

QUANDO OPTAR PELA ABORDAGEM HÍBRIDA NA DOENÇA CORONARIANA MULTIVASCULAR?

Andreia Alves Lopes de Farias;
Dinorah Barbosa Rodrigues Abdemun;
Gabriel Chehab de Carvalho Melo;
Jorge Alexandre de Araujo Peres;
Lorena Andrade Matheus;
Nayara Pravato Maziero;
Sandra Coelho Madeira Santos;
Williamkley Araujo dos Santos;
Robert Fernando Paladines Jiménez;
José Neuton Benevides de Lima

Resumo: A revascularização coronária híbrida (RCH) é uma abordagem terapêutica que combina técnicas da cirurgia cardíaca minimamente invasiva, como a revascularização da artéria descendente anterior esquerda (DAE) com enxerto de artéria torácica interna, com a intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de stents em outras artérias coronárias comprometidas. Essa estratégia busca unir os benefícios de ambas as modalidades – a durabilidade do enxerto arterial cirúrgico e a menor invasividade da angioplastia – proporcionando melhores desfechos clínicos e menor tempo de recuperação. A RCH é especialmente indicada em pacientes com doença arterial coronária multivascular, nos quais a DAE está criticamente obstruída, e as outras lesões coronarianas são tratáveis com ICP. É preferida quando a anatomia coronária é complexa, mas não excessivamente difusa, e em situações nas quais o risco de uma cirurgia convencional com esternotomia completa é elevado, como em pacientes com comorbidades significativas, idade avançada ou alto risco cirúrgico. Outras indicações incluem pacientes com contraindicações específicas à circulação extracorpórea, pacientes que já foram submetidos a cirurgias torácicas prévias, ou ainda aqueles que expressam preferência por um procedimento menos invasivo. A escolha pela RCH também deve considerar a experiência da equipe multidisciplinar, a disponibilidade de infraestrutura adequada e uma avaliação cuidadosa. Estudos clínicos têm demonstrado que a RCH pode oferecer taxas semelhantes de mortalidade e eventos cardiovasculares maiores em comparação com a cirurgia convencional, com menor tempo de internação, menos sangramentos e recuperação mais rápida. No entanto, a seleção adequada dos pacientes e o planejamento individualizado do procedimento são fundamentais para o sucesso da intervenção.

Palavras-chave: Revascularização miocárdica. intervenção coronária percutânea. Doença arterial coronariana. Cirurgia cardíaca minimamente invasiva. Procedimentos combinados cirúrgicos e intervencionistas.

1. INTRODUÇÃO

Apesar do uso crescente da intervenção coronária percutânea (ICP) como um método confiável de tratamento para doença arterial coronariana (DAC) durante as últimas décadas, a cirurgia de bypass da artéria coronária (CABG) é considerado o padrão-ouro para DAC multiarterial e ainda é o tratamento de escolha para DAC de três vasos ou principal esquerda^{1,2}. Os estudos SYNTAX³, ASCERT⁴ e FREEDOM⁵ relatam resultados superiores de longo prazo da CABG em comparação com a ICP em termos de taxas de sobrevivência. A estratificação do escore SYNTAX divide os pacientes em três grupos, relacionados à gravidade da DAC: pacientes de baixo risco (escore SYNTAX 0 a 22), pacientes de risco intermediário (23 a 32) e pacientes de alto risco (33)³.

O benefício da CABG em comparação à ICP é demonstrado em três anos no grupo de 'alto risco, em termos de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (MACE) e taxas de mortalidade (19,5% vs. 34,1%, respectivamente). Mesmo pacientes com escores SYNTAX intermediários podem obter uma vantagem precoce da CABG em comparação à ICP, relatando taxas de MACCE mais baixas (18,9% vs. 27,4%, respectivamente) e taxas de revascularização mais baixas em três anos de acompanhamento⁵.

Diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) indicam a CABG como a única recomendação de classe I para revascularização da doença do tronco da coronária esquerda (TCE). Pacientes com TCE e pontuação SYNTAX superiores a 22

são uma indicação de classe I para CABG, enquanto uma pontuação SYNTAX inferior a 32 é uma contraindicação para ICP, segundo as diretrizes da European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) sobre revascularização miocárdica^{6,7}.

O ponto chave da superioridade do CABG sobre ICP é a anastomose padrão-ouro da artéria mamária interna esquerda (LIMA) para a artéria descendente anterior esquerda (DAE), desde que 75% do suprimento sanguíneo para o ventrículo esquerdo e 100% no caso de o tipo dominante esquerdo vir da artéria coronária principal esquerda^{8,9}. Sem dúvida, as taxas de permeabilidade a longo prazo dos enxertos de LIMA-to-DAE são promissoras (mais de 95%, em 10 anos)¹⁰⁻¹², sendo a sobrevida livre de eventos e o alívio da angina são melhores e mais longos¹³. As vantagens de outros condutos usados para desviar vasos coronários não artéria descendente anterior esquerda (LAD) são muito menos claras¹⁴.

Os enxertos de veia safena (SVG), os mais usados, estão relacionados a baixas taxas de permeabilidade (71 a 87%, em 1 ano) e até 50% em 10 anos de pós-operatório, enquanto os enxertos de artéria radial não foram comprovados como superiores aos SVGs, com taxas de permeabilidade semelhantes em um ano¹⁵⁻¹⁸. O uso de artérias mamárias internas bilaterais (BIMA) é limitado, devido à deiscência esternal, mais acentuada em pacientes diabéticos^{19,20}. A ICP é um procedimento de revascularização muito menos invasivo, com menos desconforto para o paciente, recuperação mais curta e menor risco de acidente vascular cerebral (AVC)²¹.

Os stents liberadores de fármacos (DES) de nova geração são associados a menos reestenoses e procedimentos de revascularização repetidos, em comparação aos stents metálicos não revestidos (BMS) mais antigos, e correspondem a taxas de permeabilidade de longo prazo semelhantes ou até melhores em comparação aos SVGs²²⁻²⁵. Uma taxa de falha de um ano tão baixa quanto 4 a 5% é relatada²⁶. O estudo RAVEL mostrou uma taxa livre de 89,7% de revascularização da lesão alvo (TLR) em cinco anos, o registro J-Cipher, que avaliou quase 20.000 lesões, relatou uma taxa livre de 84,1% de TLR em cinco anos, e as taxas de revascularização do vaso alvo de 10 anos no registro DESIRE de 4.000 pacientes foram de apenas 5,3%²⁷⁻²⁹.

Os stents de nova geração estão relacionados a resultados ainda melhores, mostrando uma taxa de reestenose de 3,9% em dois anos no estudo SCAAR³⁰ e uma taxa de trombose de stent de 0,9% e uma taxa de TLR de 5,9% em quatro anos no estudo SPIRIT II³¹. Consequentemente, os DES estão relacionados a taxas mais baixas de reestenose e trombose de stent em alvos não-LAD do que SVGs³².

No geral, as vantagens da CABG são atenuadas pelo uso de SVGs para vasos alvos não-LAD, enquanto a colocação de stents LAD com DES é inferior ao enxerto de bypass LIMA-LAD. A combinação do enxerto de bypass LIMA-LAD com ICP e DES para vasos coronários não-LAD é a justificativa da revascularização coronária híbrida (RCH), combinando assim o benefício de mortalidade e maiores taxas de permeabilidade de LIMA com menores taxas de reestenose de DES para alvos não-LAD em comparação com SVGs^{32,33}.

2. REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA HÍBRIDA

Segundo as diretrizes do ACC/AHA sobre ICP e CABG, a RCH é definida como procedimentos planejados envolvendo enxerto de LIMA-DAE e ICP de pelo menos uma artéria coronária não DAE⁶. As diretrizes do ACC/AHA, de 2011, para CABG consideram que o objetivo principal da realização de RCH é diminuir a taxa de morbidade da CABG tradicional em pacientes de alto risco³⁴, enquanto as diretrizes da ESC/EACTS, a RCH recebe uma recomendação de classe IIb para subconjuntos específicos de pacientes, mas apenas em centros experientes⁷.

A primeira RCH relatado foi realizado em 1996³⁵. Embora a RCH tenha sido realizada com pouca frequência, durante muitos anos, recentemente um número crescente de procedimentos é feito por cirurgiões cardíacos e cardiologistas intervencionistas, que atuam em equipes cardíacas colaborativas e dominam técnicas avançadas em cirurgia minimamente invasiva e ICP, permitindo-lhes atuar com segurança^{32,33}.

Atualmente os procedimentos de RCH se apoiam em três premissas³⁶⁻⁴⁰:

1. O enxerto LIMA-to-LAD é provavelmente o melhor método de revascularização para esta artéria, considerando a permeabilidade a longo prazo e a influência resultante no prognóstico do paciente;
2. A ICP com implante de stent em outras artérias tem resultados comparáveis à revascularização cirúrgica com enxertos venosos ou de outras artérias. Ela sozinha não leva a um prognóstico prejudicado quando comparada ao tratamento cirúrgico;

3. Técnicas cirúrgicas minimamente invasivas permitem o enxerto LIMA-to-LAD com trauma operacional limitado e com exclusão da circulação extracorpórea.

3. TAXA DE PERMEABILIDADE

A artéria LAD é a artéria coronária mais importante, pois supre aproximadamente 60% do miocárdio do ventrículo esquerdo⁴¹. A revascularização bem-sucedida desta artéria é, portanto, um requisito lógico para melhorar o prognóstico a longo prazo dos pacientes^{42,43}. Um conduto único, a LIMA resiste à trombose e à aterosclerose⁴⁴. Consequentemente, o enxerto LIMA-to-LAD está associado a taxas de permeabilidade a longo prazo que chegam a 98%, em 10 anos⁴⁵⁻⁴⁶. Além disso, um enxerto LIMA protege a árvore coronária nativa dos efeitos deletérios da progressão da doença⁴⁴.

No estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)⁴⁷, a superioridade da CABG em relação à ICP em pacientes com diabetes foi encontrada apenas em pacientes nos quais a LAD foi revascularizada com LIMA. Pacientes com enxertos venosos de LAD tiveram o mesmo prognóstico que os pacientes tratados com ICP. O estudo Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)⁴⁰ e o Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)⁴⁸ concordam com esses resultados e a presença de uma lesão proximal da LDA em pacientes com doença multiarterial indica uma revascularização cirúrgica com LIMA.

4. REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA FORA DO TERRITÓRIO DA LDA

Ao contrário dos condutos arteriais, as veias não foram projetadas para suportar a carga de pressão sistêmica. Portanto, os enxertos de veia safena (SVG) são mais propensos à degeneração aterosclerótica e estreitamento progressivo com altas taxas de falha precoce e de longo prazo. Após 1 ano, a incidência de fechamento do bypass é dada na faixa de 12 a 30%^{49,50}.

Em um grande estudo com mais de 3.000 pacientes, 26% de todos os enxertos venosos foram ocluídos em 12 meses e pelo menos um bypass foi ocluído ou não funcional em 42% dos pacientes⁵¹. O resultado representa dados semelhantes à vida real. No acompanhamento de 5 anos, ocorre degradação adicional dos enxertos venosos, e apenas 60% dos enxertos permanecem patentes. Após 10 anos, apenas cerca de metade dos enxertos são patentes⁵².

Os usos de outros enxertos arteriais têm resultados contraditórios. Em alguns ensaios, a permeabilidade a longo prazo dos enxertos da artéria radial foi semelhante à permeabilidade dos enxertos venosos^{53,54}. A permeabilidade a longo prazo do enxerto da artéria mamária interna direita (RIMA) fica em algum lugar no meio dos enxertos venosos e LIMA⁴⁰. No entanto, a revascularização usando RIMA não é amplamente utilizada, devido a preocupações com maior incidência de complicações infecciosas no local da esternotomia^{55,56}.

Plataformas mais recentes de DES com, por exemplo, stents liberadores de everolimus (EES) ou stents liberadores de zotarolimus (ZES), ou sem, como stents baseados em polímeros bioabsorvíveis ou polímeros duráveis, mostram resultados favoráveis, com taxas de revascularização da lesão alvo (TLR) de 1 ano tão baixas quanto 3 a 3,25%, taxas de reestenose binária ($\geq 50\%$) de médio prazo de 2,3% para EES (8 meses) e 3,1% para o stent liberador de anfilimo, sem polímero (6 meses)^{39,57,58}. Mesmo em pacientes de alto risco e lesões complexas, ZES e EES mantêm taxas de TLR de 1 ano muito baixas de 4,4 e 4%, respectivamente⁵⁹.

Considerando esses dados, a revascularização de artérias diferentes da LDA com stents liberadores de fármacos é uma alternativa aceitável aos enxertos venosos ou outros tipos de enxertos arteriais, mesmo com a reestenose clinicamente significativa prevista. Além disso, a estenose angiográfica significativa do SVG ocorre pelo menos com duas vezes mais frequência do que a reestenose binária intra-stent, usando as plataformas tecnológicas mais recentes. Porém, as taxas de revascularização induzida por isquemia são consideravelmente mais altas em pacientes com stents e DAC multiarterial tratada⁶⁰. Além disso, embora a oclusão do SVG ocorra em uma taxa mais alta em comparação com a trombose do stent, as consequências clínicas desta última são mais severas, pois está mais associada a eventos clínicos adversos maiores (MACE)^{45,61}.

5. VANTAGENS DA REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA HÍBRIDA

A RCH oferece várias vantagens sobre a CABG convencional, especialmente em pacientes de alto risco com TEC, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, idade avançada, CABG anterior e comorbidades, que são candidatos cirúrgicos ruins para CABG com CEC e que provavelmente não toleram bem a circulação extracorpórea (CEC)⁶². Outra possível vantagem

da RCH sobre a CABG convencional é a prevenção de acidentes cerebrovasculares associados à CEC e ateromas aórticos liberados durante pinçamento cruzado ou canulação⁶³.

6. INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DO PROCEDIMENTO

A RCH pode ser considerada em pacientes com DAC múltipla, incluindo a LDA proximal, que são indicados para cirurgia, e a cirurgia padrão é, por algum motivo, considerada arriscada^{64,65}. Os fatores de risco cardíaco incluem função ventricular esquerda deficiente; infarto do miocárdio recente; dificuldade para realizar cirurgia em artérias coronárias diferentes da LDA, por exemplo, estenose proximal elegível para ICP e qualidade das artérias distais inadequada para uma anastomose de bypass confiável ou ausência de condutos adequados, respectivamente (ou seja, indisponibilidade de enxertos venosos)⁶⁶.

Isso diz respeito igualmente aos pacientes que tiveram ICP emergencial realizada em artérias coronárias diferentes da LDA, devido à síndrome coronariana aguda (SCA) e têm estenose da LDA, que não é idealmente adequada para intervenção posterior, como, por exemplo, oclusão crônica ou lesões complexas. Outros fatores de risco incluem vasta calcificação da aorta ou do anel mitral, que aumenta o risco de acidente vascular cerebral perioperatório durante a manipulação. A preferência de um paciente que exige o procedimento menos invasivo, mesmo após ser informado sobre a cirurgia de bypass como um procedimento padrão no caso particular, também deve ser levada em consideração. Lesões distais complexas do tronco principal esquerdo também são ideais para RCH se o território da artéria circunflexa for passível de ICP⁶⁶.

Tabela 1 – Resumo dos casos indicados para procedimento de RCH.

Condições clínicas	1. Instabilidade hemodinâmica
	2. Arritmias ventriculares malignas
	3. Insuficiência cardíaca congestiva descompensada ou fração de ejeção gravemente deprimida
	4. História de doença pulmonar crônica (VEF1 < 50%) prevista ou dependência de oxigênio domiciliar, impedindo intubação
	5. Coagulopatia (aumento do risco de sangramento)
	6. História de pericardite
	7. Toracotomia esquerda prévia
Condições que excluem o enxerto de LIMA-to-LAD	1. LIMA inutilizável ou usado anteriormente
	2. Cirurgia torácica prévia envolvendo o espaço pleural esquerdo
	3. LAD de baixa qualidade ou difusamente doente
	4. Irradiação da parede torácica
	5. Estenose da artéria subclávia esquerda
Condições que excluem ICP	1. Intolerância a medicamentos antiplaquetários duplos (alergia ou intolerância)
	2. Doença vascular periférica grave que impeça o acesso femoral, radial ou braquial
	3. Características da lesão indicativas de alto risco previsto de reestenose
	4. Risco de nefropatia induzida por contraste

Limitações para RCH

1. Maior tempo de operação

2. Tecnicamente exigente para o cirurgião
3. Menor permeabilidade da anastomose dependendo da curva de aprendizado
4. Necessidade de imagem intraoperatória que exija suíte híbrida
5. Colaboração entre cirurgiões e cardiologistas

Tabela 2 – Contraindicações para RCH.

Pacientes com alta incidência prevista de morbidade e mortalidade com CABG convencional

1. Idade avançada

2. Fragilidade acentuada
3. Múltiplas comorbidades
4. Comprometimento cerebrovascular importante com história de acidente vascular cerebral ou paraplegia
5. Doença grave das artérias carótidas
6. Doença pulmonar se permitir ventilação pulmonar única

Condições que aumentam as taxas de complicações da esternotomia

1. Esternotomia prévia (reoperação)

2. Histórico de infecção esternal
3. Mediastinite prévia
4. Tumores que afetam o esterno (por exemplo, mieloma) e tratamento prévio de radiação no tórax
5. Terapia com corticoides
6. Obesidade grave com diabetes
7. Comprometimento importante da mobilidade que restringe a reabilitação subsequente (muletas, cadeira de rodas)

Fatores de risco cardíaco específicos

1. Função ventricular esquerda prejudicada

2. Infarto do miocárdio recente
3. Dificuldade para realizar cirurgia em artérias coronárias diferentes da DA (por exemplo, alvos não DA desfavoráveis ou lesões distais na artéria circunflexa ou coronária direita)

Outros

1. Ausência de condutos venosos ou arteriais adequados
2. Pacientes que não desejam se submeter à esternotomia mediana
3. Lesão da DA com calibre adequado para CABG minimamente invasivo ou endoscópico

4. Vasta calcificação da aorta ou do anel mitral

A revascularização híbrida eletiva é contraindicada em pacientes hemodinamicamente instáveis, incluindo infarto agudo do miocárdio (IMA) e choque cardiogênico, nos casos de cardiomiopatia isquêmica descompensada grave e em pacientes com doença pulmonar grave, que impede a ventilação de um pulmão, ou com disfunção ventricular direita grave⁶⁶.

As condições que impedem o desempenho confiável da anastomose LIMA-to-LAD se referem a históricos de pericardite, toracotomia esquerda prévia ou cirurgia da área pleural esquerda, aderências pleurais extensas no espaço pleural esquerdo, uso ou dano à LAD em cirurgia cardíaca prévia, qualidade insatisfatória da LAD e estenose ou oclusão importante da artéria subclávia esquerda, quando não tratada previamente. Também não se deve considerar a terapia combinada caso a ICP, em artérias coronárias diferentes da LAD, não seja tecnicamente viável ou altamente arriscada. A disfunção renal com risco de nefropatia, induzida por contraste e intolerância ao tratamento prolongado com clopidogrel, é outra condição que tem um papel importante no processo de tomada de decisão⁶⁶.

7. ESTRATÉGIA PARA REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA HÍBRIDA

Em relação ao momento do procedimento específico, três estratégias básicas são possíveis:

- ICP primeiro, seguido por cirurgia de by-pass;
- Cirurgia de bypass seguida por ICP; ou
- Ambos realizados simultaneamente ao longo de um procedimento integrado.

No caso de procedimentos separados, eles podem ser executados com horas ou semanas de intervalo. Cada uma dessas técnicas tem vantagens e desvantagens que devem ser levadas em consideração ao planejar as táticas de tratamento. ICP antes da cirurgia permite a revascularização cirúrgica completa em caso de intervenção malsucedida. Este é um método primário em SCA, exceto aquelas causadas por LDA⁶⁷⁻⁶⁹.

Em alguns casos, permite a melhoria do fluxo colateral para LDA e, portanto, diminui o risco de vasta isquemia durante a cirurgia subsequente nesta artéria. Em contraste, a realização tardia do bypass mamário não permite verificar sua permeabilidade imediatamente após a cirurgia. Porém, a principal desvantagem é o conflito do uso da terapia antiplaquetária dupla, incluindo clopidogrel após a ICP e a necessidade de hemostasia satisfatória após a cirurgia. Além disso, existe o risco de sangramento pós-operatório e perdas de sangue é aumentado⁶⁷⁻⁶⁹.

No entanto, a maioria das evidências sobre o aumento do sangramento pós-operatório após clopidogrel decorre de ensaios que usam técnicas cirúrgicas clássicas, sem o uso de cirurgia minimamente invasiva. Ensaios de tamanho moderado com tratamento perioperatório com clopidogrel, comparando o acesso híbrido à cirurgia clássica, mostraram baixa taxa de complicações hemorrágicas e perdas sanguíneas no grupo híbrido⁷⁰⁻⁷². Em um grupo de 17 pacientes tomando clopidogrel antes da cirurgia, houve apenas 1 evento hemorrágico importante⁷³.

Outro problema potencial pode ser o término do efeito da heparina após a cirurgia, o que pode levar a uma possível trombose do stent. Não há registros de trombose aguda do stent imediatamente após a cirurgia. Uma das possibilidades eficazes e ao mesmo tempo mais brandas de anticoagulação durante a ICP, bem como a cirurgia, é o uso de bivalirudina em vez de heparina. Houve três eventos de sangramento que exigiram revisão cirúrgica em um grupo de 58 pacientes⁷⁴.

O maior grupo, onde a ICP é realizada antes da cirurgia, é representado por pacientes com SCA causada por artérias diferentes da LDA, que precisa ser tratada com urgência. No caso de lesões complexas importantes fora da LDA, onde o risco de intervenção malsucedida é maior (lesões tipo C, oclusões crônicas), é melhor manter a possibilidade de revascularização cirúrgica completa como um plano de backup. Este método deve ser considerado quando complicações decorrentes de possível oclusão de outra artéria durante a revascularização da LDA são iminentes, como, por exemplo, oclusão iminente de um grande vaso na presença de estenose crítica por possível queda da pressão arterial⁷⁵.

Em relação às preocupações sobre complicações hemorrágicas, o bypass para LAD antes da ICP é preferido na maioria dos casos. Ele oferece a vantagem de intervenção em ambiente protegido de LAD revascularizada, o que é importante quando há doença grave da artéria coronária principal esquerda. Pode então ser intervencionado com segurança, com o objetivo de revascularizar a área dos ramos circunflexos – a chamada artéria coronária principal esquerda protegida⁷⁶⁻⁷⁸.

A permeabilidade do enxerto mamário pode ser verificada durante o procedimento e possíveis problemas corrigidos. Em caso de falha do procedimento intervencionista ou complicação grave, o paciente fica exposto a maior risco de reoperação. Ainda não está claro qual é o intervalo de tempo ideal entre a cirurgia e a ICP. Normalmente, leva vários dias, oferecendo tempo suficiente para corrigir as alterações pró-inflamatórias e pró-coagulantes induzidas pela cirurgia⁷⁶⁻⁷⁸.

A cirurgia de bypass simultânea em LAD e ICP por meio de um procedimento integrado tem múltiplas vantagens potenciais. O paciente deixa o hospital completamente revascularizado, o que elimina os riscos e a carga psicológica representada pela espera pelo próximo procedimento. A angiografia perioperatória do bypass permite a avaliação da qualidade da anastomose e a correção imediata de um possível problema de permeabilidade. Ao contrário, a presença da equipe cirúrgica permite uma intervenção coronária agressiva, pois em caso de sua falha a resolução cirúrgica imediata é possível⁷⁹.

A vantagem de uma intervenção em condições seguras de anestesia total, com monitoramento completo do paciente, também não é descartada. No entanto, o procedimento simultâneo com a necessidade de terapia antiplaquetária dupla subsequente abre novamente a questão de possíveis complicações hemorrágicas. Em relação ao fato de que o clopidogrel é administrado após a cirurgia, esse risco é provavelmente menor. Uma das desvantagens é a necessidade de um equipamento adequado da sala de cirurgia, com sistema angiográfico de alta qualidade⁸⁰.

A revascularização híbrida simultânea requer cooperação e coordenação de duas equipes diferentes – a cirúrgica e a cardiológica. Isso pode representar um problema logístico, desconsiderando as barreiras mentais que também podem impedir a implementação desses métodos⁸¹. O desenvolvimento de procedimentos híbridos em áreas diferentes da terapia da doença cardíaca isquêmica indica que o pessoal apropriado e as condições instrumentais para procedimentos cirúrgicos e intervencionistas simultâneos serão cada vez mais acessíveis⁸².

8. ALGUNS RESULTADOS OBTIDOS

Apesar do interesse pelo conceito de RCH, a quantidade de locais dedicados a essa questão continua muito pequena e os dados permanecem escassos. A maioria dos estudos são observacionais de centro único, correspondendo a um número limitado de pacientes. Além disso, eles são heterogêneos com relação aos critérios de seleção, estratégia de procedimento híbrido, técnica cirúrgica, modo de intervenção, avaliação de resultados e duração do acompanhamento.

A partir dos dados apresentados, é possível dizer que a RCH é segura. A mortalidade perioperatória variou entre 0 a 2%, e a mortalidade média de todos os estudos é de 0 a 3%. A permeabilidade do enxerto a médio prazo para LAD é alta – 92 a 100% e totalmente comparável aos dados de métodos padrão^{83,84}. A sobrevida a médio prazo sem eventos adversos é de 90% em média. Esses resultados podem ser comparados, por exemplo, ao braço cirúrgico do estudo SYNTAX, onde pacientes com DAC múltipla foram revascularizados, principalmente, com enxertos arteriais, a mortalidade geral após 12 meses foi de 3,5%, a necessidade de revascularização subsequente de 5,9%, e a sobrevida livre de eventos adversos de 87,6%³.

O primeiro ensaio clínico randomizado (RCT), comparando RCH (CABG primeiro) e a CABG padrão, foi o Prospective Randomized Pilot Study Evaluating the Safety and Efficacy of Hybrid Revascularization in Multivessel Coronary Artery Disease (POL-MIDES)⁸⁵. Nele, um total de 200 pacientes consecutivos com DAC multiarterial – confirmada angiograficamente, envolvendo a LDA proximal e uma lesão significativa (> 70%), em pelo menos um vaso epicárdico não LAD importante, passível de ICP e CABG – foi randomizado para RCH ou CABG convencional. Ambos os grupos tinham características demográficas basais, perfis de fatores de risco e pontuações SYNTAX semelhantes. A RCH foi viável para 93,9% dos pacientes, enquanto a conversão para CABG padrão foi necessária para 6,1%. Em 1 ano, ambos os grupos apresentaram mortalidade por todas as causas (CABG 2,9% vs. RCH 2%) e taxas de sobrevida livre de MACE semelhantes (CABG 92,2% vs. RCH 89,8%).

O Hybrid REvascularization Versus Standards (HREVS)⁸⁶ é um estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, aberto, de grupo paralelo, de segurança e eficácia, conduzido entre 2013 e 2017. Nele, 155 pacientes com DAC multiarterial foram randomizados em três grupos: CABG, ICP e HMR. Aos 12 meses, a isquemia miocárdica residual e o MACE foram semelhantes nos três braços do estudo, sem fornecer evidências de benefícios de RCH em pacientes nos quais ICP, CABG e RCH são igualmente viáveis.

Outro estudo observacional multicêntrico, Hybrid Coronary Revascularization for the Treatment of Multivessel Coronary Artery Disease⁸⁷, foi conduzido entre 2012 e 2015. Ao longo

de 18 meses, 200 pacientes com RCH e 98 pacientes com ICP multiarterial foram inscritos em 11 locais. O desfecho primário foi eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (MACE) – ou seja, morte, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, revascularização repetida – dentro de 12 meses após a intervenção. A idade média foi de $64,2 \pm 11,5$ anos; sendo 25,5% dos pacientes mulheres, 38,6% diabéticos e 4,7% com histórico de AVC anterior. 38% tinham DAC de três vasos, e a pontuação média SYNTAX foi de $19,7 \pm 9,6$. Ajustadas para o risco basal, as taxas de MACE foram semelhantes entre os grupos dentro de 12 meses após a intervenção e durante uma mediana de 17,6 meses de acompanhamento. Esses dados observacionais sugerem que não há diferença significativa nas taxas de MACE ao longo de 12 meses entre pacientes tratados com ICP multiarterial ou RCH.

Os resultados de uma meta-análise sobre RCH vs. CABG para DAC multiarterial mostraram que a RCH não foi inferior à CABG em termos de MACE durante a hospitalização, e nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos RCH e CABG, em desfechos hospitalares e de acompanhamento de 1 ano de morte, IM, AVC e prevalência de FA e insuficiência renal. A RCH foi associada a uma menor necessidade de transfusão de hemácias e menor tempo de internação na UTI e no hospital do que a CABG. Eles concluíram que a RCH é viável, segura e eficaz para o tratamento da DAC multiarterial, com desfecho hospitalar e de acompanhamento de 1 ano semelhantes, além de necessidade significativamente menor de transfusão de hemácias e recuperação mais rápida em comparação com a CABG⁸⁸.

Dados de uma revisão sistemática indicaram que a RCH é viável e segura para um grupo-alvo específico – com pouco mais de 60 anos de idade; principalmente estável, anatomia favorável à DAC; risco intermediário e escores SYNTAX; e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ou levemente prejudicada – com resultados aceitáveis em médio prazo, que não são inferiores à CABG convencional. Porém, os dados para grupos de maior risco, que teoricamente se beneficiariam mais da RCH, são fracos ou inexistentes e, por isso, nenhuma inferência ou generalização pode ser feita a respeito do papel da RCH nesses pacientes⁸⁹.

Kon et al⁹⁰, por sua vez, compararam um procedimento de RCH de abordagem simultânea, incluindo bypass de artéria coronária direta minimamente invasivo (MIDCAB), em 15 pacientes, e bypass da artéria coronária sem bomba (OPCAB), em 30 controles. Os resultados foram favoráveis ao procedimento RCH. Assim, os pacientes RCH tiveram melhor hemodinâmica pré-operatória, precisaram de menos transfusões de células sanguíneas, tiveram tempos de intubação mais curtos e menos aumento pós-operatório dos valores de creatinina sérica e custos pós-operatórios reduzidos.

Os escores máximos de dor foram maiores após MIDCAB, mas a duração do tempo necessário para a dor resolver completamente foi menor para RCH. Os escores gerais de satisfação foram significativamente maiores após o procedimento híbrido. Em 1 ano, não houve mortalidade em nenhum dos grupos. Eventos adversos cardíacos importantes foram observados em 7 de RCH e em 23% dos pacientes OPCAB. Os pacientes retornaram ao trabalho ou às atividades normais mais rapidamente após a RCH. A permeabilidade do enxerto a longo prazo foi avaliada com o uso de angiografia por tomografia computadorizada e demonstrou uma falha de stent no grupo híbrido, em comparação com sete falhas de SVG no grupo OPCAB⁹⁰.

Em outra meta-análise que incluiu 1190 pacientes – 1 caso-controle e 5 estudos de propensão pareada –, não foram encontradas diferenças significativas para o composto de morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou revascularização repetida em 1 ano⁹¹.

No estudo de Hu et al⁹², RCH simultâneas foram realizadas em 104 pacientes e comparadas aos resultados clínicos de 18 meses com um grupo OPCAB pareado 1:1. O procedimento RCH implicou um procedimento OPCAB em pacientes pré-tratados com aspirina em baixa dosagem. Heparina não fracionada foi administrada no início da operação e foi revertida após o procedimento de enxerto, enquanto clopidogrel foi administrado por meio de uma sonda nasogástrica, antes da colocação do stent, e o paciente foi re-heparinizado. O procedimento RCH total exigiu um tempo de operação mais longo em comparação com OPCAB, mas a necessidade de transfusão de sangue foi reduzida. Após 18 meses, a sobrevida livre de MACE em pacientes tratados com RCH foi comparada favoravelmente com OPCAB.

Um dos maiores estudos de RCH assistida por robótica (RECAB) foi publicado por Kiaii et al⁷⁴. A ICP foi realizada de forma híbrida imediatamente após a anastomose de bypass em 58 pacientes. A conversão para esternotomia com revascularização cirúrgica completa foi realizada em dois pacientes, devido a arritmias durante a sutura do bypass. A maioria dos 65 stents usados eram liberadores de fármacos. A angiografia imediatamente após a cirurgia provou a patência da LIMA em 93% dos enxertos. A taxa de patência da LIMA foi de 91% na angiografia coronária em

um total de 54 pacientes. Houve reestenose em nove stents e oclusão do stent em dois pacientes. A reintervenção foi realizada em apenas dois pacientes.

Resultados semelhantes foram alcançados pelo RECAP em um estudo com 54 pacientes, no qual 35% deles foram submetidos a ICP antes e o restante após a cirurgia. A mortalidade perioperatória foi insignificante. A reangiografia coronária foi realizada em 18,5% dos pacientes durante o acompanhamento de, em média, 11 meses. O enxerto mamário estava patente em todos os casos e dois pacientes apresentaram reestenose intra-stent, enquanto um paciente apresentou oclusão do stent. A reintervenção foi realizada em um paciente. A sobrevida global livre de eventos foi de 87 e 97% dos pacientes não apresentaram angina de peito⁹³.

Davidavicius et al⁹⁴ publicaram em seu estudo um conceito de racionalização para revascularizações híbridas. Em 20 pacientes, potencialmente elegíveis para revascularização híbrida (RECAP), a avaliação funcional da estenose nas artérias, excluindo a LDA, foi feita usando a reserva de fluxo fracionada (FFR). Em 14 pacientes, foi realizada antes do procedimento assistido por robótica, em seis deles depois. A ICP ocorreu apenas em caso de estenose hemodinamicamente significativa (valor de FFR menor que 0,80) – em 14 pacientes, todos os quais tinham um stent padrão implantado (95%).

A intervenção foi adiada em seis pacientes que não tinham estenose hemodinamicamente significativa. O procedimento robótico para a LDA foi livre de complicações e todos os enxertos arteriais estavam patentes na angiografia pós-operatória. No check-up de médio prazo após 19 meses, em média, nenhum dos pacientes teve evento adverso cardiovascular e seu teste de estresse foi negativo. Apenas um paciente foi submetido a reangiografia coronária, devido à dor torácica com reestenose intra-stent angiograficamente e funcionalmente não significativa (FFR maior que 0,80). A medição do FFR permite a restrição do uso de ICP apenas a lesões que causam isquemia e, portanto, reduz o risco do procedimento em si, bem como o risco de reestenose significativa⁹⁴.

9. EQUIPE CARDÍACA HÍBRIDA

O desempenho do RCH depende do desenvolvimento e manutenção de uma equipe cardíaca cooperativa. Enquanto a equipe cardíaca se dedica a casos cardíacos estruturais em muitas instituições, o conceito original de uma equipe cardíaca se desenvolveu durante o início da ICP. Os elementos necessários de uma equipe cardíaca coronária dependem de múltiplos fatores que devem ser comuns entre todos os centros que buscam fornecer cuidados ideais para pacientes com DAC, sendo eles^{6,7}:

1. Um reconhecimento compartilhado por cardiologistas intervencionistas e especialistas em cirurgia coronária de que o tratamento médico, a ICP e a RCH devem desempenhar papéis importantes no tratamento de pacientes coronários com DAC multiarterial, e que uma equipe cardíaca coronária colaborativa é a condição primordial de um tratamento coronário abrangente e centrado no paciente;
2. A viabilidade evidente de ICP multiarterial ou RCH em um paciente individual não é uma indicação para realizar esse procedimento. Em vez disso, apenas a discussão colaborativa dos benefícios relativos de curto e longo prazo de terapia médica direcionada por diretrizes, ICP, CABG tradicional e RCH pode otimizar a designação de pacientes para cada uma delas;
3. Um conjunto de habilidades coletivas que permite à equipe cardíaca oferecer atendimento de última geração em terapia médica orientada por diretrizes, ICP multiarterial (com novos DESs, excelência técnica e uso rotineiro de reserva de fluxo fracionada), CABG (com múltiplos ou todos os condutos arteriais, minimizando ou evitando a manipulação aórtica) e RCH (com técnicas minimamente invasivas de preservação do esterno, aplicadas com alto nível de sucesso e morbidade e mortalidade mínimas).
4. Quando os itens de 1 a 3 forem alcançados, a equipe cardíaca decidirá qual terapia recomendar a cada paciente, com a garantia de que todos os membros da equipe se beneficiarão ao fornecer o melhor atendimento a cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Staehle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–72.

2. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes Jr DR, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–38.
3. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467–76.
4. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–84.
5. Wrigley BJ, Dubey G, Spyt T, Gershlick AH. Hybrid revascularisation in multivessel coronary artery disease: could a combination of CABG and PCI be the best option in selected patients. *EuroIntervention* 2013;8:1335–41.
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King 3rd SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2012;126:e354–471.
7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention* 2015;10:1024–94.
8. Harskamp RE, Zheng Z, Alexander JH, Williams JB, Xian Y, Halkos ME, Brennan JM, de Winter RJ, Smith PK, Lopes RD. Status quo of hybrid coronary revascularization for multi-vessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2013;96:2268–77.
9. Kappetein AP, Head SJ. CABG, stents, or hybrid procedures for left main disease. *EuroIntervention* 2015;11:V111–4.
10. Shah PJ, Durairaj M, Gordon I, Fuller J, Rosalion A, Seevanayagam S, Tatoulis J, Buxton BF. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:118–24.
11. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts – effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216–9.
12. 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 graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1–6.
13. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93–101.
14. Mehta RH, Honeycutt E, Shaw LK, Milano CA, Smith PK, Harrington RA, Sketch Jr MH. Clinical and angiographic correlates of short- and long-term mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007;100:1538–42.
15. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson Jr TB, Lorenz TJ, Goyal A, Gibson M, Mack MJ, Gennevois D, Califf RM, Kouchoukos NT, PREVENT IV Investigators. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft

failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2446–54.

16. Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, de Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg* 2013;257:824–33.

17. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach ME, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Weintraub WS, Guyton RA. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA* 2004;291:1841–9.

18. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2149–56.

19. Ioannidis JP, Galanos O, Katritsis D, Connery CP, Drossos GE, Swistel DG, Anagnostopoulos CE. Early mortality and morbidity of bilateral versus single internal thoracic artery revascularization: propensity and risk modeling. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:521–8.

20. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31:2470–81.

21. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Reggiani LB, Sangiorgi D, Alessi L, De Servi S, Branzi A, Stone GW. Risk of stroke with coronary artery bypass graft surgery compared with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:798–805.

22. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937–48.

23. Yeung AC, Leon MB, Jain A, Tolleson TR, Spriggs DJ, Mc Laurin BT, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Cutlip DE, Massaro JM, Mauri L, RESOLUTE US Investigators. Clinical evaluation of the resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1778–83.

24. Weisz G, Leon MB, Holmes Jr DR, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, Cohen SA, Wang H, Cutlip DE, Moses JW. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1488–97.

25. Alfonso F, Perez-Vizcayno M-J, Hernandez R, Fernandez C, Escaned J, Banuelos C, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Angel J, Cequier A, Sabate M, Moris C, Zueco J, Seabra-Gomes R, Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stent Implantation (RIBS-I) and Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) Investigators. Sirolimus eluting stents versus bare-metal stents in patients with in-stent restenosis: results of a pooled analysis of two randomized studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:459–67.

26. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663–74.

27. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773–80.

28. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T, Shiode N, Namura M, Sone T, Oshima S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hayashi Y, Nobuyoshi M, Mitudo K. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j- Cypher Registry. *Circulation* 2012;125:584–91.
29. Costa JR, Sousa A, Moreira A, Costa R, Cano M, Maldonado G, Palmieri B, Sousa JE. Ten-year follow-up of the DESIRE registry: a single-center perspective on drug-eluting stents a decade later. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E324.
30. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetznos D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606–13.
31. Garg S, Serruys PW, Miquel-Hebert K. Four-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:1012–7.
32. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation* 2005;111:3435–42.
33. Leacche M, Byrne JG, Solenkova NS, Reagan B, Mohamed TI, Fredi JL, Zhao DX. Comparison of 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting surgery versus hybrid coronary revascularization stratified by SYNTAX and euro- SCORE. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1004–12.
34. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology. Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:123–210.
35. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, Bosco G, Calafiore AM. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation. *Lancet*. 1996;347:757–8.
36. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68:939–50.
37. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335:217–25.
38. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1600–6.
39. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6530.
40. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961–72.
41. Mahmarian JJ, Pratt CM, Boyce TM, Verani MS. The variable extent of jeopardized myocardium in patients with single vessel coronary artery disease: quantification by thallium-201 single proton emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17: 355–62.
42. Klein LW, Weintraub WS, Argawal JB, et al. Prognostic significance of severe narrowing of the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol*. 1986;58:42–6.
43. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, LauerMS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularisation in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290–5.

44. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2:519–26.
45. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:93–101.
46. Hayward PA, Buxton BF. Contemporary coronary graft patency: 5- year observational data from a randomized trial of conduits. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:795–9.
47. Investigators BARI. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1600–6.
48. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N. Engl J Med.* 2012;367:2375–84.
49. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA.* 2004;291:1841–9.
50. Barner HB. Operative treatment of coronary atherosclerosis. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1473–82.
51. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, et al. Efficacy and safety of Edifoligide, an E2F transcription factor decoy for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery. PREVENT IV: a randomised controlled trial. *JAMA.* 2005;294: 2446–54.
52. Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg.* 2005;79: 544–51.
53. Khot UN, Friedman DT, Patterson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation.* 2004;109:2086–91.
54. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the radial artery patency and clinical outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:60–7.
55. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG Jr. Risks of bilateral mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:210–9.
56. Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, et al. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102:342–7.
57. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299:1903–13.
58. Carrie D, Berland J, Verheye S, et al. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1371–6.
59. Stefanini GG, Serruys PW, Silber S, et al. The impact of patient and lesion complexity on clinical and angiographic outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial (a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2221–32.

60. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5- year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629–38.
61. Farooq V, Serruys PW, Zhang Y, et al. Short-term and long-term clinical impact of stent thrombosis and graft occlusion in the SYNTAX Trial at 5 years: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2360–9.
62. Cohen HA, Zenati M, Smith AJ, et al. Feasibility of combined percutaneously transluminal angioplasty and minimally invasive direct coronary artery bypass in patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 1998;98:1048–50.
63. Elefteriades JA. Mini-CABG: a step forward or backward: the Bpropoint of view. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11:661–8.
64. Us MH, Basaran M, Yilmaz M, et al. Hybrid coronary revascularisation in high risk patients. *Tex Heart Inst J*. 2006;33: 458–62.
65. Hozhey DM, Jacobs S, Mochalski M, et al. Minimally invasive hybrid coronary artery revascularisation. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1856–60.
66. Kiaii B, McClure S, Stewart P, et al. Simultaneous integrated coronary artery revascularisation with long-term angiographic followup. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:702–8.
67. Maltas S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:127–31.
68. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Clopidogrel treatment before coronary artery bypass graft surgery increases postoperative morbidity and blood product requirement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:60–6.
69. Ascione R, Gosh A, Rogers CA, et al. In-hospital patients exposed to Clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg*. 2006;79:1210–6.
70. de Canniere D, Jansens JL, Goldschmidt-Clermont P, et al. Combination of minimally invasive coronary bypass and percutaneous transluminal coronary angioplasty in the treatment of double-vessel coronary disease: two year follow-up of a new hybrid procedure compared with "on-pump" double bypass grafting. *Am Heart J*. 2001;142:563–70.
71. Reicher B, Poston RS, Mehra MR, et al. Simultaneous hybrid percutaneous coronary intervention and minimally invasive surgical bypass grafting: feasibility, safety and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2008;155:661–7.
72. Kon ZN, Brown EN, Tran R, et al. Simultaneous coronary revascularisation reduces morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:367–75.
73. DePaulis R, Notaris D, Scaffa R, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: the role of skeletonisation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:536–43.
74. Kiaii B, McClure S, Stewart P, et al. Simultaneous integrated coronary artery revascularisation with long-term angiographic follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:702–8.
75. Vassiliades TA, Kilgo PD, Souhlas JS, et al. Clinical outcomes after hybrid coronary revascularisation versus off-pump coronary artery bypass: a prospective evaluation. *Innovations*. 2009;4:299–306.
76. Mack MJ, Brown DL, Sankaran A. Minimally invasive coronary bypass for protected left main coronary stenosis angioplasty. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:545–6.

77. Zimrin D, Reyes PA, Reicher B, et al. A hybrid alternative for high risk left main disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:123–7.
78. Riess F-C, Bader R, Kremer P, et al. Coronary hybrid revascularisation from January 1997 to January 2001: a clinical follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1849–55.
79. DeRose JJ. Integrated hybrid coronary revascularisation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21:229–36.
80. Halkos ME, Cooper MA, Petersen R, et al. Early administration of Clopidogrel is safe after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:815–9.
81. King SB 3rd. Who are interventionalists? What about surgeons? *J Am Coll Cardiol.* 2008;1:109–10.
82. Byrne JG, Leacce M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2008;1:459–68.
83. Kettering K, Dapunt O, Baer FM. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: a systematic review. *J Cardiovasc Surg.* 2004;45:255–64.
84. Holzhey DM, Jacobs MD, Mochalski M, et al. Seven-year follow up after minimally invasive direct coronary artery bypass: experience with more than 1300 patients. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:108–14.
85. Gasior M, Zembala MO, Tajstra M, et al. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:1277–83.
86. Ganyukov V, Kochergin N, Shilov A, Tarasov R, Skupien J, Szot W, Kokov A, Popov V, Kozyrin K, Barbarash O, Barbarash L, Musialek P. Randomized Clinical Trial of Surgical vs. Percutaneous vs. Hybrid Revascularization in Multivessel Coronary Artery Disease: Residual Myocardial Ischemia and Clinical Outcomes at One Year-Hybrid coronary REvascularization Versus Stenting or Surgery (HREVS). *J Interv Cardiol.* 2020 Jan 3;2020:5458064.
87. Puskas JD, Halkos ME, JJ DR, et al. Hybrid coronary revascularization for the treatment of multivessel coronary artery disease: a multicenter observational study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:356–65.
88. Zhu P, Zhou P, Sun Y, Guo Y, Mai M, Zheng S. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and metaanalysis. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:63.
89. Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, Maisano F. Hybrid coronary revascularization: promising, but yet to take off. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:85–97.
90. Kon ZN, Kwon MH, Collins MJ, et al. Off-pump coronary artery bypass leads to a regional hypercoagulable state not detectable using systemic markers. *Innovations (Phila).* 2006;1:232–8.
91. Harskamp RE, Williams JB, Halkos ME, et al. Meta-analysis of minimally invasive coronary artery bypass versus drug-eluting stents for isolated left anterior descending coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:1837–42.
92. Hu S, Li Q, Gao P, et al. Simultaneous hybrid revascularization versus off-pump coronary artery bypass for multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:432–8.
93. Stahl KD, BoydWD, Vassiliades TA, et al. Hybrid robotic coronary artery surgery and angioplasty in multi-vessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:S1358–62.

94. Davidavicius G, Van Praet F, Mansour S, et al. Hybrid revascularisation strategy: a pilot study on the association of robotically enhanced minimally invasive direct coronary artery bypass surgery and fractional-flow-reserve-guided percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;112:1317–22.