente nos casos em que o valor de creatininémia é normal.

- Os resultados deste estudo mostram que qualquer dos métodos de avaliação da função renal apresenta, por si só, um poder discriminatório aceitável na predição do risco de IRP, embora a TFGe seja o que apresenta um valor mais elevado da área abaixo da curva ROC. Contudo, não se observaram diferenças significativas na análise comparativa das áreas entre si. Neste contexto, qualquer dos métodos de avaliação pré-operatória analisados prediz com uma eficiência semelhante o risco de IRP.

- A incidência de IRP foi de 5,6%. A mortalidade no grupo de doentes com IRP foi de 9,4%, valor significativamente superior ao observado no grupo que não teve esta complicação (0,1%). Adicionalmente, a mortalidade no grupo de doentes com IRP que necessitaram de diálise foi cerca de seis vezes mais elevada que a observada no grupo que não necessitou de diálise.

- O tempo de internamento hospitalar no grupo de doentes com IRP foi significativamente superior ao do grupo que não teve esta complicação.

- Desenvolvemos um modelo de estratificação de risco para a insuficiência renal pós-operatória que revela um desempenho adequado relativamente às propriedades discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de IRP.

---

### **Complicações do esterno**

As complicações do esterno, incluindo a deiscência asséptica e/ou a infecção (mediastinite) ocorrem numa frequência geralmente relatada de 0,4% a 5% após cirurgia coronária [202]. Estas complicações estão associadas a um aumento significativo da morbidade e da mortalidade, podendo esta atingir os 50% na mediastinite [202-205]. Simultaneamente, estas complicações acarretam um tempo de internamento hospitalar aumentado e custos mais elevados, e frequentemente condicionam negativamente a qualidade de vida por um período de tempo prolongado. Estas complicações têm uma etiologia multifactorial, intervindo na sua ocorrência factores relacionados com o doente, com a intervenção e com o período pós-operatório.

Os objectivos deste estudo foram: a) analisar a incidência de complicações do esterno; b) identificar os factores de risco e construir e validar um modelo de estratificação de risco para a mediastinite; c) avaliar o impacto destas complicações na mortalidade peri-operatória e no tempo de internamento hospitalar. As suas principais conclusões foram:

- A incidência de complicações do esterno foi de 2,0%. No que diz respeito aos casos de mediastinite, no nosso estudo observou-se uma incidência de 1,2%, valor que se enquadra dentro dos habitualmente publicados. Por outro lado, a incidência de deiscência do esterno é frequentemente relatada como sendo mais alta relativamente aos casos de mediastinite. Contudo, a incidência de deiscência asséptica do esterno foi de 0,8%, menos frequente que os casos de mediastinite.

- A mortalidade hospitalar do grupo de doentes com complicações do esterno não foi significativamente diferente da dos doentes que não tiveram esta complicação, mas o grupo de doentes com mediastinite apresentou uma mortalidade hospitalar cerca de 4 vezes superior à observada nos doentes sem esta complicação (3,6% vs. 0,9%;  $p=0,10$ ), facto que, embora sem significado estatístico, é clinicamente relevante. A mortalidade hospitalar que observámos encontra-se entre os valores mais baixos habitualmente reportados. Já o grupo de doentes com deiscência asséptica do esterno não apresentou mortalidade. Estes casos têm habitualmente um bom prognóstico, sendo pequeno o risco de mortalidade peri-operatória.

- Observou-se um aumento significativo no tempo médio de internamento nos doentes que desenvolveram complicações do esterno.

- Desenvolvemos um modelo de estratificação de risco para a mediastinite que revela um desempenho adequado relativamente às propriedades discriminação, calibração e

estabilidade ao longo de um espectro de risco. Consequentemente, o modelo de risco construído pode ser utilizado na nossa população para a predição do risco de mediastinite.

### **Insuficiência respiratória, falência cardiovascular e índice composto de morbidade**

Para além das complicações acima referidas, desenvolvemos um modelo de estratificação de risco para cada uma das complicações seguintes: insuficiência respiratória, falência cardiovascular e índice composto de morbidade. Os modelos construídos revelam um desempenho adequado relativamente às propriedades discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Consequentemente, os modelos de risco construídos podem ser utilizados na nossa população para a predição do risco destas complicações.

### **Tempo de internamento prolongado**

À semelhança da mortalidade e da morbidade, também o tempo de internamento prolongado tem sido objecto de análise por vários autores que estudam os resultados e o risco de complicações peri-operatórias em doentes submetidos a cirurgia coronária. Muitos autores consideram o tempo de internamento prolongado, hospitalar e/ou nos cuidados intensivos, como um evento correlacionado a complicações [62,203,204,276,277,279,280]. Os doentes que têm um tempo de internamento prolongado apresentam, por um lado, resultados desfavoráveis e, por outro, um consumo elevado e desproporcional dos recursos.

Vários estudos demonstraram uma boa correlação entre modelos de risco de mortalidade e a duração do tempo de internamento hospitalar e/ou nos cuidados intensivos [277,280-282]. Contudo, outros autores constataram uma correlação pobre ou má e desenvolveram modelos originais de predição de risco de tempo de internamento prolongado [278,283-291]. A identificação dos factores de risco e a criação de modelos de estratificação do risco de um tempo de internamento prolongado assumem, consequentemente, uma relevância especial de apoio quer no âmbito da decisão terapêutica (custo / benefício) quer nos aspectos relacionados com a gestão e administração.

Os objectivos deste estudo foram: a) analisar a incidência da complicação tempo de internamento prolongado e a sua variação ao longo da década em estudo; b) analisar a relação entre as complicações pós-operatórias e o tempo de internamento

prolongado; e c) identificar os factores de risco e construir e validar um modelo de estratificação de risco para esta complicação. As principais conclusões foram:

- Neste estudo, 8,7% dos doentes tiveram um tempo de internamento hospitalar prolongado ( $\geq 10$  dias). Esta incidência é inferior à reportada por outros estudos que utilizaram uma definição semelhante [213,286,295]. Por outro lado, observámos uma redução significativa desta complicação durante década em estudo.

- Observámos que 31,8% dos doentes com tempo de internamento prolongado faleceram, mais de metade (54,3%) teve pelo menos uma complicação pós-operatória *major* e que 81,7% sofreram, pelo menos, uma complicação *major* ou *minor*. Esta variável apresenta-se, por este motivo, como um indicador composto agregante de complicações pós-operatórias, que adiciona informação complementar à obtida através da análise de outras (mortalidade, acidente cerebrovascular, complicações do esterno, disfunção renal, etc.). Embora não específica, esta variável é objectiva e fácil de medir.

- Desenvolvemos um modelo de estratificação de risco para a complicação TIP que revela um desempenho adequado relativamente às propriedades discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Consequentemente, o

## **CAPÍTULO IX**

### **FINAL DISCUSSION AND CONCLUSIONS**



The present thesis is the end result of the work carried out by the author at the Center of Cardiothoracic Surgery of Coimbra University Hospitals. This work involved the analysis of the results in patients who underwent isolated coronary artery bypass surgery graft (CABG) surgery by the team of surgeons from this hospital. This thesis is partly original, since it includes data and findings which are published for the first time. But it is also composed of thirteen papers published by the author - in first name - in national and international scientific journals with peer-review.

CABG surgery remains one of the main areas of activity of most any centre of cardiac surgery. Therefore, we deemed relevant to analyse our centre's large experience. We thought it would be particularly interesting to assess whether our experience overlaps those of other centres and whether their risk models were applicable to our population, which, as we came to discover, is not generally the case.

## **SURGICAL TECHNIQUE**

In this entire patient cohort, the distal anastomoses were performed without cardioplegia, under ventricular fibrillation or empty beating heart, and with decompression of the left ventricle. The purpose of this study was not to assess the results of this technique, compared with the cardioplegic methods used previously. This study had been previously carried out and published [316]. Its efficacy is, nonetheless, corroborated by the global experience of over seven thousand coronary revascularisation procedures of this kind performed in the last two decades and partly transposed to the present study, particularly regarding the low mortality and morbidity rates.

### **Bilateral use of internal mammary artery**

The advantages of using the internal mammary artery (IMA) in myocardial revascularisation are well documented in several studies demonstrating the long-term permeability of these arterial conduits, compared to the saphenous vein [325-327]. In particular, the survival rate in patients whose anterior descending artery was revascularised using the IMA was higher, and re-operation and other adverse cardiac events were less common [37,328]. It was, therefore, quite natural to consider the benefit of using the two internal mammary arteries. Yet, the suitability of the flow in the peri-operative period has, however, been an issue. Some studies have reported an

increase in early morbidity, especially acute hypoperfusion syndrome, associated with the use of the two IMA [329-331]. Consequently, some surgeons have been afraid of using these artery conduits in patients with an extensive area of myocardial tissue at risk and in particular for revascularisation of the left coronary system of patients with left main disease (LMD).

In this context, we carried out two studies with the purpose of: 1) to analyse peri-operative mortality and morbidity in patients revascularised with both internal mammary arteries and 2) to analyse peri-operative mortality and morbidity in a patient cohort with LMD undergoing revascularisation of the left coronary system exclusively using bilateral IMA grafts, the control being a group of selected by patients who underwent surgery with the left IMA for the anterior descending artery and saphenous vein grafts for the circumflex artery, in the same period. The main conclusions of these two studies were:

- The use of double IMA did not increase peri-operative mortality and morbidity significantly.

- The use of bilateral IMA grafts as the sole conduits for revascularisation of the left coronary system in patients with LMD did not result in a significant rise in surgical risk.

Concluding, these studies do not sustain the hypothesis that revascularisation with double IMA may not be sufficient for adequate myocardial blood flow in the peri-operative period.

## **RISK GROUP ANALYSIS**

### **Elderly**

In the past two decades, myocardial revascularisation surgery has been focusing on an increasingly elderly population [124,162-164]. In our population, the percentage of patients over 70 years increased from 10.5% in 1992 to 20.4% in 2001. Although there is a slight rise in mortality and morbidity, surgical revascularisation of elderly patients has been considered a safe and satisfactory procedure by most international studies published [332-335]. To clarify clinical features and findings and their correlation in this important patient subgroup, we developed a study which analysed our experience with myocardial revascularisation surgery in patients over 70 years. This study provided us with the following conclusion:

- This procedure can be performed in this age group with good results, particularly in the patient cohort operated on an elective basis, where mortality and morbidity was only slightly higher than that observed in younger patients. Although risk in this subgroup is not high enough to exclude this kind of surgery, surgery performed on an elderly patient in an urgent/emergency situation increased significantly the risk of peri-operative mortality. Special care should, therefore, be taken when considering patients of this age group, particularly with regard to the need to modulate risk factors pre-operatively.

### **Carotid artery disease**

The best treatment for patients referred for coronary surgery with concomitant severe carotid artery disease is still a matter of debate [336]. There are several options that vary from simultaneous (same anaesthetic) to staged procedure, with carotid treatment performed either prior to (staged approach) or after (reversed staged approach) coronary surgery. Each of these treatment options has weaknesses and strengths, which are worth analysing. Since 1992, we have opted for the staged approach for treating this patient cohort. In this context, we performed a study to analyse early results of this treatment approach. The study concluded that:

- Global peri-operative mortality and morbidity in patients undergoing staged carotid and coronary surgery (staged approach) was low, similar to that in patients without carotid disease. This treatment option is, therefore, a good alternative therapeutic option for the treatment of patients referred for coronary surgery with concomitant severe carotid artery disease.

### **Left ventricular dysfunction**

Left ventricular (LV) dysfunction is an important risk factor for early and late mortality in patients undergoing coronary surgery. Peri-operative mortality and morbidity risk is significantly higher in patients with severe LV dysfunction, compared to patients with normal LV function [309-311]. However, myocardial revascularisation is clearly more advantageous (symptomatic relief, exercise tolerance, long-term survival) than clinical treatment [312,313].

But in the past years these results have improved, possibly from progress in surgical technique and peri-operative care [314,315]. Regarding the former, adequate myocardial protection is paramount. There is, however, some lack of consensus

regarding the technique that provides the best protection for the myocardium. Although most surgeons use cardioplegia to protect the myocardium during myocardial revascularisation, others, including ourselves, perform this procedure without cardioplegia.

Two studies were carried out, the purpose of which was to analyse early results and long-term survival in patients with severe LV dysfunction undergoing coronary surgery with non-cardioplegic methods. The following conclusion was drawn from these studies:

- Patients with severe LV dysfunction undergoing coronary surgery by non-cardioplegic methods had low peri-operative mortality and morbidity and presented good survival in the medium/long term. These results suggest that non-cardioplegic techniques are safe and suitable for myocardial preservation in this patient group.

### **Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus, present in 25% of the patients undergoing coronary surgery, with growing prevalence with time [299,301-303], is generally identified as a risk factor. In our population the number of diabetic patients rose from 19.1% in 1992 to 27% in 2001.

The impact of diabetes itself on early mortality and morbidity in patients who have undergone coronary surgery is a controversial issue. Whilst some studies report a significant negative effect of diabetes on early results [300,302], there are others which do not [299,301,308]. However, there is a growing consensus that coronary surgery is the preferential revascularisation method in diabetic patient cohort.

This was the purpose of another study. This study provided us with the following conclusion:

- Although they have a higher risk profile, diabetic patients may be surgically revascularised with low early mortality and morbidity rates, equivalent to those of non-diabetic patients. Therefore, this study does not sustain the hypothesis that diabetes mellitus is a risk factor which impacts negatively on the early results of coronary surgery.

## ANALYSIS OF SPECIFIC COMPLICATIONS AND RISK MODEL DEVELOPMENT

### In-hospital mortality

In terms of assessment of early results, mortality is the most commonly studied outcome and is one of the indicators most frequently used to assess efficiency and quality of health care provided to patients submitted to all kinds of cardiac procedures, including myocardial revascularisation. The cause of death is rarely identified, which possibly hinders result analysis and, consequently, the development of specific strategies and actions to reduce mortality [131].

However, merely estimating mortality rates and its causes is not enough. Patient groups are generally not homogeneous, which makes it difficult to compare results in different centres and requires the implementation of methods which enable the standardisation of risk factors.

The consensus about the use of risk stratification models is clearly outlined in the last review of the *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, where the use of such models for estimating operative mortality is presented as recommendation class IIa with level of evidence C [7]. Quite explicitly, this recommendation envisages the improvement of clinical practice, particularly regarding treatment choice, informed consent and quality control. Nevertheless, to achieve these goals one must choose a model that performs adequately on three aspects: discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk. Any institution wishing to implement a mortality risk stratification model basically has the choice of using an external risk model, including one of the multiple early mortality risk prediction scores or algorithms which have already been published [119,120,122,124,125,126,142,143,160,161]. This option implies that the model be validated beforehand for the target population, in terms of discrimination and calibration, a step most often disregarded. The institution can otherwise develop its own risk model.

The risk profile of patients undergoing coronary surgery increased significantly in the last years [124,125,161,163,164]. To confirm that similar changes had occurred in our population, we decided to compare and quantify the changes in the risk profile between 1992 and 2001. Focusing on detailed information in a group of 4,567 patients who underwent isolated CABG surgery at our institution, the purposes of the study were the following: 1) analysing incidence and identifying the causes of in-hospital mortality; 2) to access the performance of three external risk-adjusted predictive models – EuroSCORE [337], Parsonnet score [60] and Ontario Province Risk score [61]– in

---

predicting in-hospital mortality in our population submitted to CABG; 3) to develop and validate a preoperative risk stratification model for in-hospital mortality with the aim to provide information to clinicians and patients about the risk in our patient population anticipating CABG; and 4) to analyse variations of the risk profile and changes in expected, observed, and risk-adjusted mortality during the decade considering the risk stratification model developed. These were the main findings:

- We observed a significant increase in the risk profile in our population during the study decade, equivalent to the findings by other researchers.

- Global in-hospital mortality was 0.96%. This mortality rate is, in general, lower than those published in international literature for identical patient groups, which we believe is connected to the experience in terms of case volume and technique used, namely the non-cardioplegic techniques. In fact, this was confirmed by a comparative study published previously by our group.

- Myocardial failure was the principal cause of death, accounting for 52% of all mortality. Cerebrovascular accident (18.2%), haemorrhage (9.1%), dysrhythmia (4.5%) and respiratory failure (2.3%) were identified as substantially less frequent causes. These findings are, generally, in conformity with other results published previously by other groups.

- The three risk models analysed (EuroSCORE, Parsonnet score and Ontario Province Risk score), widely used by the cardiac surgical fraternity, do not accurately predict in-hospital mortality in our coronary surgery patients. Other authors have recently raised the awareness to this fact and have appealed to the development of new models [338-340].

- We have developed an in-hospital mortality risk stratification model which has performed adequately in terms of discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk. Consequently, the risk model developed can be used as an instrument to provide accurate information about the risk of in-hospital mortality in our patient population.

- On the basis of this model, the expected mortality increased significantly during the study decade. These results match the findings produced by other researchers who, in general, recorded a steady rise in expected mortality risk in coronary surgery patients. Notwithstanding the risk increase, observed mortality, as well as observed/expected mortality ratio, dropped during this period, which also matches other authors' findings.

## **MORBIDITY**

Besides mortality, it is now clearly recognised the importance to analyse other non-fatal postoperative complications, in order to assess the quality of patient care. Consequently, we analysed major postoperative complications, usually mentioned as important causes of morbidity second to cardiac surgery in general and myocardial revascularisation in particular. As for mortality, risk prediction models for postoperative morbidity also play an important role in current surgical cardiac practice, and the same concepts defined above are applied.

### **Neurological complications**

Neurological complications are usually classified into 3 groups: cerebrovascular accident, delirium or encephalopathy, and cognitive dysfunction. The present study focused on the first two, since they occur at an early stage. The purpose of the study was: 1) to analyse the incidence of cerebrovascular accident and delirium; 2) to identify risk factors and develop and validate a preoperative risk stratification model for cerebrovascular accident; 3) to identify risk factors and develop and validate a preoperative risk stratification model for delirium; 4) to analyse variations in observed, expected and risk-adjusted – incidence of these complications during the study period, on the basis of the risk stratification model developed; 5) to analyse the effect of such complications on hospital mortality and length of hospital stay. These were our main findings:

- The incidence of cerebrovascular accident was 2.5% and that of delirium was 3.2%. These results are comparable to those normally mentioned in other studies performed in patients who have undergone isolated CABG surgery with extracorporeal circulation.

- In the patient group which experienced a cerebrovascular accident, the hospital mortality was 27 times higher and the length of hospital stay increased almost three-fold, by comparison with the group that had not sustained this complication. On the other hand, cerebrovascular accident accounted for 43.2% of all hospital deaths and was the primary cause of death in 18.2% of cases.

- We have developed a risk prediction model for cerebrovascular accident which has performed adequately in terms of discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk. Consequently, the risk model developed may be used on our population for predicting the risk of cerebrovascular accident.

- We identified cross-clamping and the number of periods of aorta cross-clamping as independent risk factors for cerebrovascular accident, and this risk increases 1.3 times for each period of clamping of the aorta. This finding adds evidence to the superiority of the fibrillation technique over intermittent cross-clamping of the aorta, among non-cardioplegic methods, in terms of neurological protection.

- We have developed a risk prediction model for delirium which has performed adequately in terms of discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk.

- We observed a significant decline in the incidence of cerebrovascular accident between 1992 and 2001.

- We reported a drop in the observed/expected cerebrovascular accident ratio throughout the study period, which was below 1 in the last 3 years.

- Although in-hospital mortality did not rise significantly, the average length of hospital stay of the group of patients with delirium was significantly higher when compared with the group without delirium. These results alone show the negative effect of these complications, frequently ignored, on early results and they are in accordance to the results published in other studies.

Since it potentially reduces the probability of embolism related with manipulation of the ascending aorta, coronary surgery with ventricular fibrillation without aorta cross-clamping can reduce the incidence of cerebrovascular accident. Because of our early awareness of this fact, we have significantly reduced the number of periods of aortic cross-clamping per patient during the 10-year study interval, and consistently avoided it in more than 90% of the patients in the last years of this series. This was, probably, one of the reasons why both observed and observed/expected cerebrovascular accident ratio declined during the interval study years.

### **Renal failure**

Acute post-operative renal failure (PRF) in patients who underwent coronary surgery is associated with a significant increase in mortality, morbidity and length of hospital stay. Although these results are more relevant in patients requiring dialysis, they are also applicable to cases with lower degrees of renal dysfunction. The strategies for reducing PRF incidence include identifying risk factors and using risk stratification models, which are particularly relevant considering the reduced effect of multiple treatment plans for prevention and/or treatment of this complication [258-260].

---

Several studies have published PRF prediction models; these models resulted mostly from the analysis of heterogeneous populations [257,261-263], and only a few have focused specifically on patients who have undergone isolated coronary surgery [119,254]. However, all of these studies identified preoperative renal dysfunction as the principal risk factor of PRF. Furthermore, patients with preoperative renal dysfunction are a group with increased risk of mortality and other significant morbid events [119], both in patients undergoing dialysis [264-267] and in those with mild or moderate renal dysfunction [254,268-271].

Assessment of the renal function, therefore, plays an important part in the preoperative study of the patients. In this context, the use of serum creatinine level alone was recently questioned in favour of other more sensitive methods of estimating the glomerular filtration rate (GFR) [272]. However, studies comparing different methods of renal function evaluation in terms of their efficacy in predicting PRF risk provide somewhat conflicting results [255,257,263,272,273].

The purpose of the study was: 1) to characterise pre-operative renal function and peri-operative changes, using serum creatinine, creatinine clearance (CrCL) and the estimated glomerular filtration rate (GFR<sub>e</sub>) as evaluation methods; 2) to compare these three methods of pre-operative assessment of renal function (serum creatinine, CrCL and GFR<sub>e</sub>) in terms of prediction of post-operative renal failure risk; 3) to analyse the incidence of post-operative renal failure and the effect produced by this complication on in-hospital mortality and length of hospital stay; 4) to develop and validate a risk stratification model for post-operative renal failure. These were our findings:

- Assessment of pre-operative renal function by CrCL and GFR<sub>e</sub> indicated that most patients, either of total population or in the group presenting normal serum creatinine levels, showed some degree of pre-operative renal dysfunction. As in other studies, these results establish that the use of serum creatinine as a method of assessing renal function underestimates mild and moderate levels of renal dysfunction, including some cases where serum creatinine level is normal.

- The study demonstrates that all methods of renal function evaluation are adequate predictors of PRF risk, although GFR<sub>e</sub> has a higher value in the area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve. Nonetheless, no significant differences in the comparative analysis between areas were observed. In this context, all of the pre-operative evaluation methods are equally efficient in predicting the PRF risk.

- The incidence of PRF was 5.6%. Mortality in the PRF patient group was 9.4%, which is significantly higher than mortality in the group without this complication (0.1%). Furthermore, mortality in PRF patients requiring dialysis was six times higher than that of the patient cohort not requiring dialysis.

- The length of hospital stay in the PRF patient group was significantly longer, compared to the patient cohort that had not sustained this complication.

- We have developed a risk prediction model for post-operative renal insufficiency which has performed adequately in terms of discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk. Consequently, the risk model developed may be used on our population for predicting the risk of PRF.

### **Sternal complications**

Sternal complications, including aseptic dehiscence and/or infection (mediastinitis), are generally reported to occur at a rate of 0.4% to 5% after coronary surgery [202]. These complications are associated with a significant rise in mortality and morbidity, which can be as high as 50% in mediastinitis [202-205]. Concurrently, such complications entail longer hospital stays and higher costs, and frequently have a deleterious impact on the quality of life in the long-term. The etiology of these complications is multifactorial, depending on factors related to the patient, the procedure and the post-operative period.

The purpose of the study was: 1) to analyse the incidence of sternal complications; 2) to identify risk factors and develop and validate a risk stratification model for mediastinitis; 3) to assess the impact of these complications on peri-operative mortality and length of hospital stay. These were our findings:

- The incidence of sternal complications was 2.0%. The incidence of mediastinitis was 1.2%, a value that is in accordance with those usually reported. On the other hand, not in agreement with the findings in most series, the incidence of aseptic sternal dehiscence was 0.8%.

- Global in-hospital mortality in patients with sternal complications was not significantly different to that in the patient cohort without this complication. In-hospital mortality in the mediastinitis patient cohort, on the other hand, was around 4-fold higher than that of patients without infection (3.6% vs. 0.9%;  $p=0.10$ ), which, albeit not statistically significant, is clinically relevant. However, our in-hospital mortality is amongst the lowest usually reported. By contrast, the sternal aseptic dehiscence

patient cohort did not show mortality. These cases normally have a good prognosis, with a small peri-operative mortality risk.

- There was a significant increase in the average length of hospital stay of patients who developed sternal complications.

- We have developed a risk stratification model for mediastinitis which has performed adequately in terms of discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk.

### **Respiratory failure, cardiovascular failure and composite morbidity outcome**

Besides the above-mentioned complications, we have developed a risk stratification model for each of the following complications: respiratory failure, cardiovascular failure and composite morbidity outcome. The models developed have performed adequately in terms of discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk. Consequently, the risk models developed may be used on our population for predicting the risk of these complications.

### **Prolonged length of stay**

As with mortality and morbidity, several authors have also focused on extended hospital stay in their research, and have seen a positive correlation between extended hospital and/or ICU stays and the rate of complications [62,203,204,276,277,279,280]. The patients who stay in hospital for extended periods of time display, on the one hand, unfavourable results and, on the other hand, high and disproportionate resource consumption.

Several studies have shown that the length of hospital (or in the ICU) stay could be accurately predicted by risk models originally designed for the prediction of mortality [277,280-282]. Other authors, however, have reported a poor performance of such models and have developed original models for predicting the risk of prolonged length of stay [278,283-291]. Identifying risk factors and developing risk prediction models for extended hospital stay provide special support, both in terms of the choice of therapy (cost/benefit) and management and administration.

The purpose of the study was: 1) to analyse the incidence of extended hospital stay and its variation during the 10-year study period; 2) to analyse the relation between post-operative complications and prolonged length of stay; and 3) to identify risk factors

and develop and validate a risk stratification model for this complication. These were our global findings:

- In this study, 8.7% of the patients had prolonged length of stay ( $\geq 10$  days), a lower incidence than that reported in other studies using a similar definition [213,286,295]. Furthermore, during the study period this complication decreased significantly.

- We observed that 31.8% of patients who had prolonged length of stay died, over one half (54.3%) had at least one major post-operative complication, and 81.7% sustained at least one major or minor complication. This variable is, therefore, an aggregating composite indicator of post-operative complications, which accrues complementary information to that collected from the analysis of other variables (mortality, cerebrovascular accident, sternal complications, renal dysfunction, etc.). Albeit non-specific, it is an objective variable easy to measure.

- We have developed a risk stratification model for prolonged length of stay, which has performed adequately in terms of discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk.

## **BIBLIOGRAFIA**



**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Health Data 2006: Statistics and indicators for 30 countries. Organisation for Economic Co-operation and Development, Version 06/26/2006. <http://oecd.org/health/healthdata>.
- 2 Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1984;311:1333–9.
- 3 European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173–80.
- 4 CASS principal investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight year follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation* 1985;72:102–9.
- 5 Carrel A: On the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. *Ann Surg* 1910; 52:83.
- 6 Jonnesco T. Angine de poitrine guerie par la resection du sympathique cervicothoracique. *Bull Acad Med Paris* 1920;84:93–102.
- 7 Beck CS, Tichy VI, Moritz AR. Production of a collateral circulation to the heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1935;32:759-61.
- 8 Beck CS. Development of new blood supply to heart by operation. *Ann Surg* 1935;102:801–13.
- 9 Beck CS, Leighninger DS. Operations for coronary artery disease. *JAMA* 1954;156:1226–33.
- 10 Vineberg AM. Development of anastomosis between coronary vessels and transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J* 1946;55:117–9.
- 11 Vineberg AM. Medical news section. *JAMA* 1975; 234:693.
- 12 Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. New York: Consultants Bureau, 1962.
- 13 Bailey CP, May A, Lemmon WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *J Am Med Assoc* 1957;164:641-6.
- 14 Longmire WP Jr, Cannon JA, Kattus AA. Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris. *N Engl J Med* 1958; 259:993-9.
- 15 Shumaker HB Jr. *The Evolution of Cardiac Surgery*. Indianapolis, Indiana University Press, 1992; pag. 141.
- 16 Gibbon JH Jr . Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-85.
- 17 Dubost C, Blondeau P, Piwnica A, Weiss M, Lenfant C, Passelecq J, Guery J. Syphilitic coronary obstruction. Correction under artificial heart-lung and profound hypothermia. *Surgery* 1960;48:540–7.
- 18 Sones FM. Acquired heart disease: symposium on present and future cineangiography. *Am J Cardiol* 1959;3:710.
- 19 Senning A. Strip grafting in coronary arteries: report of case. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:542–9.
- 20 Sabiston DC Jr. The William F. Rienhoff, Jr. lecture. The coronary circulation. *Johns Hopkins Med J* 1974;134:314-29.
- 21 Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein grafts: seven-year follow-up. *JAMA* 1973;223:792-4.

- 22 Kolessov VI. Mammary artery–coronary artery anastomosis as a method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535-44.
  - 23 Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334–9.
  - 24 Favaloro RG, Effler DB, Groves LK. Severe segmental obstruction of the left main coronary artery and its divisions. Surgical treatment by the saphenous vein graft technic. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;60:469-82.
  - 25 Johnson WD, Flemma RJ, Lepley D Jr, Ellison EH. Extended treatment of severe coronary artery disease: A total surgical approach. *Ann Surg* 1969;171:460-70.
  - 26 Green GE, Stertzner SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968;5:443-6.
  - 27 Loop FD, Spampinato N, Cheanvechai C, Effler DB. The free internal mammary artery bypass graft. Use of IMA in the aorta-to-coronary position. *Ann Thorac Surg* 1973;15:50-5.
  - 28 Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111-21.
  - 29 Acar C, Jebara VA, Portoghese M, Beyssen B, Pagny JY, Grare P, Chachques JC, Fabiani JN, Deloche A, Guermontprez JL. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:652-9.
  - 30 Pym J, Brown PM, Charrette EJ, Parker JO, West RO. Gastroepiploic-coronary anastomosis. A viable alternative bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:256-9.
  - 31 Puig LB, Ciongolli W, Cividanes GV, Dontos A, Kopel L, Bittencourt D, Assis RV, Jatene AD. Inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 ;99:251-5.
  - 32 Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, Zhao SZ, Ross S. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart* 2003;89:767-72.
  - 33 Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. K.U. Leuven Coronary Surgery Program. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12: 1-19.
  - 34 Sergeant P, Blackstone E, Meyns BP. Does arterial revascularization decrease the risk of infarction after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 1998;66:1-11.
  - 35 Sergeant P, Blackstone E, Meyns B, Stockman B, Jashari R. First cardiological or cardiosurgical re-intervention for ischemic heart disease after primary coronary artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:480-7.
  - 36 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Woods EL, Stewart RW, Golding LA, Goormastic M, Taylor PC. Reoperation for coronary atherosclerosis. Changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;212:378-84.
  - 37 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC. Influence of the internal mammary artery on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
  - 38 Stevens LM, Carrier M, Perrault LP, Hébert Y, Cartier R, Bouchard D, Fortier A, El-Hamamsy I, Pellerin M. Single versus bilateral internal thoracic artery grafts with concomitant saphenous vein grafts for multivessel coronary artery bypass grafting: effects on mortality and event-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1408-15.
  - 39 Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:855-72.
  - 40 Stevens LM, Carrier M, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Bouchard D, Fortier A, El-Hamamsy I, Pellerin M. Single versus bilateral internal thoracic artery grafts with
-

- concomitant saphenous vein grafts for multivessel coronary artery bypass grafting: effects on mortality and event-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1408-15.
- 41 Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:781-6.
- 42 Sergeant P, Blackstone E, Meyns B, Stockman B, Jashari R. First cardiologic or cardiosurgical re-intervention for ischemic heart disease after primary coronary artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:480-7.
- 43 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Woods EL, Stewart RW, Golding LA, Goormastic M, Taylor PC. Reoperation for coronary atherosclerosis. Changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;212:378-84.
- 44 Hossack KF, Bruce RA, Ivey TD, Kusumi F. Changes in cardiac functional capacity after coronary bypass surgery in relation to adequacy of revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1984;87:901-7.
- 45 Permanyer Miralda C, Brotons Cuixart C, Ribera Solé A, Alonso Caballero J, Cascant Castelló P, Moral Peláez I. Resultados después de cirugía coronaria: determinantes de calidad de vida relacionada con la salud preoperatoria. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:607-16.
- 46 Nightingale F: *Notes on Hospitals*, 3d ed. London, Longman, Green, Longman, Roberts, and Green, 1863.
- 47 Codman EA: *A Study in Hospital Efficiency as Demonstrated by the Case Report of the First Five Years of a Private Hospital*. Boston, Thomas Todd Company, 1917.
- 48 Brinkley J. U.S. releasing list of hospitals with abnormal mortality rates. *New York Times* March 12, 1986: 1.
- 49 Kouchoukos NT, Ebert PA, Grover FL, Lindesmith GG. Report of the Ad Hoc Committee on Risk Factors for Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg* 1988;45:348-9.
- 50 Hannan EL, Kumar D, Racz M, Siu AL, Chassin MR. New York State's Cardiac Surgery Reporting System: four years later. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1852-7.
- 51 Hannan EL, Kilburn H Jr, Racz M, Shields E, Chassin MR. Improving the outcomes of coronary artery bypass surgery in New York State. *JAMA* 1994; 271: 761-6.
- 52 Green J, Wintfeld N. Report cards on cardiac surgeons: assessing New York State's approach. *N Engl J Med* 1995; 332: 1229-32.
- 53 Omoigui N, Annan K, Brown K. Potential explanation for decreased CABG related mortality in New York State: out-migration to Ohio (abstract). *Circulation* 1994;90:93.
- 54 Oberman L: Valuable input? Risk-adjusted data credited for better outcomes. *American Medical News* December 28, 1992.
- 55 Clark RE. The development of The Society of Thoracic Surgeons voluntary national database system genesis, issues, growth, and status. *Best Pract Benchmarking Healthc* 1996;1:62-9.
- 56 Edwards FH. Evolution of The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database. *J Invasive Cardiol* 1998;10:485-8.
- 57 Ferguson TB Jr, Dziuban SW Jr, Edwards FH, Eiken MC, Shroyer AL, Pairolero PC, Anderson RP, Grover FL. The STS National Database current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2000;69:680-91.
- 58 Hammermeister KE, Johnson R, Marshall G, Grover FL. Continuous assessment and improvement in quality of care. A model from the Department of Veterans Affairs cardiac surgery *Ann Surg* 1994;219:281-90.
- 59 O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, Nowicki ER, Tryzelaar JF, Hernandez F, Adrian L. A regional prospective study of in-hospital mortality
-

- associated with coronary artery bypass grafting. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *JAMA* 1991;266:803-9.
- 60 Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79:3-12.
- 61 Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation* 1995;91:677-84.
- 62 National Adult Cardiac Surgical Database Report 2000-2001. B Keogh, R Kinsman. Dendrite Clinical Systems Ltd & The Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland.
- 63 Grover FL, Hammermeister KE, Shroyer AL. Quality initiatives and the power of the database: what they are and how they run. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1514-21.
- 64 Bernstein AD, Parsonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision making in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:823-8.
- 65 Hannan EL, Kilburn H, Jr., O'Donnell JF, Lukacik G, Shields EP. Adult open heart surgery in New York State. An analysis of risk factors and hospital mortality rates. *JAMA* 1990;264:2768-74.
- 66 Chassin MR. Improving quality of care with practice guidelines. *Front Health Serv Manage.* 1993;10:40-4.
- 67 Hartz RS, Rao AV, Plomondon ME, Grover FL, Shroyer AL. Effects of race, with or without gender, on operative mortality after coronary artery bypass grafting: a study using The Society of Thoracic Surgeons national database. *Ann Thorac Surg* 2001;71:512-20.
- 68 Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW, Hartz RS. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1998;66:125-31.
- 69 Prabhakar G, Haan CK, Peterson ED, Coombs LP, Cruzzavala JL, Murray GF. The risks of moderate and extreme obesity for coronary artery bypass grafting outcomes: a study from The Society of Thoracic Surgeons' database. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1125-31.
- 70 Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Impact of internal mammary artery conduits on operative mortality in coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1994;57:27-32.
- 71 Ferguson Jr TB, Peterson ED, Coombs LP, Eiken MC, Carey ML, Grover FL, DeLong ER; Society of Thoracic Surgeons and the National Cardiac Database. Use of continuous quality improvement to increase use of process measures in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:49-56.
- 72 Ferguson Jr TB, Coombs LP, Peterson ED. Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA* 2002;287:2221-7.
- 73 Cleveland Jr JC, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1282-8.
- 74 Crawford Jr FA, Anderson RP, Clark RE, Grover FL, Kouchoukos NT, Waldhausen JA, Wilcox BR. Volume requirements for cardiac surgery credentialing: a critical examination. The Ad Hoc Committee on Cardiac Surgery Credentialing of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1996;61:12-6.
- 75 Clark RE. Outcome as a function of annual coronary artery bypass graft volume. The Ad Hoc Committee on Cardiac Surgery Credentialing of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1996;61:21-6.
- 76 Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Haan CK, Ferguson TB. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA* 2004;291:195-201.
- 77 Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for
-

- coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:340-437.
- 78 Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, Delong ER, O'Connor GT, Luepker RV, Parsonnet V, Pryor DB. Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1478-87.
- 79 Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A. Operative outcome and hospital cost. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:593-602.
- 80 Riordan CJ, Engoren M, Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, Durham SJ, Habib RH. Resource utilization in coronary artery bypass operation: does surgical risk predict cost? *Ann Thorac Surg* 2000;69:1092-7.
- 81 Pintor PP, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Marras R, Diena M. Can EuroSCORE predict direct costs of cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:595-8.
- 82 Sokolovic E, Schmidlin D, Schmid ER, Turina M, Ruef C, Schwenkglens M, Szucs TD. Determinants of costs and resource utilization associated with open heart surgery. *Eur Heart J* 2002;23:574-8.
- 83 Daley J. Criteria by which to evaluate risk risk-adjusted outcomes programs in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1827-35.
- 84 Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Practical considerations in the management of large multiinstitutional databases. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1841-4.
- 85 Iezzoni LI. The risks of risk adjustment. *JAMA* 1997;278:1600-7.
- 86 Hannan EL, Racz MJ, Jollis JG, Peterson ED. Using Medicare claims data to assess provider quality for CABG surgery: does it work well enough? *Health Serv Res* 1997;31:659-78.
- 87 Lee T, *Evaluating the Quality of Cardiovascular Care: A Primer*. American College of Cardiology, 1995.
- 88 Altman DG. Categorising continuous variables. *Br J Cancer* 1991;64:975.
- 89 Krumholz HM. Mathematical models and the assessment of performance in cardiology. *Circulation* 1999;99:2067-9.
- 90 Spiegelhalter DJ. Probabilistic prediction in patient management and clinical trials. *Stat Med* 1986;5:421-33.
- 91 Tu JV, Sykora K, Naylor CD. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1317-23.
- 92 Harrell FE Jr, *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. New York, Springer-Verlag, 2001.
- 93 Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-87.
- 94 Hosmer DW, Lemeshow S, *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989.
- 95 Hosmer DW, Lemeshow S, «Assessing the fit of the model», in *Applied logistic regression*. New York: John Wiley and Sons, 2000, p.143-203.
- 96 Efron B., Tibshirani R. Bootstrap methods of standard errors, confidence intervals, and other methods of statistical accuracy. *Stat Sci* 1986;1:54-77.
-

- 
- 97 Edwards FH, Grover FL, Shroyer AL, Schwartz M, Bero J. The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database current risk assessment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:903-8.
  - 98 Shroyer AL, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH. The 1996 coronary artery bypass risk model. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1205-8.
  - 99 Grover FL, Shroyer AL, Hammermeister KE. Calculating risk and outcome. The Veterans Affairs database. *Ann Thorac Surg* 1996;62:6-11.
  - 100 O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, Nowicki ER, Levy DG, Tryzelaar JF, Hernandez F Jr. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1992;85:2110-8.
  - 101 Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
  - 102 Naftel DC. Do different investigators sometimes produce different multivariable equations from the same data? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1528-9.
  - 103 Breiman L. Statistical modelling: the two cultures. *Statistical Science* 2001;16:199-231.
  - 104 Steen PM. Approaches to predictive modeling. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1836-40.
  - 105 Orr RK. Use of a probabilistic neural network to estimate the risk of mortality after cardiac surgery. *Med Decis Making* 1997;17:178-85.
  - 106 Lippmann RP, Shahian DM. Coronary artery bypass risk prediction using neural networks *Ann Thorac Surg* 1997;63:1635-43.
  - 107 Efron B, Tibshirani RJ, *An introduction to the bootstrap*. New York: Chapman & Hall, 1993.
  - 108 Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE Jr, Habbema JD. Prognostic modeling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med* 2000;19:1059-79.
  - 109 Steyerberg EW, Ivanov J, Tu JV, Naylor CD, Krumholz HM. Ranking of surgical performance. *Circulation* 2000;102:61-2.
  - 110 Omar RZ, Ambler G, Royston P, Eliahoo J, Taylor KM. Cardiac surgery risk modelling for mortality: a review of current practice and suggestions for improvement. *Ann Thorac Surg* 2004;77:2232-7.
  - 111 Grunkemeier GL, Jin R. Receiver operating characteristic curve analysis of clinical risk models. *Ann Thorac Surg* 2001;72:323-6.
  - 112 Green J, Wintfeld N. Report cards on cardiac surgeons assessing New York State's approach. *N Engl J Med* 1995;332:1229-33.
  - 113 Hanley JA, McNeil BJ. The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
  - 114 Lipowski ZJ, *Delirium: acute confusional states*. Oxford: Oxford University Press, 1990.
  - 115 Garner JS, Jarvis WR, Emori TC, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
  - 116 Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G, for the National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
  - 117 National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-246.
  - 118 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
-

- 119 Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson Jr. TB, Grover FL, Edwards FH. Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1856-64.
  - 120 Gardner SC, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Cleveland JC Jr, Schooley LM, Gao D, Grover FL, McDonald GO, Shroyer AL. Comparison of short-term mortality risk factors for valve replacement versus coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:549-56.
  - 121 Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW, Culler SD, Becker ER. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures. *Ann Thorac Surg* 2004;77:761-6.
  - 122 Ghali WA, Quan H, Brant R. Coronary artery bypass grafting in Canada: national and provincial mortality trends, 1992-1995. *CMAJ* 1998 ;159:25-31.
  - 123 Ivanov J, Tu JV, Naylor CD. Ready-made, recalibrated, or remodeled? Issues in the use of risk indexes for assessing mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;99:2098-104.
  - 124 Abramov D, Tamariz MG, Fremes SE, Guru V, Borger MA, Christakis GT, Bhatnagar G, Sever JY, Goldman BS. Trends in coronary artery bypass surgery results: a recent, 9-year study. *Ann Thorac Surg* 2000;70:84-90.
  - 125 Holman WL, Peterson ED, Athanasuleas CL, Allman RM, Sansom M, Kiefe C, Sherrill RG. Alabama coronary artery bypass grafting Cooperative Project: baseline data. Alabama CABG Cooperative Project Study Group. *Ann Thorac Surg* 1999 Nov;68:1592-8.
  - 126 Davierwala PM, Maganti M, Yau TM. Decreasing significance of left ventricular dysfunction and reoperative surgery in predicting coronary artery bypass grafting-associated mortality: a twelve-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1335-44.
  - 127 Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Society of Thoracic Surgeons Ann Thorac Surg* 2002;73:480-9.
  - 128 Carey JS, Danielsen B, Gold JP, Rossiter SJ. Procedure rates and outcomes of coronary revascularization procedures in California and New York. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1276-82.
  - 129 Gardner SC, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Mackenzie T, Gao D, Perlin JB, McDonald G, Shroyer AL. Risk factors for intermediate-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2033-7.
  - 130 Sergeant PT, Blackstone EH, Lesaffre E, Flameng W, Kirklin JW (unpublished study, 1990). Cited in: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG, eds. *Cardiac surgery*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993;1:315.
  - 131 O'Connor GT, Birkmeyer JD, Dacey LJ, Quinton HB, Marrin CA, Birkmeyer NJ, Morton JR, Leavitt BJ, Maloney CT, Hernandez F, Clough RA, Nugent WC, Olmstead EM, Charlesworth DC, Plume SK. Results of a regional study of modes of death associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1323-28.
  - 132 Bridgewater B, Neve H, Moat N, Hooper T, Jones M. Predicting operative risk for coronary artery surgery in the United Kingdom: a comparison of various risk prediction algorithms. *Heart*. 1998;79:350-5.
  - 133 Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1999;115:1598-603.
  - 134 Tu JV, Sykora K, Naylor D. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough?. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1317-23.
  - 135 Sadeghi N, Sadeghi S, Mood ZA, Karimi A. Determinants of operative mortality following primary coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:187-92.
-

- 136 Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, Jacobs AK, Weinberg J, Cupples AL, Lazar HL, Shemin R.J. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1097-103.
  - 137 Yau TM, Fedak PW, Weisel RD, Teng C, Ivanov J. Predictors of operative risk for coronary bypass operations in patients with left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:1006-13.
  - 138 Ghali WA, Ash AS, Hall RE, Moskowitz MA. Statewide quality improvement initiatives and mortality after cardiac surgery. *JAMA* 1997;277:379-82.
  - 139 Weintraub WS, Wenger NK, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. Differences between men and women. *Circulation* 1993;88:79-86.
  - 140 Grover FL, Johnson RR, Marshall G, Hammermeister KE. Factors predictive of operative mortality among coronary artery bypass subsets. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1296-306.
  - 141 Iyer VS, Russell WJ, Leppard P, Craddock D. Mortality and myocardial infarction after coronary artery surgery. A review of 12,003 patients. *Med J Aust* 1993;159:166-70.
  - 142 Mozes B, Olmer L, Galai N, Simchen E. A national study of postoperative mortality associated with coronary artery bypass grafting in Israel. IS CAB Consortium. Israel Coronary Artery Bypass Study. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1254-62.
  - 143 O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, Nowicki ER, Levy DG, Tryzelaar JF, Hernandez F Jr. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1992;85:2110-8.
  - 144 Christenson JT, Simonet F, Schmuziger M. The impact of a short interval (< or = 1 year) between primary and reoperative coronary artery bypass grafting procedures *Cardiovasc Surg* 1996;4:801-7.
  - 145 He GW, Acuff TE, Ryan WH, He YH, Mack MJ. Determinants of operative mortality in reoperative coronary artery bypass grafting *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:971-8.
  - 146 Yau TM, Borger MA, Weisel RD, Ivanov J. The changing pattern of reoperative coronary surgery trends in 1230 consecutive reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:156-63.
  - 147 Noyez L, Van Eck FM. Long-term cardiac survival after reoperative coronary artery bypass grafting *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:59-64.
  - 148 Van Eck FM, Noyez L, Verheugt FW, Brouwer RM. Preoperative prediction of early mortality in redo coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:1031-36.
  - 149 Shimada Y, Dixit A, Fermanis G, Horton D. Reoperation for recurrent coronary artery disease results of 200 consecutive cases. *Aust NZ J Surg* 1998;68:729-34.
  - 150 Shapira I, Isakov A, Heller I, Topilsky M, Pines A. Long-term follow-up after coronary artery bypass grafting reoperation *Chest* 1999;115:1593-7.
  - 151 Sabik JF, Blackstone EH, Houghtaling PL, Walts PA, Lytle BW. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2005;80:1719-27.
  - 152 Vaccarino V, Abramson J, Veledar E, Weintraub W. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation* 2002;105:1176-81.
  - 153 Woods S, Noble G, Smith J, Hasselfeld K. The influence of gender in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an eight-year prospective hospitalized cohort study. *J Am Coll Surg* 2003;196:428-34.
  - 154 Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, Hjalmarson A, Karlsson T, Herlitz J. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1996;17:1426-31.
-

- 155 Risum O, Abdelnoor M, Nitter-Hauge S, Levorstad K, Svennevig J. Coronary artery bypass surgery in women and in men; early and long-term results. A study of the Norwegian population adjusted by age and sex. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:539–46.
  - 156 Christakis G, Weisel R, Buth K, Fremes S, Rao V, Panagiotopoulos K, Ivanov J, Goldman BS, David TE. Is body size the cause for poor outcomes of coronary artery bypass operations in women? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1344–58.
  - 157 O'Connor G, Morton J, Diehl M, Olmstead E, Coffin L, Levy D, Maloney CT, Plume SK, Nugent W, Malenka DJ. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1993;88:2104–10.
  - 158 Weintraub W, Wenger N, Jones E, Craver J, Guyton R. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. Differences between men and women. *Circulation* 1993;88:79–86.
  - 159 Koch C, Higgins T, Capdeville M, Maryland P, Starr N. The risk of coronary artery surgery in women: a matched comparison using preoperative severity of illness scoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:839–43.
  - 160 Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Higgins RS, Isom OW, Smith CR, Jones RH. Risk stratification of in-hospital mortality for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:661-8.
  - 161 Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, Arca M, Fusco D, Rosato S, Greco D; Research Group of the Italian CABG Outcome Study. The Italian CABG Outcome Study: short-term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:56-62.
  - 162 Estafanous FG, Loop FD, Higgins TL, Tekyi-Mensah S, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd, Roberts-Brown M, Starr NJ. Increased risk and decreased mortality of coronary artery bypass grafting between 1986 and 1994. *Ann Thorac Surg* 1998;65:383-9.
  - 163 O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Morton JR, Maloney CT, Nugent WC, Hernandez F, Jr, Clough R, Leavitt BJ, Coffin LH, Marrin CA, Wennberg D, Birkmeyer JD, Charlesworth DC, Malenka DJ, Quinton HB, Kasper JF. A regional intervention to improve the hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *J Am Med Assoc* 1996;275:841-6.
  - 164 Plume SK, O'Connor GT, Olmstead EM. As originally published in 1994: Changes in patients undergoing coronary artery bypass grafting: 1987–1990. Updated in 2000. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 314–5.
  - 165 Parsonnet V, Bernstein AD, Gera M. Clinical usefulness of risk-stratified outcome analysis in cardiac surgery in New Jersey. *Ann Thorac Surg* 1996;61:8-11.
  - 166 Cleveland Clinic Heart Center. Surgical Outcomes 2005. <http://www.clevelandclinic.org/heartcenter/pub/about/default.asp>.
  - 167 From 'CABG Surgery in New Jersey 1996–1997', Table 3. <http://www.state.nj.us/health/hcsa/cabgs98/cabgs98t.htm>.
  - 168 Christakis GT, Ivanov J, Weisel RD, Birnbaum PL, David TE, Salerno TA. The changing pattern of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1989;80:151-61.
  - 169 Tu JV, Wu K. The improving outcomes of coronary artery bypass graft surgery in Ontario 1981–1995. *Can Med Assoc J* 1998;159:221-7.
  - 170 O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, Nowicki ER, Tryzelaar JF, Hernandez F, Adrian L. A regional prospective study of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass grafting. *JAMA* 1991;266:803-9.
  - 171 Ferguson TB Jr, Coombs LP, Peterson ED. Internal thoracic artery grafting in the elderly patient undergoing CABG: room for process improvement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:869-80.
-

- 172 Holman WL, Allman RM, Sansom M, Kiefe CI, Peterson ED, Anstrom KJ, Sankey SS, Hubbard SG, Sherrill RG; Alabama CABG Study Group. Alabama Coronary Artery Bypass Grafting Project: results of a statewide quality improvement initiative. *JAMA* 2001;285:3003-10.
  - 173 Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, Bafi AS, Corso PJ. Stroke after coronary artery bypass. *Stroke* 2001;32:1508-17.
  - 174 Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C, Ozanne G, Mangano D, Herskowitz A, Katseva V, Sears R. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1857-64.
  - 175 Mickleborough LL, Walker PM, Takagi Y, Ohashi M, Ivanov J, Tamariz M. Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1250-59.
  - 176 Borger M, Ivanov J, Weisel RD, Rao V, Peniston CM. Stroke during coronary bypass surgery: principal role of cerebral macroemboli. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:627-32
  - 177 Puskas JD, Winston AD, Wrigth CE, Gott JP, Brown WM, Craver JM, Jones EL, Guyton RA, Weintraub WS. Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1053-56.
  - 178 Almassi GH, Sommers T, Moritz TE, Shroyer AL, London MJ, Henderson WG, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Stroke in cardiac surgical patients: determinants and outcome. *Ann Thorac Surg* 1999;68:391-7.
  - 179 John R, Choudhri AF, Weinberg AD, Ting W, Rose EA, Smith CR, Oz MC. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69: 30-5.
  - 180 McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM, Mellits ED, Brookmeyer R, Quaskey SA, Baumgartner WA, Cameron DE, Stuart RS, Gardner TJ. Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg* 1997;63:516-21.
  - 181 Newman MF, Wolkman R, Kanchuger M, Marschall K, Mora-Mangano C, Roach G, Smith LR, Aggarwal A, Nussmeier N, Herskowitz A, Mangano DT. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Circulation* 1996;94:74-80.
  - 182 D'Ancona G, Saez de Ibarra JI, Baillet R, Mathieu P, Doyle D, Metras J, Desaulniers D, Dagenais F. Determinants of stroke after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:552-6.
  - 183 Likosky DS, Leavitt BJ, Marrin CA, Malenka DJ, Reeves AG, Weintraub RM, Caplan LR, Baribeau YR, Charlesworth DC, Ross CS, Braxton JH, Hernandez F Jr, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:428-34.
  - 184 McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Bechamps M, Selnes OA, Baumgartner WA, Royall RM. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. *Arch Neurol* 2002;59:1422-8.
  - 185 Janssen DP, Noyez L, van Druuten JA, Skotnicki SH, Lacquet LK. Predictors of neurological morbidity after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:166-72.
  - 186 Ascione R, Reeves BC, Chamberlain MH, Ghosh AK, Lim KH, Angelini GD. Predictors of stroke in the modern era of coronary artery bypass grafting: a case control study. *Ann Thorac Surg* 2002;74:474-80.
  - 187 Mast RC van der, Broek WW van der, Fekkes D, Peplinkhuizen L, Habbema JD. Incidence of and preoperative predictors for delirium after cardiac surgery. *J Psychosom Res* 1999;46:479-83.
-

- 188 Boivie P, Edstrom C, Engstrom KG. Side differences in cerebrovascular accidents after cardiac surgery: a statistical analysis of neurologic symptoms and possible implications for anatomic mechanisms of aortic particle embolization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:591-8.
  - 189 Charlesworth DC, Likosky DS, Marrin CA, Maloney CT, Quinton HB, Morton JR, Leavitt BJ, Clough RA, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:436-43.
  - 190 Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:7-9.
  - 191 Baker RA, Hallsworth LJ, Knight JL. Stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1746-50.
  - 192 Hogue CW, Jr, Murphy SF, Schechtman KB. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery *Circulation* 1999;100:642-7.
  - 193 Hogue CW Jr, Barzilai B, Pieper KS, Coombs LP, DeLong ER, Kouchoukos NT, Davila-Roman VG. Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: society of thoracic surgery national database report. *Circulation* 2001;103:2133-7.
  - 194 Stamou SC, Hill PC, Dangas G., Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, Bafi AS, Corso PJ. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke* 2001;32:1508-13.
  - 195 D'Agostino RS, Svensson LG, Neumann DJ, Balkhy HH, Williamson WA, Shahian DM. Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery surgery patients. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1714-23.
  - 196 Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, Klein J, Schuger C, Medina A, Tzivoni D, Stern S. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:790-800.
  - 197 Barbut D, Hinton RB, Sztatowski TP, Hartman GS, Bruefach M, Williams-Russo P, Charlson ME, Gold JP. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994;25:2398-402.
  - 198 Calafiore AM, Mauro MD, Teodore G, Giammarco GD, Cirmeni S, Contini M, Iacò AL, Pano M. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1387-93.
  - 199 Kapetanakis EI, Stamou SC, Dullum MKC, Hill PC, Haile E, Boyce SW, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. The impact of aortic manipulation on neurological outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1564-71.
  - 200 Musumeci F, Feccia M, MacCarthy PA, Ellis GR, Mammana L, Brinn F, Penny WJ. Prospective randomised trial of single clamp technique versus intermittent ischaemic arrest: myocardial and neurological outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:702-9.
  - 201 Stump DA, Levy JH, Merkim JM. The relationship between the reinfusion of shed blood and stroke in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1787.
  - 202 El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1030-6.
  - 203 Ivert T, Lindblom D, Sahni J, Eldh J. Management of deep sternal wound infection after cardiac surgery-Hanuman syndrome. *Scand J Cardiovasc Surg* 1991
  - 204 Lazar HL, Fritzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ. Determinants of length of stay after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1996;25:111-7.
  - 205 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfodd S, McHenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Gilding LAR, Taylor PC. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990;49:179-87.
-

- 206 Satta J, Lahtinen J, Raisanen L, Salmela E, Juvonen T. Options for the management of poststernotomy mediastinitis. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:29-32.
  - 207 Mc Donald WS, Brame M, Sharp C, Eggerstedt J. Risk factors of median sternotomy dehiscence in cardiac surgery. *South Med J* 1989;82:1361-4.
  - 208 Bryan AJ, Lamarra M, Angelini GD, West RR, Breckenridge IM. Median sternotomy wound dehiscence: a retrospective case control study of risk factors and outcome. *J R Coll Surg Edinb* 1993;37:305-8.
  - 209 Zacharias A., Habib R.H. Factors predisposing to median sternotomy complications: deep vs Superficie corporal infection. *Chest* 1996;110:1173-8.
  - 210 Stahle E, Tammelin A, Bergstrom R, Hambreus A, Nystrom SO, Hansson HE. Sternal wound complications – incidence, microbiology and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1146-53.
  - 211 Copeland M, Senkowski C, Ergin MA, Lansman S. Macromastia as a factor in sternal wound dehiscence following cardiac surgery: management combining chest wall reconstruction and reduction mammoplasty. *J Card Surg* 1992;7:275-8.
  - 212 Copeland M, Senkowski C, Ulcickas M, Mendelson M, Griep RB. Breast size as a risk factor for sternal wound complications following cardiac surgery. *Arch Surg* 1994;129:757-9.
  - 213 de Fontaine S, Devos S, Goldschmidt D. Reduction mammoplasty combined with pectoralis major muscle flaps for median sternotomy wound closure. *Br J Plast Surg* 1996;49:220-2.
  - 214 Grossi EA, Esposito R, Harris LJ. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102: 342-7.
  - 215 Arnold A. The surgical anatomy of sternal blood supply. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:596-610.
  - 216 Green GE, Singh RN, Sosa JA. *Surgical revascularization of the heart: the internal thoracic arteries*. New York: Igaku-Shoin, 1991,p.119-27.
  - 217 Pietrasik K, Bakon L, Zdunek P, Wojda-Gradowska U, Dobosz P, Kolesnik A. Clinical anatomy of internal thoracic artery branches. *Clin Anat* 1999;12:307-14.
  - 218 Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG. Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1990;49:210-9.
  - 219 Hazelrigg SR, Wellons HA, Jr, Schneider JA, Kolm P. Wound complications after median sternotomy. Relationship to internal mammary grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1096-9.
  - 220 Jones JW, Schmidt SE, Miller R, Nahas C, Beall AC. Suitability and durability of multiple internal thoracic artery coronary artery bypasses. *Ann Surg* 1997;225:785-92.
  - 221 Nishida H, Grooters PK, Merkley DF, Thieman KC, Soltanzadeh H. Post-operative mediastinitis: a comparison of two electrocautery techniques on presternal soft tissues. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:969-76.
  - 222 Nelson DR, Buxton TB, Luu QN, Rissing JP. The promotional effect of bone wax on experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:977-80.
  - 223 Watanabe G, Misaki T, Kotoh K. Microfibrillar collagen (Avitene) and antibiotic-containing fibrin glue after median sternotomy. *J Card Surg* 1997;12:110-1.
  - 224 Ochsner JL, Mills NL, Woolverton WC. Disruption and infection of the median sternotomy incision. *J Cardiovasc Surg* 1972;13:394-9.
  - 225 Stoney WS, Alford WC Jr., Burrus GR, Frist RA, Thomas CS Jr. Median sternotomy dehiscence. *Ann Thorac Surg* 1978;26:421-6.
-

- 226 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding RG, Taylor PC. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1999;49:179-87.
- 227 The Parisian Mediastinitis Study Group. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1200-7.
- 228 Blanchard A, Hurni M, Ruchat P, Stumpe F, Fisher A, Sadeghi H. Incidence of deep and superficial sternal infection after open heart surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1995;9:153-7.
- 229 Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, David TE. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1050-56.
- 230 Noyez L, van Druuten JA, Mulder J, Schroen AM, Skotnicki SH, Brouwer RM. Sternal wound complications after primary isolated myocardial revascularization: the importance of the post-operative variables. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:471-6.
- 231 Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. Mediastinal infection after sternotomy. *Ann Thorac Surg* 1984;38:415-23.
- 232 Grossi EA, Culliford AT, Kreager KH, Kloth D, Press R, Baumann FG, Spencer FC. A survey of 77 major infectious complications of median sternotomy: a review of 7,949 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1985;40:214-221.
- 233 The Parisian Mediastinitis study group. Risk factors for deep sternal wound infections after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1200-7.
- 234 Bryan AJ, Lamarra M, Angelini G, West RR, Brekenridge IM. Median sternotomy wound dehiscence: a retrospective case control study of risk factors and outcome. *J R Coll Surg Edinb* 1992;37:305-8.
- 235 Nagachina T, Stephens M, Reitz B, Polk BF. Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1987;156:967-73
- 236 Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:676-83.
- 237 Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:247-78.
- 238 Hussey LC, Leeper B, Hynan LS. Development of the sternal wound infection prediction scale. *Heart Lung* 1998;27:326-36.
- 239 Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, Crooke GA, Galloway AC, Colvin SB, Culliford AT, Baumann FG, Yao K, Spencer FC. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:342-47.
- 240 Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, Grover FL Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation* 1990;82:380-89.
- 241 Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EPF, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, Verbrugh HA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995;171:216-19.
- 242 Wouters R, Wellens F, Vanermen H, De Geest R, Degrieck I, De Meerleer F. Sternalitis and mediastinitis after coronary artery bypass grafting. Analysis of risk factors. *Tex Heart Inst J* 1994;21:183-8.
- 243 Newman LS, Szczukowski LC, Bain RP, Perlino CA. Suppurative mediastinitis after open heart surgery. A case control study of risk factors. *Chest* 1988;94:546-53.
-

- 244 Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:1168-75.
- 245 Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation* 1995;92:2245-51.
- 246 Newman LS, Szczukowski LC, Bain RP, Perlino CA. Suppurative mediastinitis after open heart surgery: a case control study of risk factors. *Chest* 1988;94:546-53.
- 247 Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS, Hughes JM, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk index. *Am J Med* 1991;91:152-7.
- 248 Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, Ross CS, Morton JR, Norotsky M, Charlesworth DC, Lahey SJ, Clough RA, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2004-7.
- 249 Lu JC, Grayson AD., Jha PS, Arun K, Fabri BM. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 23: 943-9.
- 250 Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ. Determinants of length of stay after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995;92:20-4.
- 251 Kappstein I, Schulgen G, Fraedrich G, Schlosser V, Schumacher M, Daschner FD. Added hospital stay due to wound infections following cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:148-51.
- 252 Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, Woodward RS, Dunagan WC, Fraser VJ. The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2000;118:397-402.
- 253 Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischaemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128:194-203.
- 254 Antunes PE, Prieto D, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25: 597-604.
- 255 Noyez L, Plesiewicz I, Verheugt FW. Estimated creatinine clearance instead of plasma creatinine level as prognostic test for postoperative renal function in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:461-5.
- 256 Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE, Hallhagen S, Wesslen O. Acute renal failure after coronary surgery – a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:237-41.
- 257 Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification *Circulation* 1997;95:878-84.
- 258 Ranucci M, Soro G, Barzaghi N, Locatelli A, Giordano G, Vavassori A, Manzato A, Melchiorri C, Bove T, Juliano G, Uslenghi MF. Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1332–37.
- 259 Kramer BK, Preuner J, Ebenburger A, Kaiser M, Bergner U, Eilles C, Kammerl MC, Riegger GA, Birnbaum DE. Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:910–5.
- 260 Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:97–104.
-

- 261 Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:163-9.
  - 262 Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006;81:542-6.
  - 263 Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery *Chest* 2003;124:1852-62.
  - 264 Khaitan L, Sutter FP, Goldman SM. Coronary artery bypass grafting in patients who require long-term dialysis. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1135-9.
  - 265 Samuels LE, Sharma S, Morris RJ, Kuretu ML, Grunewald KE, Strong MD, Brockman SK. Coronary artery bypass grafting in patients with chronic renal failure. *J Cardiac Surg* 1996;11:128-33.
  - 266 Jahangiri M, Wright J, Edmondson S, Magee P. Coronary artery bypass graft surgery in dialysis patients. *Heart* 1997;78:343-45.
  - 267 Penta de Peppo A, Nardi P, De Paulis R, Pellegrino A, Forlani S, Scafuri A, Chiariello L. Cardiac surgery in moderate to end-stage renal failure: analysis of risk factors. *Ann Thorac Surg* 2002;74:378-83.
  - 268 Rao V, Weisel RD, Buth KJ, Cohen G, Borger MA, Shiono N, Bhatnagar G, Fremes SE, Goldman BS, Christakis GT. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation* 1997;96:38-45.
  - 269 Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, Taylor K, Ratnatunga C. Coronary artery bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1083-9.
  - 270 Hirose H, Amano A, Takahashi A, Nagano N. Coronary artery bypass grafting for patients with non-dialysis-dependent renal dysfunction (serum creatinine 2.0 mg/dl). *Eur J Cardiothoracic Surg* 2001;20:565-72.
  - 271 Holzmann MJ, Ahnve S, Hammar N, Jorgensen L, Klerdal K, Pehrsson K, Ivert T. Creatinine clearance and risk of early mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:746-52.
  - 272 Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178-87.
  - 273 Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA, Petersen R, Peterson ED. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006;113:1063-70.
  - 274 Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163:356-60.
  - 275 Duncan L, Heathcote J, Djurdejev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1042-46.
  - 276 Janssen DP, Noyez L, Wouters C, Brouwer RM. Preoperative prediction of prolonged stay in the intensive care unit for coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:203-7.
  - 277 Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Morbidity and duration of intensive care unit stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment. *Chest* 1992;102:36-44.
  - 278 Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ. Determinants of length of stay after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995;92:20-4.
  - 279 Weintraub WS, Jones EL, Craver J, Guyton R, Cohen C. Determinants of prolonged length of hospital stay after coronary bypass surgery. *Circulation* 1989;80:276-84.
  - 280 Lahey SJ, Borlase BC, Lavin PT, Levitsky S. Preoperative risk factors that predict hospital length of stay in coronary artery bypass patients >60 years old. *Circulation* 1992;86:181-5.
-

- 
- 281 Williams TE, Jr, Fanning WJ, Benton WC, Kakos GS, Miller RL, Esterline WJ, Hankins TD. What is the marginal cost for marginal risk in cardiac surgery? *Ann Thorac Surg* 1998;66:1969-71.
- 282 Lawrence DR, Valencia O, Smith EE, Murday A, Treasure T. Parsonnet score is a good predictor of the duration of intensive care unit stay following cardiac surgery. *Heart* 2000;83:429-32.
- 283 Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, Sr. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1147-53.
- 284 Ferraris VA, Ferraris SP. Risk factors for postoperative morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:731-41.
- 285 Bashour CA, Yared JP, Ryan TA, Rady MY, Mascha E, Leventhal MJ, Starr NJ. Long-term survival and functional capacity in cardiac surgery patients after prolonged intensive care. *Crit Care Med* 2000;28:3847-53.
- 286 Weintraub WS, Jones EL, Craver J, Guyton R, Cohen C. Determinants of prolonged length of hospital stay after coronary bypass surgery. *Circulation* 1989;80:276-84.
- 287 Mounsey JP, Griffith MJ, Heaviside DW, Brown AH, Reid DS. Determinants of the length of stay in intensive care and in hospital after coronary artery surgery. *Br Heart J* 1995;73:92-98.
- 288 Staat P, Cucherat M, George M, Lehot JJ, Jegaden O, Andre-Fouet X, Beaune J. Severe morbidity after coronary artery surgery: development and validation of a simple predictive clinical score. *Eur Heart J* 1999;20:960-6.
- 289 Tu JV, Mazer CD, Levinton C, Armstrong PW, Naylor CD. A predictive index for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery. *Can Med Assoc J* 1994;151:177-85.
- 290 Kurki TSO, Kataja M. Preoperative prediction of postoperative morbidity in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1740-5.
- 291 Ryan TA, Rady MY, Bashour CA., Leventhal M, Lytle B, Starr NJ. Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay. *Chest* 1997;112:1035-42.
- 292 Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularisation on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.
- 293 'STS National database'. Post-procedure length of stay for isolated CAB procedures. <http://www.ctsnet.org/doc/5410>.
- 294 Berg G, «Beyond mortality», in: Keogh BE, Kinsman R, eds. *National Adult Cardiac Surgical Database Report 1999–2000. The Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland*, 2001,p.108-16.
- 295 Pintor PP, Colangelo S, Bobbio M. Evolution of case-mix in heart surgery: from mortality risk to complication risk. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:927-33.
- 296 Peterson ED, Coombs LP, Ferguson TB, Shroyer AL, DeLong ER, Grover FL, Edwards FH. Hospital variability in length of stay after coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeon's National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:464-73.
- 297 Rosen AB, Humphries JO, Muhlbaier LH, Kiefe CI, Kresowik TF, Peterson ED. Effect of clinical factors on length of stay after coronary artery bypass surgery: results of the Cooperative Cardiovascular Project. *Am Heart J* 1999;138 :69-77.
- 298 Tu JV, Jaglal SB, Naylor D., Phil D; Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network Ontario. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 1995; 91:677-84.
-

- 299 Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 non-diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;74:712–19.
  - 300 Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SSP, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1045–52.
  - 301 Rajakaruna C, Rogers CA, Suranimala C, Angelini GD, Ascione R. The effect of diabetes mellitus on patients undergoing coronary surgery: a risk-adjusted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:802–10.
  - 302 Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418-23.
  - 303 Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293:1501-8.
  - 304 Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
  - 305 Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-29.
  - 306 Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AG, Sousa JE, van Hout B, Hugenholtz PG, Unger F, Serruys PW; Arterial Revascularization Therapy Study Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104: 533-8.
  - 307 Javaid A, Steinberg DH, Buch AN, Corso PJ, Boyce SW, Pinto Slottow TL, Roy PK, Hill P, Okabe T, Torguson R, Smith KA, Xue Z, Gevorkian N, Suddath WO, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:200-6.
  - 308 Filsoofi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Mechanick JI, Sharma SK, Adams DH. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:753-8.
  - 309 Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. Management of heart failure, III: the role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994;272:1528-34.
  - 310 Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, Fritz JK, Myers W, Mudd JG, Ryan TJ. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary artery surgery (CASS). *Circulation* 1981;63:793-802.
  - 311 Ståhle E, Bergström R, Edlund B, Frostfeldt G, Lagerquist B, Sjögren I, Hansson HE. Influence of left ventricular function on survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:437-44.
  - 312 Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316:977-84.
  - 313 Parisi AF, Khuri S, Deupree RH, Sharma GV, Scott SM, Luchi RJ. Medical compared with surgical management of unstable angina: 5-year mortality and morbidity in the Veterans Administration Study. *Circulation* 1989;80:1176-89.
  - 314 Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston T, Jones EL, Guyton RA, Craver JM. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1632–9.
-

- 315 Kaul TK, Agnihotri AK, Fields BL, Riggins LS, Wyatt DA, Jones CR. Coronary artery bypass grafting in patients with an ejection fraction of twenty percent or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1001–12.
  - 316 Antunes MJ, Bernardo JE, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6:189–94.
  - 317 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, Mc Henry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding LA, Taylor PCJ. Maxwell Chamberlain memorial paper: sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity and cost of care. *Ann Surg* 1990;49:179-87.
  - 318 Higgins TL, Estafanous G, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Parandhi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patientsa clinical severity score. *JAMA* 1992;267:2344-8.
  - 319 Wouters SC, Noyez L, Verheugt FW, Brouwer RM. Preoperative prediction of early mortality and morbidity in coronary bypass surgery. *Cardiovasc Surg* 2002;10:500-5.
  - 320 Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB; EurpSCORE Project Group. Validation of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:101-5.
  - 321 Immer F, Habicht J, Nessensohn K, Bernet F, Stulz P, Kaufmann M, Skarvan K. Prospective evaluation of 3 risk stratification scores in cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:134-9.
  - 322 Heijmans JH, Maessen JG, Roekaerts PM. Risk stratification for adverse outcome in cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:515-27.
  - 323 Geissler HJ, Holzl P, Marohl S, Kuhn-Régnier F, Mehlhorn U, Südkamp M, de Vivie ER. Risk stratification in heart surgerycomparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:400-6.
  - 324 Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:695-700.
  - 325 Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Rattliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89:248-58.
  - 326 Barner HB, Standeven JW, Reese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:668-75.
  - 327 Ivert T, Huttunen K, Landou C, Björk VO. Angiographic studies of internal mammary artery grafts 11 years after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:1-12.
  - 328 Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, Gill CC, Golding LA, Gibson C, Stewart RW, Taylor PC, Goormastic M. Determinants of 10-year survival after primary myocardial revascularization. *Ann Surg* 1985;202:480-90.
  - 329 Jones EL, Lattouf OM, Weintraub WS. Catastrophic consequences of internal mammary artery hypoperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1989;98:902-7.
  - 330 Kong B, Kopelman H, Segal BL, Iskandrian AS. Angiographic demonstration of spasm in a left internal mammary artery used as a bypass to the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol*. 1988 ;61:1363-5.
  - 331 Stone GW, Hartzler GO. Spontaneous reversible spasm in an internal mammary artery graft causing acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1989;64:822-3.
  - 332 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Goormastic M, Taylor PC, Golding LA, Stewart RW, Gill CC. Coronary artery bypass graft surgery in the elderly. Indications and outcome. *Cleve Clin J Med* 1988 ;55:23-34.
-

- 333 Rose DM, Gelbfish J, Jacobowitz IJ, Kramer M, Zisbrod Z, Acinapura A, Cappabianca P, Cunningham JN Jr. Analysis of morbidity and mortality in patients 70 years of age and over undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Am Heart J*. 1985;110:341-6.
- 334 Montague NT, Kouchoukos NT, Wilson TA, Bennett AL, Knott HW, Lochridge SK, Erath HG Jr, Clayton OW. Morbidity and mortality of coronary bypass grafting in patients 70 years of age and older. *Ann Thorac Surg*. 1985;39:552-7.
- 335 Acinapura AJ, Rose DM, Cunningham JN Jr, Jacobowitz IJ, Kramer MD, Zisbrod Z. Coronary artery bypass in septuagenarians. Analysis of mortality and morbidity. *Circulation* 1988;78:179-84.
- 336 Huh J, Wall MJ, Soltero ER. Treatment of combined coronary and carotid artery disease. *Curr Opin Cardio* 2003;18:447-53.
- 337 Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:881-2.
- 338 Pinna-Pintor P, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Giammaria M, Cuni D, Maisano F, Alfieri O. Inaccuracy of four coronary surgery risk-adjusted models to predict mortality in individual patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:199-204.
- 339 Pitkanen O, Niskanen M, Rehnberg S, Hippelainen M, Hynynen M. Intra-institutional prediction of outcome after cardiac surgery: comparison between a locally derived model and the EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:703-10.
- 340 Kurkia T, Järvinen O, Katajac MJ, Laurikkab J, Tarkkab M. Performance of three preoperative risk indices; CABDEAL, EuroSCORE and Cleveland models in a prospective coronary bypass database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:406-10.



## **APÊNDICES**





**OPERATÓRIO**

DATA   /   /

dd mm aa

Prioridade cirúrgica

1. Emergente
2. Electiva
3. Urgente

Nº Exertos venosos

Localização

- |                    |                    |                |
|--------------------|--------------------|----------------|
| 1. DA              | 5. OM <sub>2</sub> | 9. Posterolat. |
| 2. Dg              | 6. OM <sub>1</sub> | 0. MA          |
| 3. Ramus           | 7. CD              |                |
| 4. OM <sub>1</sub> | 8. DP              |                |

Sequênciais

1. DA - Dg
2. DA - DA
3. OM - OM
4. CD - DP
5. Outro

Endarterectomia

1. DA / Dg
2. CD / DP
3. OM / Ramus
4. Outra

Exerto de AMI

Esquerda  Direita

1. Pediculada
2. Livre

Localização  Localização

1. DA
2. DA + Dg
3. OM / Ramus
4. OM + OM
5. CD / DP
6. Outra

Outros exertos

Encerramento CIV

Cirurgia associada

1. Valv. aórtica
2. Valv. mitral
3. Valv. múltipla
4. Outra
5. Não

Cirurgião

1. Professor
2. Chefe Serviço
3. Assistente
4. Interno

Aneurismectomia do VE

Protecção miocárdica

1. Clampagem intermitente
2. Cardioplegia
3. Fibrilhação ventricular

Tempo de CEC (min.)

Clampagem aórtica (min.)

**PÓS-OPERATÓRIO**

Suporte inotrópico

1. < 12 horas
2. 12 - 24 horas
3. > 24 horas
4. Não

Assistência mecânica

1. BI Ao
2. Assistência ventricular
3. Ambos
4. Não

Reoperação por hemorragia

Refixação do esterno

1. Sem infecção
2. Com infecção
3. Não

Complicação tecidos moles

1. Sem infecção
2. Com infecção
3. Não

Insuficiência respiratória

Insuficiência renal aguda

Arritmia

1. FA / TSV
2. BAV 3º
3. FV / TV
4. Não

Enfarte do miocárdio

Complicações neurológicas

1. Não
2. AVC
3. Delirium

Elevação hemidiafragma

1. Esquerdo
2. Direito
3. Não

Complicações pulmonares

Paragem cardiorespiratória

Mortalidade

1. Cardíaca
2. Não cardíaca
3. Não

Internamento (dias)

## APÊNDICE 2

### Definição das variáveis estudadas

#### Pré-operatórias

**Sexo:** Género masculino ou feminino.

**Idade:** Registo em anos.

**História familiar:** História de doença cardíaca isquémica (enfarte do miocárdio, angina de peito, morte súbita, cirurgia ou angioplastia coronária) em parentes próximos (pais, irmãos, tios) em idades inferiores a 65 anos.

**Fumador:** História de uso de qualquer tipo de tabaco. *Actual:* nos 30 dias que antecederam a cirurgia. *Passado:* quando a interrupção do hábito tabágico superior a 30 dias.

**Diabetes:** História de diabetes mellitus, com necessidade de medicação antidiabética oral ou injectável.

**Dislipidémia:** História de hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridémia medicada.

**Hipertensão arterial:** Pressão arterial superior a 140/90 mmHg, ou história de hipertensão arterial ou o uso de medicação anti-hipertensiva.

**Insuficiência renal:** Creatininémia > 2,0 mg/dl no estudo analítico pré-operatório. *Diálise:* hemodiálise ou diálise peritoneal.

**Doença vascular periférica:** Claudicação com o exercício ou em repouso; amputação por insuficiência arterial; doença arterial oclusiva (aorto-iliaca e/ou femuro-poplíteia), sintomática ou assintomática, e, com ou sem, tratamento reconstrutivo prévio (cirurgia, angioplastia ou *stent*); aneurisma da aorta abdominal, com ou sem, tratamento reconstrutivo prévio (cirurgia, angioplastia ou *stent*); lesão >75% da artéria carótida interna.

**Doença cerebrovascular:** História de acidente isquémico transitório ou de défice neurológico central que persistiu mais de 24 horas (coma não-reactivo; défice isquémico neurológico reversível ou acidente vascular cerebral).

**Cirurgia carotídea.** Refere-se às situações em que o doente foi submetido a cirurgia e/ou angioplastia carotídea uni ou bilateral antes (período < a 60 dias) da realização de cirurgia coronária no contexto de um protocolo de cirurgia estadiada.

**Balão intra-aórtico:** Presença de balão intra-aórtico na entrada para o bloco operatório.

**Angina:** A classificação da *Canadian Cardiovascular Society* traduz o nível de estado funcional relacionado com a frequência e intensidade da angina. Foi registada a categoria mais alta de gravidade de angina que o doente atingiu nas duas semanas que precederam a cirurgia. Neste item os doentes foram classificados quanto ao grau de angina em uma de quatro categorias: I = actividade física de rotina, como caminhar ou subir escadas não causa angina. Angina ocorre

com exercício extenuante, rápido ou prolongado no trabalho ou recreação. Os doentes sem angina foram incluídos nesta categoria; II = existe uma ligeira limitação na actividade de rotina. Angina pode ocorrer com actividade moderada como caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar a subir, caminhar ou subir escadas após as refeições ou com o frio, ao vento ou sob *stress* emocional, percorrer mais que dois quarteirões em plano, e subir mais que um lanço de escadas em condições e a um ritmo normais; III = existe uma limitação marcada da actividade física normal. Angina pode ocorrer após caminhar 25-50 metros planos, ou um lanço de escadas, em condições e a um ritmo normal; IV = existe a incapacidade de desenvolver qualquer actividade sem desconforto. Angina pode ocorrer em repouso.

**Angina instável:** Doente hospitalizado requerendo medicação intravenosa com nitratos nas 48 horas que precederam a cirurgia e/ou com medicação intravenosa com nitratos na entrada para bloco operatório.

**Enfarte do miocárdio prévio:** O doente é considerado como tendo tido um enfarte do miocárdio (EAM) se existe evidência documentada inequívoca de enfarte, por critérios electrocardiográficos e/ou laboratoriais. Os termos *precoce* (<30 dias) e *antigo* (≥30 dias), dizem respeito ao tempo que mediou entre a ocorrência do EAM e a cirurgia. O termo *possível* inclui todas aquelas situações em que existe evidência documental de que alterações electrocardiográficas equívocas (corrente de lesão estacionária, inversão simétrica das ondas T, onda Q patológica num único registo electrocardiográfico, perturbações da condução) persistem mais de 24 horas, com ou sem alterações enzimáticas equívocas podendo a história ser típica ou atípica.

**Cirurgia cardíaca prévia:** Inclui os casos em que o doente foi previamente submetido a cirurgia coronária com ou sem circulação extracorpórea (CEC) ou a outra cirurgia cardíaca com CEC.

**Cardiomegália:** Índice cardiorácico superior ou igual a 50% na radiografia do tórax em plano pósterio-anterior.

**Anemia:** Hematócrito < 34% no estudo analítico pré-operatório.

**Doença pulmonar crónica obstrutiva:** Doente que requer terapêutica farmacológica para o tratamento de compromisso pulmonar crónico (terapêutica broncodilatadora e/ou corticóides), ou o doente que tem um VEMS pré-operatório <75% do valor predito.

**Classificação da prioridade da cirurgia:** *Electiva* - a cirurgia realizada com carácter electivo é a realizada num doente com função cardíaca estável nos dias ou semanas que precederam a cirurgia. Os casos electivos são normalmente calendarizados pelo menos um dia antes ao procedimento cirúrgico; *Urgente* - a cirurgia realizada com carácter urgente é a realizada dentro de 24 horas de modo a minimizar as possibilidades de agravamento clínico. Nesta situação, estão incluídos os casos em que o quadro clínico e/ou a gravidade das lesões coronárias, constituem indicação para a cirurgia ser realizada o mais brevemente possível, sendo o seu

atraso só justificado numa tentativa de melhorar o estado clínico e/ou obtenção de informações complementares ou requisitos importantes para a realização da cirurgia (ex. resultados exames complementares, disponibilidade de produtos sanguíneos, etc.); *Emergente* - os doentes que requerem operações emergentes apresentam uma situação clínica muito grave, sem resposta a qualquer outra forma de tratamento que não seja cirúrgico, sendo a cirurgia realizada tão cedo quanto possível.

**Função ventricular esquerda:** A avaliação da função ventricular esquerda pode ser obtida a partir de registos da ventriculografia de contraste, angiografia com radionuclídeos ou ecocardiograma 2-D. Nos casos em que não está disponível o valor quantitativo da fracção de ejeção (FE) por nenhum dos métodos descritos, utilizou-se o método de avaliação qualitativa dando preferência à ventriculografia de contraste sempre que disponível. Nos casos em que se dispõe de mais do que um método de avaliação quantitativa da FE registou-se o que foi realizado mais recentemente. Considera-se quatro intervalos de valores para o registo da FE: (1) > 60% (*normal*); (2) 40-59% (*disfunção ligeira*); (3) 30-39% (*disfunção moderada*) e < 30% (*disfunção grave*). Registe (0) zero se não existe método para avaliar a FE

**Nº de vasos doentes:** O critério usado para definir estenose significativa das artérias coronárias foi a redução de 50% ou superior do diâmetro interno da coronária direita, descendente anterior ou circunflexa, e do tronco comum da coronária esquerda. A classificação da doença coronária em doença de um, dois ou três vasos foi definida da seguinte maneira: Nas situações de circulação coronária direita dominante, os três vasos envolvidos na doença de um, dois ou três vasos foram as artérias coronária direita e descendente posterior, descendente anterior e diagonais e a circunflexa e obtusas marginais. Nas situações de circulação esquerda dominante, foram a descendente anterior e diagonais, a circunflexa e os seus ramos obtusos marginais, postero-laterais e a descendente posterior. Nas situações de circulação balanceada utilizou-se o mesmo critério que para a circulação direita dominante. A estenose significativa do tronco comum da coronária esquerda foi considerada doença de dois vasos nas situações de circulação coronária direita dominante e de três nas de circulação esquerda dominante.

**Doença do tronco comum esquerdo.** Redução 50% ou superior do diâmetro interno do tronco comum da coronária esquerda.

## Operatórias

**Número total de anastomoses:** Registo do número total de anastomoses distais realizadas.

**Número de anastomoses venosas:** Registo do número total de anastomoses venosas distais realizadas.

**Localização das anastomoses venosas:** Registo das artérias coronárias pontadas por condutos venosos.

---

**Localização das anastomoses venosas sequenciais:** Registo do número e das artérias coronárias revascularizadas por condutos venosos em sequencial.

**Endarterectomia:** Registo do número e das artérias coronárias em que se realizou endarterectomia.

**Anastomoses com a artéria mamária interna (AMI):** Registo se houve ou não utilização da AMI esquerda e/ou da AMI direita e se estas foram utilizadas como enxertos pediculados ou livres. Também são registadas as artérias coronárias pontadas por estes condutos e eventualmente se o foram utilizando enxertos sequenciais.

**Tempo de circulação extracorpórea (CEC):** Registo do tempo de CEC em minutos.

**Tempo de clampagem aórtica:** Registo do tempo de clampagem aórtica em minutos.

### Complicações pós-operatórias

**Suporte inotrópico:** Utilização de inotrópicos; <12 horas, 12-24 horas e > 24 horas.

**Assistência mecânica:** Utilização de *balão intra-aórtico*, de *dispositivos de assistência ventricular* (bomba de roletes, bomba centrífuga) ou ambos.

**Reoperação por hemorragia:** Registo dos casos em que o doente foi reoperado por hemorragia ou por quadro de tamponamento cardíaco.

**Insuficiência renal:** Creatinina  $\geq 2,5$  mg/dl em doentes previamente sem insuficiência renal, isto é, com valor de creatininemia pré-operatório < 2,0 mg/dl.

**Insuficiência respiratória:** Necessidade de ventilação assistida > 48 horas ou necessidade de reentubação e ventilação assistida por insuficiência respiratória.

**Complicações do esterno:** Inclui as situações em que se procedeu a reoperação com o objectivo de tratar situações que envolviam a instabilidade do esterno e/ou a suspeita ou confirmação de mediastinite. *Sem infecção:* inclui apenas os casos em que havia deiscência do esterno sem sinais clínicos ou microbiológicos de mediastinite. *Com infecção:* presença de mediastinite

**Complicações de tecidos moles:** Necessidade de abertura da ferida operatória. A presença de infecção é definida pela presença de pus ou culturas positivas em material recolhido da ferida operatória.

**Arritmia:** Inclui as situações de: a) *fibrilhação ou flutter auricular* que foram tratadas farmacológica ou electricamente; b) *bloqueio auriculo-ventricular do 3º* que persistiu mais de 24 horas após a cirurgia ou que apareceu “de novo” após este período de tempo; c) *fibrilhação ventricular/taquicardia ventricular sustentada* (que requereu supressão devido a colapso hemodinâmico).

**Infarto do miocárdio:** Aparecimento de novas ondas Q no ECG de 12 derivações.

---

**Complicações neurológicas:** Estão incluídas as situações de acidente cerebrovascular, e as de delirium. O acidente cerebrovascular englobou as situações de acidente vascular cerebral (AVC) e/ou o acidente isquémico transitório (AIT). O AVC foi definido como uma disfunção cerebral local ou generalizada de presumível origem vascular com uma duração superior a 24 horas e, o AIT como uma disfunção cerebral localizada com uma duração inferior a 24 horas. O delirium foi definido como um distúrbio cerebral orgânico transitório e de início agudo, que se caracteriza por um estado de hiperactividade psicomotora e hipervigilância manifestados por agitação verbal e/ou motora, alucinações e delírios. Os casos em que houve a ocorrência concomitante de acidente cerebrovascular e delirium foram classificados como acidente cerebrovascular.

**Mortalidade:** Incluiu os casos de morte que ocorreram no período de tempo compreendido entre a cirurgia e a alta hospitalar, independentemente do tempo decorrido.

**Tempo de internamento:** Número de dias de internamento desde a operação até à data da alta ou morte.

Tendo em conta os objectivos do estudo, procedemos retrospectivamente à colheita de outros dados a partir de registos clínicos individuais dos doentes, não incluídos na base de dados.

**Peso:** Registo em quilogramas, com aproximação à unidade.

**Altura:** Registo em centímetros.

**Superfície corporal:** Calculada a partir de fórmula de *Dubois e Dubois* : Área de superfície corporal em  $\text{cm}^2 = ((\text{peso em Kg})^{0.425} \times (\text{altura em cm})^{0.725}) \times (71.84)$

**Índice de massa corporal:** Calculada segundo a fórmula – (peso em Kg / altura em  $\text{m}^2$ )

**N.º de períodos de clampagem total da aorta:** Registo do n.º de períodos de clampagem total da aorta.

**Creatininemia pré-operatória:** Valor (mg/dl) da creatininemia nos dois dias que precederam a cirurgia. No caso de existir mais de uma determinação durante este período, foi escolhida a mais recente.

**Creatininemia pós-operatória:** Como creatininemia pós-operatória utilizou-se o valor mais elevado obtido durante o período de internamento hospitalar.

