

# Uso de *Stent* vs. Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Doença de Tronco de Coronária Esquerda: Uma Metanálise de Estudos Randomizados com Avaliação de Subgrupos

*Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multi-Vessel and Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials with Subgroups Evaluation*

Pedro José Negreiros de Andrade,<sup>1,2</sup> João Luiz de Alencar Araripe Falcão,<sup>1,2</sup> Breno de Alencar Araripe Falcão,<sup>1,2</sup> Hermano Alexandre Lima Rocha<sup>1,2</sup>

Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes de Messejana,<sup>1</sup> Fortaleza, CE – Brasil  
Universidade Federal do Ceará,<sup>2</sup> Fortaleza, CE – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A comparação entre a intervenção coronária percutânea (ICP) utilizando *stents* e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) permanece controversa.

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática com metanálise da ICP utilizando *stents* vs. CRM em estudos clínicos randomizados.

**Métodos:** Foram pesquisadas bases de dados eletrônicas para identificar estudos randomizados comparando a ICP com *stents* vs. CRM em multiarteriais e lesão de tronco de coronária esquerda desprotegida (LTCED). Foram encontrados quinze estudos, e seus resultados foram agrupados. As diferenças entre os estudos foram consideradas significativas com valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Nos dados agrupados ( $n = 12.781$ ), a mortalidade em 30 dias e o acidente vascular cerebral (AVC) tiveram menor incidência com a ICP (1% versus 1,7%,  $p = 0,01$ ; 0,6% versus 1,7%,  $p < 0,0001$ ); não houve diferença na mortalidade em um e dois anos (3,3% versus 3,7%,  $p = 0,25$ ; 6,3% versus 6,0%,  $p = 0,5$ ). A mortalidade em longo prazo favoreceu a CRM (10,6% versus 9,4%,  $p = 0,04$ ), particularmente nos estudos realizados na era do *stent* farmacológico (SF) (10,1% versus 8,5%,  $p = 0,01$ ). Nos diabéticos ( $n = 3.274$ ), a mortalidade em longo prazo favoreceu a CRM (13,7% versus 10,3%;  $p < 0,0001$ ). Em seis estudos de LTCED ( $n = 4.700$ ) não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,6% versus 1,1%,  $p = 0,15$ ), mortalidade em um ano (3% versus 3,7%,  $p = 0,18$ ) e mortalidade em longo prazo (8,1% versus 8,1%) entre ICP e CRM; a incidência de AVC foi menor com a ICP (0,3% versus 1,5%;  $p < 0,001$ ). Diabetes e um escore SYNTAX elevado foram os subgrupos que influenciaram de maneira mais adversa os resultados da ICP.

**Conclusão:** Comparada à CRM, a ICP com *stent* apresentou menor mortalidade em 30 dias, maior mortalidade tardia e menor incidência de AVC. Diabetes e escore SYNTAX elevado foram os subgrupos que influenciaram de maneira mais adversa os resultados da ICP. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):511-523)

**Palavras-chave:** Revascularização Miocárdica/mortalidade; Intervenção Coronária Percutânea; *Stents* Farmacológicos; *Stents*; Vasos Coronários; Ensaio Clínico Controlado Aleatório; Metanálise.

## Abstract

**Background:** Comparison between percutaneous coronary intervention (PCI) using stents and Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) remains controversial.

**Objective:** To conduct a systematic review with meta-analysis of PCI using Stents versus CABG in randomized controlled trials.

**Methods:** Electronic databases were searched to identify randomized trials comparing PCI using Stents versus CABG for multi-vessel and unprotected left main coronary artery disease (LMCAD). 15 trials were found and their results were pooled. Differences between trials were considered significant if  $p < 0.05$ .

**Results:** In the pooled data ( $n = 12,781$ ), 30 days mortality and stroke were lower with PCI (1% versus 1.7%,  $p = 0.01$  and 0.6% versus 1.7%  $p < 0.0001$ ); There was no difference in one and two year mortality (3.3% versus 3.7%,  $p = 0.25$ ; 6.3% versus 6.0%,  $p = 0.5$ ). Long term mortality favored CABG (10.6% versus 9.4%,  $p = 0.04$ ), particularly in trials of DES era (10.1% versus 8.5%,  $p = 0.01$ ). In diabetics ( $n = 3,274$ ) long term mortality favored CABG (13.7% versus 10.3%;  $p < 0.0001$ ). In six trials of LMCAD ( $n = 4,700$ ) there was no difference in 30 day mortality (0.6% versus 1.1%,  $p = 0.15$ ), one year mortality (3% versus 3.7%,  $p = 0.18$ ), and long term mortality (8.1% versus 8.1%) between PCI and CABG; the incidence of stroke was lower with PCI (0.3% versus 1.5%;  $p < 0.001$ ). Diabetes and a high SYNTAX score were the subgroups that influenced more adversely the results of PCI.

**Conclusion:** Compared with CABG, PCI using Stents showed lower 30 days mortality, higher late mortality and lower incidence of stroke. Diabetes and a high SYNTAX were the subgroups that influenced more adversely the results of PCI. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):511-523)

**Keywords:** Myocardial Revascularization/mortality; Percutaneous Coronary Intervention; Drug-Eluting Stents; Stents; Coronary Vessels; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Pedro José Negreiros de Andrade •  
Rua Francisco Holanda, 992 apt. 1101. CEP 60130-040, Dionísio Torres, Fortaleza, CE – Brasil  
E-mail: pedroneg@gmail.com, pedroneg@gmail.com  
Artigo recebido em 05/03/2018, revisado em 06/08/2018, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20190027

## Introdução

A intervenção coronária percutânea (ICP) com *stent* e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) são alternativas bem aceitas para o tratamento da doença arterial coronariana (DAC). Um grande número de estudos clínicos randomizados (ECRs) comparando os dois procedimentos foram publicados.<sup>1-23</sup> Os estudos foram, em sua maioria, subdimensionados para avaliar desfechos isolados como morte, acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM). Diversas metanálises foram subsequentemente realizadas, agrupando os resultados para superar essa limitação.<sup>24-31</sup> A maior metanálise incluiu um número limitado de estudos na era do *stent* farmacológico (SF) e/ou incluiu também doença monoarterial e estudos na era do balão farmacológico. Em contrapartida, uma metanálise mais recente incluiu um menor número de estudos (apenas da era do SF), e avaliou um grupo específico de pacientes.<sup>28-32</sup> O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de ECRs comparando *stents* (não farmacológicos e farmacológicos) vs. CRM em pacientes multiaarteriais e/ou na lesão do tronco da coronária esquerda desprotegida (LTCED), agrupando dados sobre a mortalidade em diferentes períodos de tempo e utilizando análise de meta-regressão para avaliar subgrupos.

## Métodos

### Estratégias de busca

Estudos randomizados comparando a ICP com *stent* vs. CRM em pacientes multiaarteriais e/ou com LTCED, publicados entre janeiro de 1990 e dezembro de 2017, foram pesquisados nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e em referências bibliográficas publicadas sobre o assunto. Os termos de busca utilizados foram: “*coronary stents*” and “*coronary artery bypass surgery*” e “*randomized controlled trial*”.

### Critérios de inclusão

Foram incluídos na revisão estudos clínicos que: fossem randomizados, comparassem a ICP com *stent* vs. a CRM, considerassem exclusivamente pacientes multiaarteriais e/ou com LTCED, e tivessem um seguimento de pelo menos um ano. Não limitamos nossa pesquisa aos estudos com SF porque os *stents* não farmacológicos (SNF) ainda são usados com frequência em muitos países em desenvolvimento, observando que os estudos com SNF tinham a peculiaridade de avaliar pacientes com doença arterial coronariana menos complexa e que não há evidências definitivas de que os SNF são inferiores aos SF no desfecho mortalidade. A Figura 7 mostra o diagrama de fluxo da estratégia de pesquisa nos bancos de dados. Identificamos um total de 15 ECRs que satisfaziam os requisitos: AWESOM<sup>1</sup>, ERACI II,<sup>2,3</sup> MASS II,<sup>4,6</sup> SOS,<sup>7,8</sup> ARTS,<sup>9,10</sup> LE MANS,<sup>11</sup> SYNTAX,<sup>12-14</sup> CÁRDia,<sup>15</sup> Boldriot et al.,<sup>16</sup> PRECOMBAT,<sup>17,18</sup> Va-Cards,<sup>19</sup> FREEDOM,<sup>20</sup> BEST,<sup>21</sup> NOBLE<sup>22</sup> e EXCEL.<sup>23</sup> Três revisores (PJNA, ATA e JAAF) avaliaram a qualidade dos estudos utilizando a ferramenta *Cochrane Collaboration*.

### Extração de dados

Dois revisores (JAAF e PJNA) obtiveram os dados dos estudos, examinando resumos, resultados, tabelas, apêndices e figuras. Um terceiro autor (BAAF) verificou os resultados.

Os principais desfechos avaliados foram mortalidade, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio (IAM) e nova revascularização. A mortalidade foi dividida em mortalidade precoce, mortalidade em um ano e mortalidade tardia. A mortalidade precoce foi definida como a porcentagem de mortes que ocorreram nos primeiros 30 dias após o procedimento, incluindo as mortes ocorridas depois da randomização mas antes do procedimento. A mortalidade tardia foi definida como a porcentagem de mortes relatadas na última publicação, depois de pelo menos três anos de seguimento. Para a incidência de AVC, foram considerados os eventos ocorridos até um ano após o procedimento. Em doze estudos foram obtidos os resultados em até 30 dias, em 2 estudos<sup>9,12</sup> até um ano e para um deles<sup>21</sup> esta observação não estava disponível. Para a incidência de infarto do miocárdio, consideramos o que foi relatado até um ano após o procedimento. O IAM foi relatado em 13 estudos.<sup>2-5-15</sup> Nos dados agrupados não foram considerados os resultados do estudo NOBLE (*Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study*) porque o mesmo excluiu o infarto do miocárdio perioperatório na maioria dos pacientes.

Uma nova revascularização foi dividida em qualquer forma de nova revascularização (ICP ou CRM) ou nova revascularização por procedimento alternativo (ICP para pacientes do grupo CRM ou CRM para os pacientes do grupo ICP).

### Síntese de dados

As características dos pacientes dos estudos elegíveis foram obtidas através de uma média ponderada dos dados publicados. Para agrupar os resultados de mortalidade e acidente vascular cerebral, o numerador foi o número de eventos e o denominador o total de pacientes. O total de pacientes foi o número de pacientes efetivamente em seguimento, incluindo as mortes. Os estudos foram divididos em estudos da era SF e estudos da era SNF. Estudos que usaram os dois tipos de *stents*<sup>11,15</sup> foram classificados como estudos da era SF. Foram avaliados separadamente os resultados de estudos de tronco de coronária esquerda e mortalidade tardia no subgrupo de diabéticos. Também foi feita uma análise de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM), analisando as variáveis idade, sexo, presença de diabetes, escore SYNTAX e fração de ejeção comprometida em subgrupos com base nos dados publicados em cinco estudos. Os eventos adversos combinados incluíram morte, IAM e nova revascularização. Para agregar os desfechos de mortalidade e AVC, bem como de ECCAM (em subgrupos), foram considerados, sempre que possível, o número absoluto de eventos e de pacientes em seguimento. Caso contrário, as porcentagens foram transformadas em números absolutos.

### Análise estatística

Foram medidos o risco relativo e a diferença de risco após agrupar os resultados de cada um dos desfechos. Para avaliar a significância estatística das diferenças entre o grupo SF e o grupo cirurgia, foi realizada uma metanálise pelo método de Mantel-Haenszel, com modelo de efeito randomizado. Foram calculadas a heterogeneidade dos estudos utilizando o teste Q de Cochran e a significância da medida de efeito meta-analítico através do teste Z. Finalmente, foi realizada

uma análise de meta-regressão utilizando diabetes, idade, sexo, fração de ejeção e escore SYNTAX como fatores. As diferenças entre os resultados nos grupos ICP e CRM foram consideradas significativas se  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Review Manager (RevMan), versão 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014) e o software SPSS for Windows v. 23, IBM Inc. Para representar a heterogeneidade dos estudos, foram construídos gráficos em floresta (*forest plots*). A diferença de risco foi utilizada para construção desses gráficos, pois é um índice mais estável. A possibilidade de viés da publicação foi avaliada por inspeção visual de gráficos de funil (*funnel plots*).

## Resultados

### Características de estudos

Os estudos (tabela 1) incluíram um total de 12.781 pacientes (6.382 no grupo CRM e 6.399 no grupo ICP). Todos os estudos foram considerados de qualidade A ou B em termos de randomização adequada, ocultação adequada e inexistência de vieses de seleção, embora não em termos de realização adequada. Em todos os estudos, os grupos ICP e CRM foram semelhantes, com a exceção do estudo VaCards, onde o grupo ICP apresentou maior incidência de revascularização prévia (na maioria dos casos uma ICP prévia) e maior porcentagem de pacientes com fração de ejeção  $< 55\%$ . A média de idade dos pacientes foi de 64 anos; 74% eram do sexo masculino; 42% eram diabéticos; 28% fumantes; 64% hipertensos; 34% apresentavam angina instável; a fração de ejeção média foi de 58%. Com exceção do estudo AWESOME, todos os estudos tenderam a excluir pacientes com CRM prévia. O escore SYNTAX médio foi 26. De acordo com o número de vasos comprometidos, 20% eram biarteriais, 43% triarteriais e 37% tinham LTCED (isoladamente ou associada a doenças de outros vasos). No grupo CRM, pelo menos um enxerto arterial foi utilizado em 90% dos pacientes. Nos estudos da era do SNF, a cirurgia foi executada quase sempre com a técnica de circulação extracorpórea (CEC); nos estudos da época, a técnica sem CEC com SF foi utilizada em 28% dos pacientes. Algumas características dos estudos merecem destaque: o estudo ERACI II incluiu mais de 90% dos pacientes com angina instável. O estudo AWESOME incluiu apenas pacientes com alto risco cirúrgico; o MASS II incluiu predominantemente angina estável e tinha um braço clínico; o estudo LE MANS utilizou SF e SNF, reservando os SF para o tronco de coronária esquerda com diâmetro de referência  $< 3,8$  mm; o estudo CARDia usou inicialmente o SNF, e avaliou apenas pacientes diabéticos multiarteriais; o estudo SYNTAX avaliou a obstrução do tronco de coronária esquerda e doença multiarterial, utilizando SF de primeira geração (TAXUS); os estudos FREEDOM e VaCards avaliaram exclusivamente pacientes diabéticos multiarteriais; o estudo BEST avaliou pacientes multiarteriais e utilizou apenas *stents* farmacológicos eluidores de everolimus; o estudo de Boudriot et al. avaliou a obstrução do tronco de coronária esquerda utilizando apenas *stents* farmacológicos eluidores de sirolimus; o estudo EXCEL avaliou obstrução do tronco de coronária esquerda e utilizou apenas *stents* farmacológicos eluidores de everolimus; o estudo NOBLE avaliou obstrução do tronco de coronária esquerda e utilizou principalmente *stents* eluidores de biolimus.

### Desfechos

Os resultados estão resumidos nas Figuras 1 a 6. Com relação à mortalidade em 30 dias, os resultados favoreceram a ICP (1% vs. CRM 1,7%,  $p = 0,01$ ), mas os estudos mostraram uma heterogeneidade geral moderada ( $I^2 = 49\%$ ). A heterogeneidade foi particularmente mais elevada nos estudos da era dos SNF ( $I^2 = 83\%$ ) e pode ser atribuída aos resultados significativamente inferiores da cirurgia nos estudos ERACI II e AWESOME. A incidência de AVC foi menor com a ICP (0,6% vs. CRM 1,7%,  $p < 0,0001$ ), com os estudos mostrando baixa heterogeneidade ( $I^2 = 0$ ). Não houve diferença na mortalidade até um ano (ICP 3,3% vs. CRM 3,7%,  $p = 0,25$ ) ou em até dois anos (ICP 6,3% vs. CRM 6,0%,  $p = 0,5$ ). A mortalidade em longo prazo mostrou uma tendência ao favorecimento da CRM (10,6% vs. 9,4%,  $p = 0,04$ ), com estudos mostrando heterogeneidade moderada ( $I^2 = 25\%$ ). As diferenças foram significativas nos estudos da era SF (10,1% vs. 8,5%,  $p = 0,01$ ). Após a exclusão do estudo FREEDOM (que incluía apenas pacientes diabéticos), a diferença global na mortalidade em longo prazo entre ICP e CRM tornou-se não significativa (10,2% vs. 9,4%,  $p = 0,17$ ). A incidência de infarto do miocárdio foi menor com a CRM (ICP 6,4% vs. CRM 5,3% em um ano e ICP 8,8% vs. CRM 6,7% após três anos ou mais), mas os estudos mostraram alta heterogeneidade.

Em 6 estudos que avaliaram a LTCED ( $n = 4700$ ), não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,6% vs. 1,1%,  $p = 0,15$ ) entre ICP e CRM, mas a incidência de AVC foi significativamente menor após a ICP (0,3% vs. 1,1%,  $p = 0,007$ ). Não houve diferença na mortalidade em um ano (3% vs. 3,7%,  $p = 0,18$ ) ou na mortalidade em longo prazo (8,1% vs. 8,1%) entre ICP e CRM. Nove estudos ( $n = 4394$ ) relataram mortalidade em longo prazo em diabéticos (AWESOME, ARTS, ERACII, MASS II, SOS, SYNTAX, CARDia, FREEDOM e BEST). Após o agrupamento dos resultados, a CRM foi associada com mortalidade significativamente menor em longo prazo (13,7% vs. CRM 10,3%,  $p < 0,0001$ ). Depois de excluir os pacientes diabéticos desses nove estudos, a diferença global na mortalidade em longo prazo entre ICP e CRM deixou de ser significativa (9,2% versus 9,2%).

Os dados referentes à nova revascularização são mostrados na figura 5. A superioridade da cirurgia sobre a ICP foi consistente em todos os 15 estudos. No entanto, se considerarmos o risco de uma nova revascularização por procedimento alternativo, houve uma tendência à superioridade da ICP nos estudos ARTS e em todos os estudos da era dos SF.

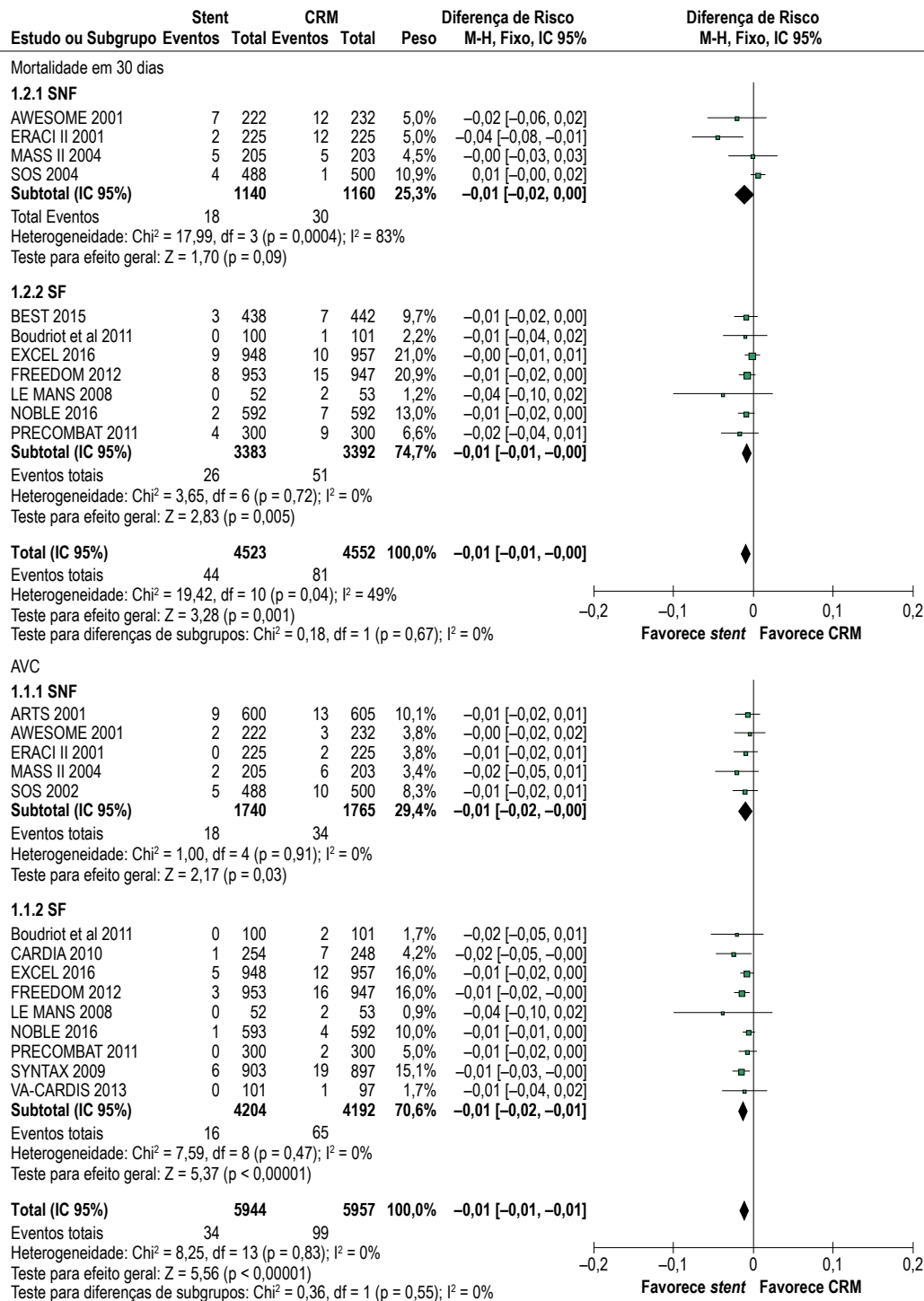
### Resultados dos subgrupos

Cinco estudos forneceram resultados da incidência em longo prazo de eventos adversos combinados (morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) em subgrupos. Em três deles (SYNTAX, PRECOMBAT e BEST), os resultados foram obtidos através da metanálise colaborativa de Lee et al.<sup>24</sup> (Figura 4). Os dados agrupados mostraram que a CRM, em comparação com a ICP, foi associada a uma menor incidência de ECCAM (18,4% vs. 14,4%,  $p < 0,0001$ ). Os subgrupos nos quais a ICP apresentou piores resultados, quando comparados com a CRM por análise de meta-regressão, foram: presença de diabetes

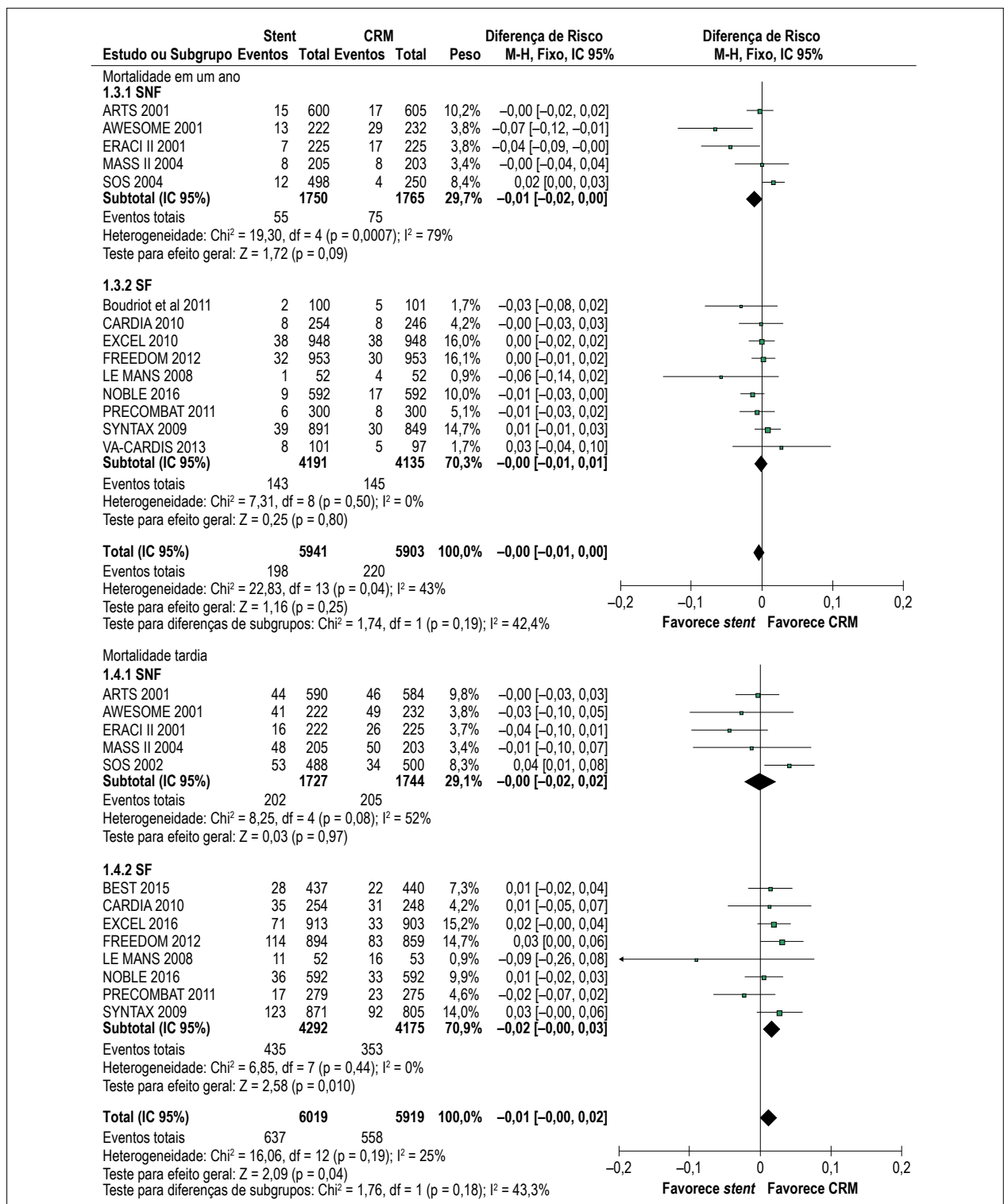
Tabela 1 – Visão geral dos estudos clínicos

Estudo	Origem	Período de recrutamento	Número de pacientes	Extensão da doença	Características	Angina instável (%)	Fração de Ejeção média (%)	Cirurgia sem circulação extracorpórea (%)	Diabéticos (%)
AWESOME	América do Norte (EUA)	1995-2000	454	Doença biarterial e triarterial	SNF. CRM prévia incluída	36	45	0	32
ARTS	Internacional	1997-2000	1205	Doença biarterial e triarterial	SNF. Predominância de doença biarterial	30	61	0	21
ERACI II	América do Sul (Argentina)	1996-1998	450	Doença biarterial e triarterial	SNF. Predominância de angina instável	92	ND	0	17
SOS	Europa e Canadá	1995-1999	988	Doença biarterial e triarterial	SNF. Predominância de doença biarterial	33	ND	3	15
MASS II	América do Sul (Brasil)	1995-2000	408	Doença biarterial e triarterial	SNF. Braço clínico	36	65	0	30
LEMANS	Europa (Polônia)	2001-2004	105	Lesão do tronco da coronária esquerda e doença triarterial	SNF e SF SF se LM < 3.8	32	53	0	25
SYNTAX	Europa e EUA	2005-2007	1800	Lesão do tronco da coronária esquerda e doença triarterial	SF (Taxus)	28	ND	15	35
CARDia	Europa (Reino Unido)	2002-2007	510	Doença biarterial e triarterial	SNF and SF. Apenas diabéticos	22	59	31	100
Boudriot et al	Europa (Alemanha)	2003-2009	201	Lesão do tronco da coronária esquerda	SF (Sirolimus)	ND	ND	46	30
PRECOMBAT	Ásia (Coreia)	2003-2009	600	Lesão do tronco da coronária esquerda	SF (Everolimus)	45	60	64	42
FREEDOM	Internacional	2005-2010	1900	Doença biarterial e triarterial	SF. Apenas diabetes	30	65	19	100
VaCards	América do Norte (EUA)	2006-2010	198	Doença biarterial e triarterial	SF. Apenas diabéticos	ND	ND	ND	100
BEST	Ásia (Coreia)	2008-2013	880	Doença biarterial e triarterial	SF. (Everolimus)	42	59	64	45
EXCEL	Internacional	2010-2014	1905	Lesão do tronco da coronária esquerda	SF. (Everolimus)	37	57	29	25
NOBLE	Europa	2008-2015	982	Lesão do tronco da coronária esquerda	SF (Biolimus)	18	60	16	18

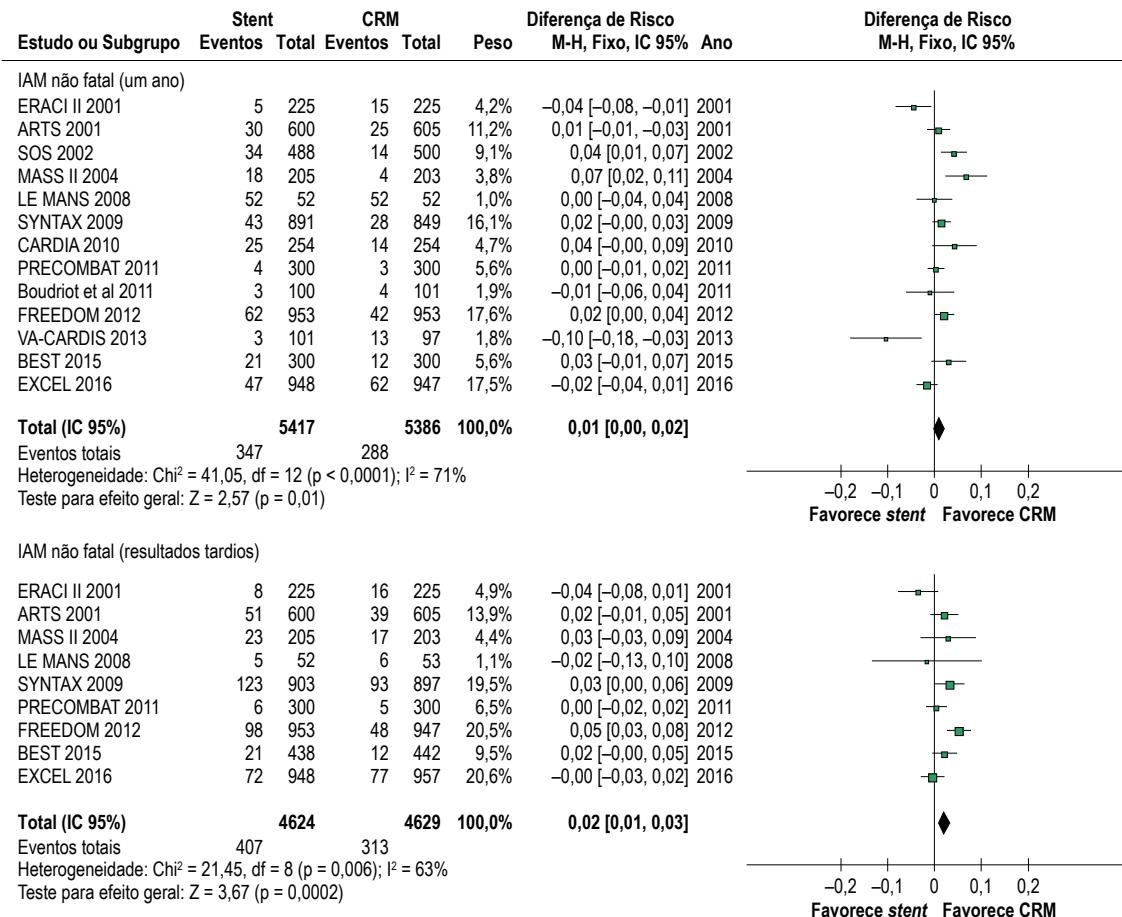
AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multivessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; SOS: Stent or Surgery trial; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; Le Mans: Left main stenting; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; Boudriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. SF: stent farmacológico; SNF: stent não-farmacológico.



**Figura 1** – Stent vs. CRM: mortalidade em 30 dias (topo) e acidente vascular cerebral (base). O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. Os diamantes representam a síntese dos resultados. SF: estudos da era stent farmacológico. SNF: estudos da era stents não-farmacológicos. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multi-vessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; SOS: Stent or Surgery trial; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery; Boldriot, estudo de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. CARDIA: Coronary artery revascularization in diabetic; LE MANS: Left main coronary artery stenting; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals.



**Figura 2 – STENT versus CABG: Mortalidade em 1 ano (topo) e mortalidade tardia (base).** O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. SF: estudos da era stent farmacológico. SNF: estudos da era stents não farmacológicos. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multi-vessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; SOS: Stent or Surgery trial; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery; Boldriot, estudo de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; LE MANS: Left main coronary artery stenting; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; VaCards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals.



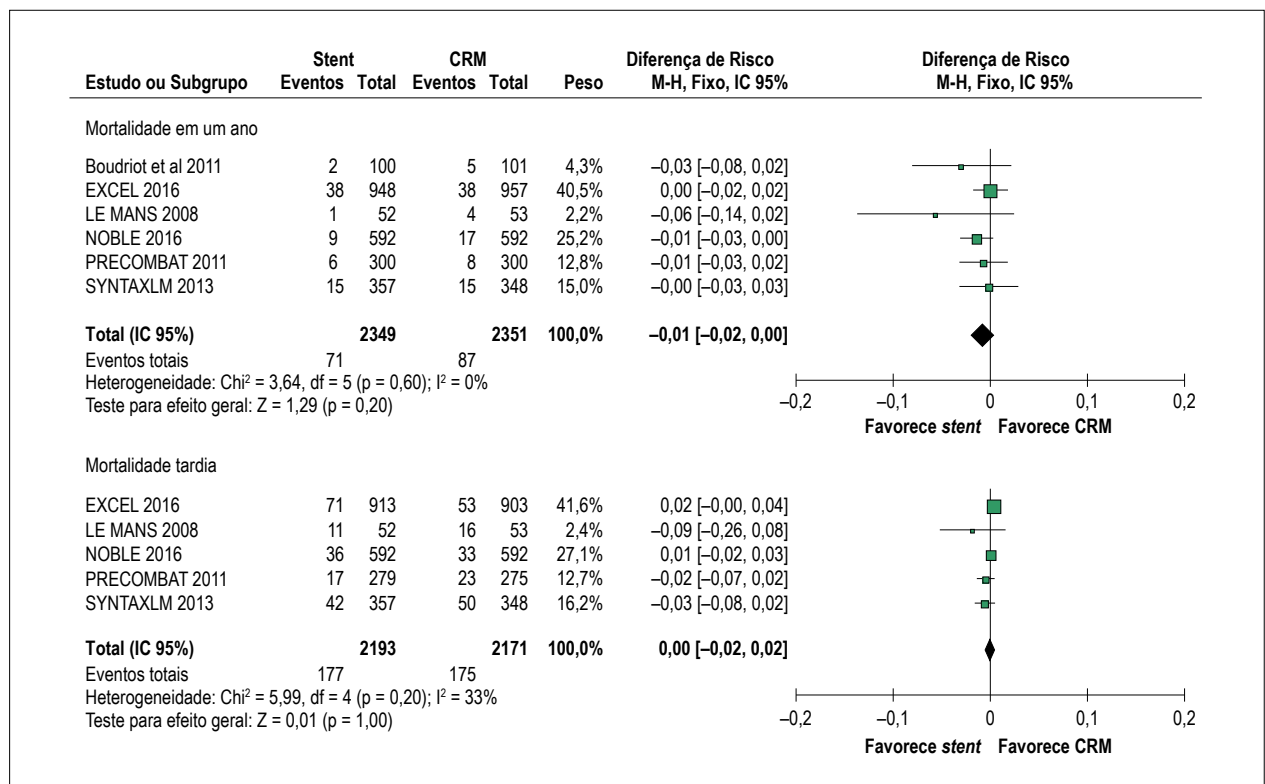
**Figura 3** – Stent vs. CRM: Infarto agudo do miocárdio em um ano (topo) e após três ou mais anos (base). O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. SF: estudos da era stent farmacológico. SNF: estudos da era de stents não farmacológicos. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multi-vessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; SOS: Stent or Surgery trial; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery; Boldriot, estudo de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. CARDIA: Coronary artery revascularization in diabetic; LE MANS: Left main coronary artery stenting; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; VaCards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals.

(23% vs. 17,5, p < 0,0001) e escore SYNTAX elevado (22,7 vs. 16,3%, p = 0,001). Não houve diferença entre a ICP e a CRM em não-diabéticos (14,1% versus 12,3%, p = 0,11), pacientes com escore SYNTAX baixo (14,1% vs. 13,3%, p = 0,4) e pacientes com LTCED (14,7% vs. 14,1% p = 0,5). Pacientes idosos e o sexo feminino influenciaram de forma menos significativa os resultados. A disfunção ventricular esquerda não influenciou os resultados. A Figura 5 mostra que o valor meta-ajustado de p para diabetes foi de 0,03 (ajustado para idade ou sexo) e 0,09 (ajustado para o escore SYNTAX). A mesma figura mostra que o valor meta-ajustado de p para o escore SYNTAX foi de 0,03 (ajustado para diabetes).

## Discussão

Que seja de nosso conhecimento, essa metanálise é a visão geral mais abrangente e atualizada de estudos randomizados que compararam os stents coronarianos (SF e SNF) vs. a CRM. É também a única grande metanálise da era stent que avaliou a mortalidade em diferentes momentos (em até 30 dias, um ano e após três ou mais anos de seguimento). Outra peculiaridade da presente metanálise foi a análise estatística de meta-regressão de subgrupos.

A superioridade da ICP considerando a mortalidade no período de 30 dias está de acordo com o registro do Estado de Nova York<sup>33</sup> (New York State Registry) e com a metanálise



**Figura 4**— Stent vs. CRM na lesão do tronco de coronária esquerda: mortalidade em um ano (topo) e mortalidade em longo prazo (base). O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. LTCED: lesão do tronco de coronária esquerda desprotegida. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. LE MANS: Left Main coronary artery stenting study; SYNTAX LEMANS: subgrupo de LTCED do estudo SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Surgery); PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Boldriot: Boldriot et al: *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 538-545.

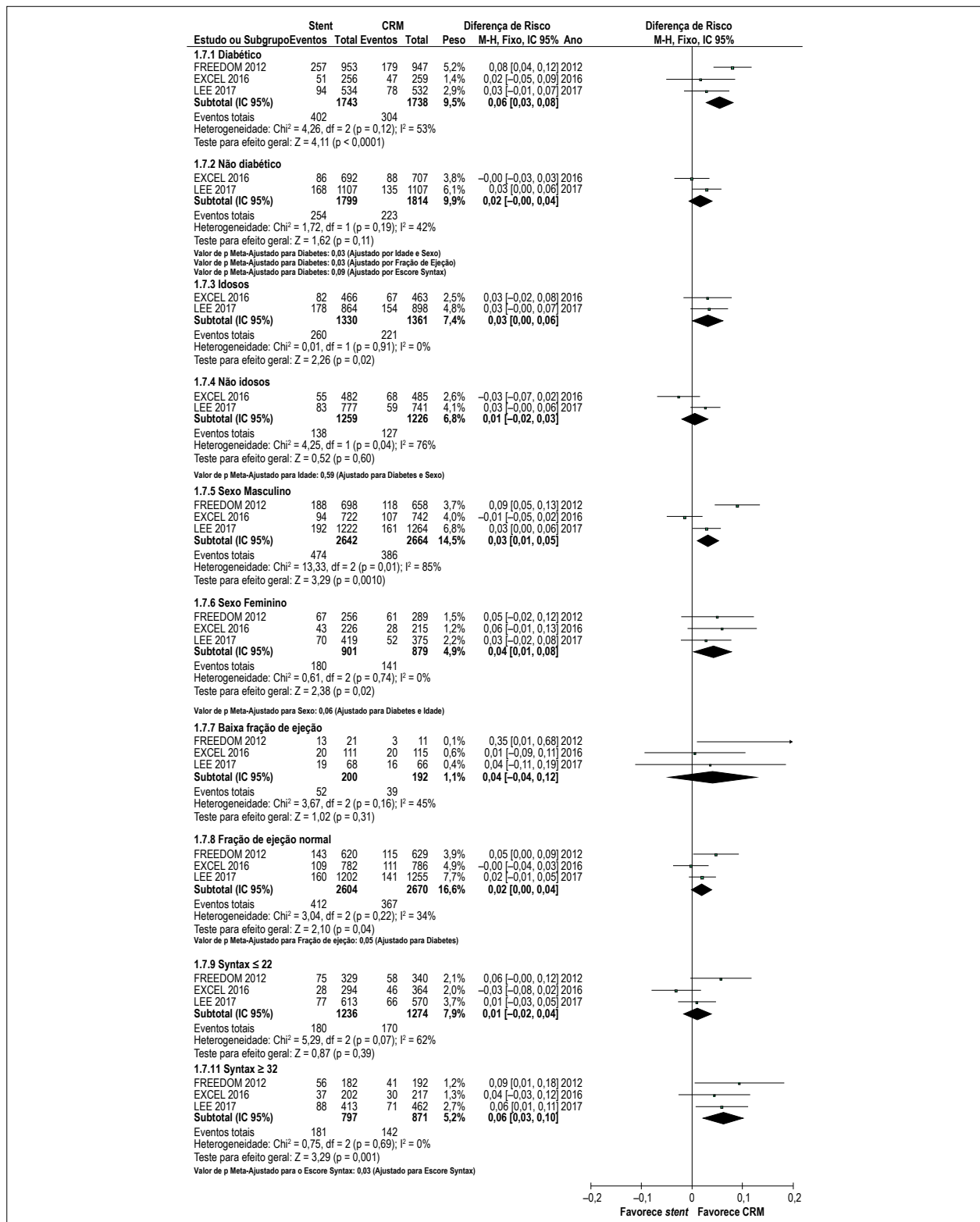
de Palmerini et al.<sup>32</sup> Essa superioridade deve ser vista com cautela, considerando a heterogeneidade dos estudos, e não deve ser estendida a pacientes com escore SYNTAX elevado, considerando a curva de mortalidade do estudo de Cavalcante et al.<sup>30</sup> A diferença significativa favorecendo a ICP, encontrada na incidência de AVC, é um achado relevante. Um estudo recente mostrou que, após a morte (peso relativo 0,23), o AVC é o evento mais temido pelos pacientes (peso relativo 0,18), sendo considerado mais importante que a longevidade (peso relativo 0,17), infarto do miocárdio (peso relativo 0,14) e risco de nova revascularização (peso relativo 0,11).<sup>34</sup> A falta de diferença na mortalidade intermediária foi um achado esperado, tendo sido relatado em quase todos os estudos.

A tendência de superioridade da cirurgia na mortalidade em longo prazo foi demonstrada em outras metanálises,<sup>26,29,31</sup> e provavelmente está relacionada à maior porcentagem de diabéticos em estudos recentes. Nossos resultados de mortalidade em longo prazo (HR 1,13) foram semelhantes aos resultados de Smit et al.<sup>26</sup> (HR 1,11) e Lee et al.<sup>29</sup> (HR 1,18). Eles foram muito menos desfavoráveis à ICP do que aqueles relatados por Benedetto et al. (HR 1,5).<sup>31</sup> A razão para isto é que Benedetto et al. excluíram a LTCED (que apresentou resultados semelhantes de mortalidade com os dois métodos de revascularização) e estudos de SNF

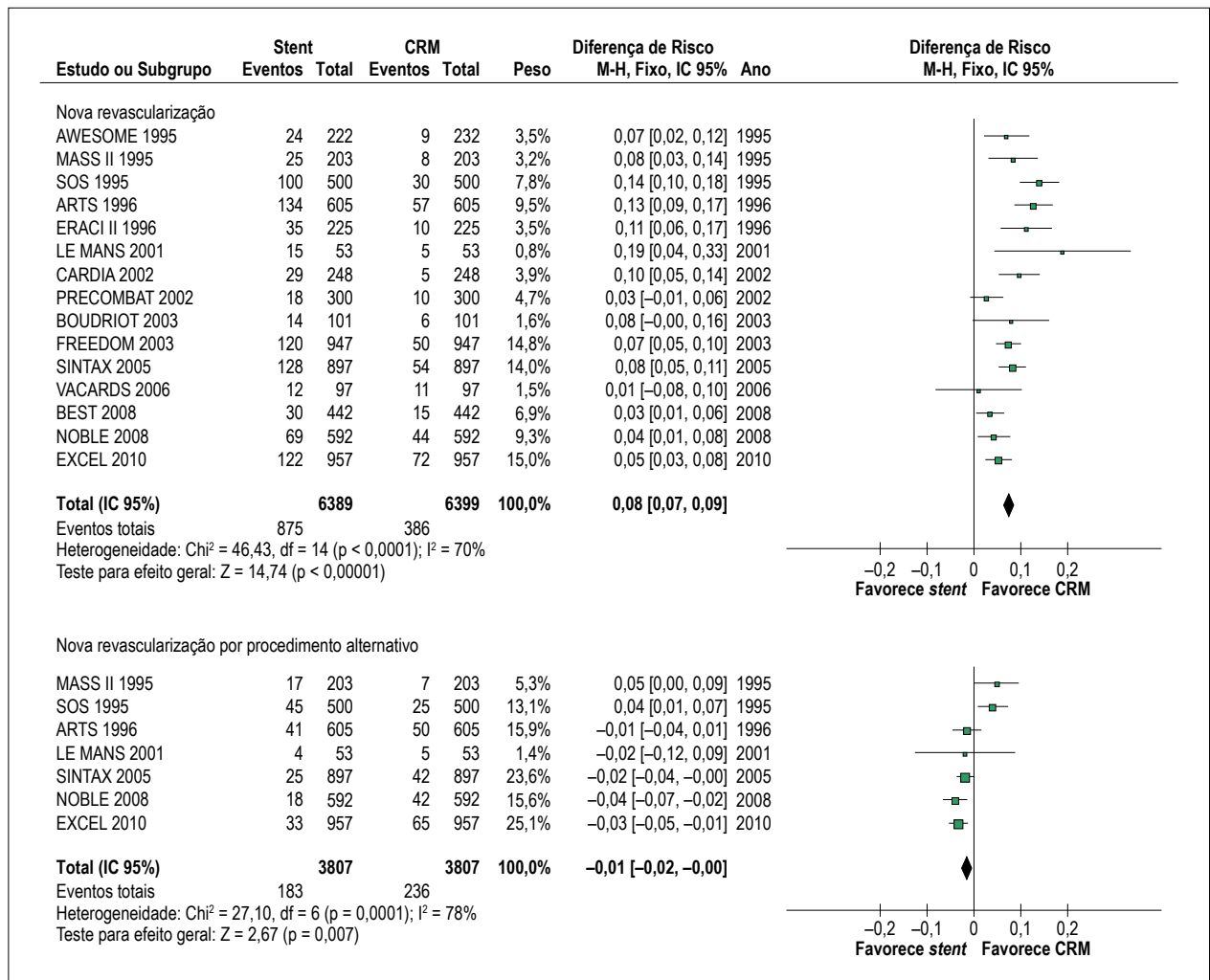
(que envolveram pacientes com DAC menos complexa), não incluíram o estudo AWESOME e incluíram dois anos de resultados do estudo VaCards. Outra razão para os resultados comparativos significativamente piores da ICP com stent na metanálise de Benedetto et al. foi que os diabéticos representaram 66% da população estudada. Recentemente, uma análise conjunta de um banco de dados individual de 11 estudos foi publicada por Head et al.,<sup>35</sup> e seus resultados gerais são semelhantes aos nossos. Pequenas diferenças podem ser explicadas pelo fato de que eles incluíram resultados tardios do estudo VaCards, e não incluíram os estudos AWESOME, CARDia, Boldriot e LEMANS.

A LTCED foi, por muito tempo, uma indicação de classe III para ICP, mas esse conceito começou a mudar depois que quatro estudos mostraram resultados semelhantes em relação à mortalidade.<sup>11,12,16,17</sup> No entanto, as diretrizes da AHA/ACC (American College of Cardiology/American Heart Association) aceitaram a ICP somente como indicação de classe IIA ou IIB para LTCED e, ainda assim, apenas para pacientes com alto risco cirúrgico. No presente estudo, encontramos resultados semelhantes na mortalidade, enquanto a incidência de AVC foi menor, favorecendo a ICP. Nossos achados são semelhantes aos do estudo colaborativo de Head et al. e à metanálise de Palmerini et al.<sup>32</sup> Esse estudo forneceu





**Figura 5 – Stent vs. CRM: diferença de risco de resultados de desfechos adversos combinados maiores (ECCAM) em longo prazo em subgrupos.** O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. LEE: Lee et al, *J Am Coll Cardiol Intv* 2016; 9:2481–9 (Meta-análise de dados individuais do paciente dos estudos SYNTAX, PRECOMBAT and BEST); EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM, Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus. A fração de ejeção baixa foi definida como <50% no estudo EXCEL e como < 40% nos estudos FREEDOM e LEE.



**Figura 6 – Stent versus CRM: nova revascularização (topo) e nova revascularização por procedimento alternativo (base).** O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. SF: estudos da era stent farmacológico. SNF: estudos da era stents não farmacológicos. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multi-vessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; SOS: Stent or Surgery trial; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery; Boldriot, estudo de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; LE MANS: Left main coronary artery stenting; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals.

também resultados de mortalidade em subgrupos, mostrando que em pacientes com escores SYNTAX baixos, havia uma tendência a maior mortalidade em longo prazo com a CRM (HR 0,68, IC 0,43-1,08;  $p = 0,09$ ); pacientes com escore SYNTAX intermediário apresentaram resultados semelhantes (HR 1,16; IC 0,51-2,64,  $p = 0,49$ ). Portanto, acreditamos que as indicações de ICP para LTCED nas diretrizes da AHA/ACC podem ser modificadas no futuro próximo.

Pacientes diabéticos são um desafio atual para a ICP. Uma doença aterosclerótica mais difusa é uma possível explicação para os piores resultados comparativos da ICP nessa população. Nossos resultados sugerem que ainda há uma superioridade da cirurgia sobre a ICP em relação à mortalidade em longo

prazo, mesmo na era dos SF. Existe a hipótese de que a maior mortalidade da ICP em relação à CRM em pacientes diabéticos possa ser atribuída à presença de lesões mais complexas em pacientes diabéticos e, não ao distúrbio metabólico. O fato de que na análise do subgrupo dos resultados de ECCAM (Figura 5), o valor meta-ajustado foi de 0,09 (ajustado para o escore SYNTAX) apoia essa hipótese.

Esta revisão não teve como objetivo comparar os resultados dos SNF e SF por várias razões: nos estudos com SNF, os pacientes apresentaram lesões angiográficas menos complexas (média de 2,3 stents por paciente nos estudos ARTS e SOS versus 3,8 stents por paciente nos estudos SYNTAX, FREEDOM, BEST, PRECOMBAT e CARDia),

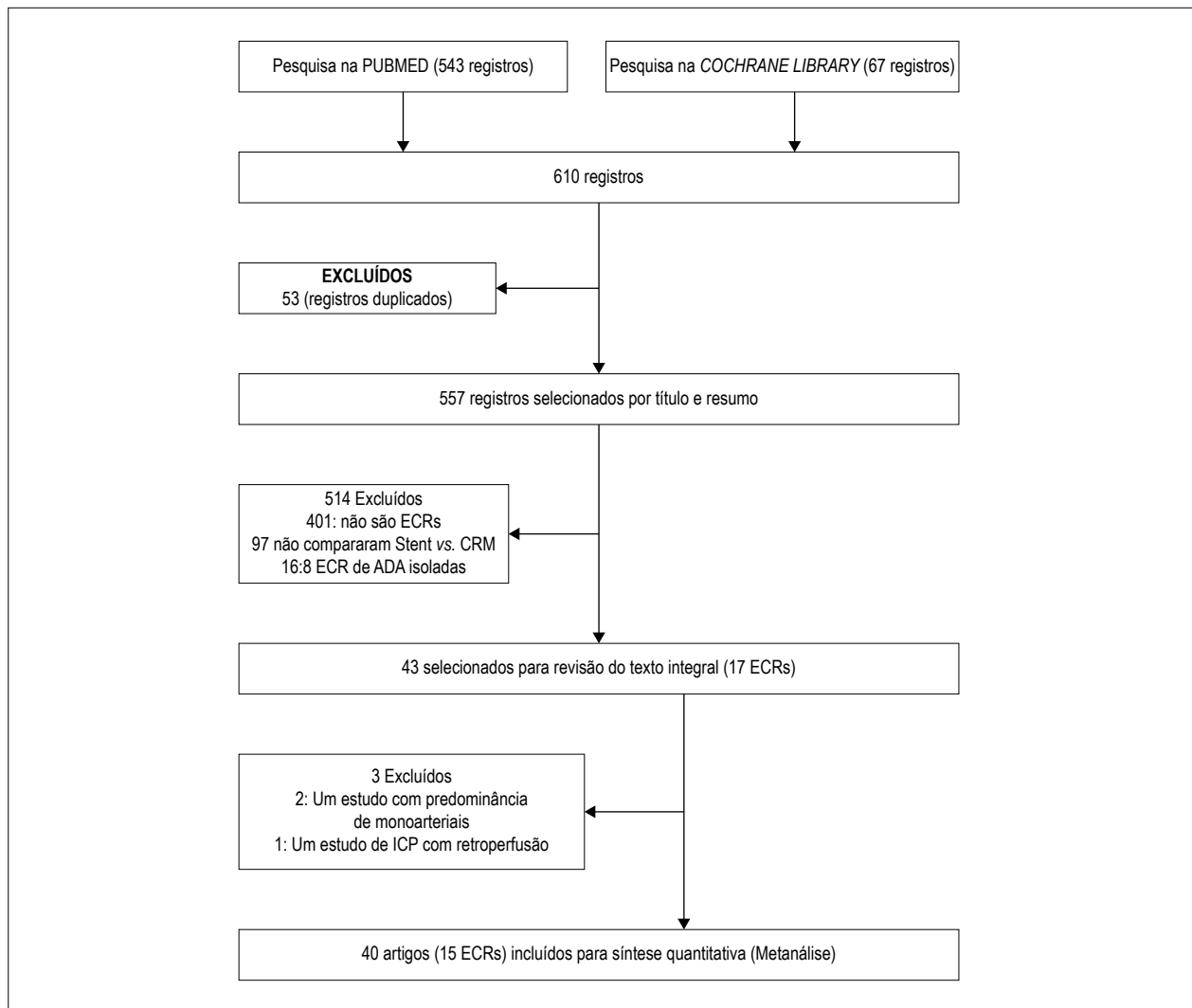


Figura 7 – Diagrama do Fluxo do Estudo. ECR: estudo controlado randomizado; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ADA: artéria descendente anterior esquerda; ICP: intervenção coronária percutânea.

com uma pequena porcentagem de pacientes diabéticos. Em contrapartida, os tratamentos médicos adjuvantes e os resultados da cirurgia para os pacientes com falha na ICP também evoluíram. Mas os bons resultados comparativos da ICP nos estudos da era SNF sugerem que, para pacientes com lesões menos complexas, ou pacientes com angina instável (estudo ERACI II) ou alto risco cirúrgico (estudo AWESOME), a ICP inicial é uma boa alternativa à CRM.

Em relação aos eventos adversos maiores compostos, a análise de subgrupos mostrou que o diabetes e um escore SYNTAX elevado foram os fatores mais importantes para influenciar negativamente os resultados da ICP. A presença de disfunção ventricular esquerda não influenciou os resultados, mas o número de pacientes com esse achado foi pequeno. Um escore SYNTAX alto foi um fator de risco independente para desfechos adversos, mesmo quando ajustado para a presença de diabetes, mas a diabetes não foi um fator de risco independente para desfechos adversos quando ajustado para o escore SYNTAX.

Na presente revisão, apesar da clara superioridade da CRM no desfecho de uma nova revascularização, é possível perceber a melhora progressiva dos resultados da ICP. Isso foi particularmente impressionante quando consideramos o desfecho “nova revascularização por procedimentos alternativos”, no qual houve uma tendência à superioridade da ICP na era dos SF.

As evidências apresentadas aqui devem ser utilizadas como informação aos pacientes, ajudando-os na escolha da forma mais adequada de revascularização em pacientes multiarteriais e aqueles com LTCED. Alguns pacientes podem preferir a ICP para evitar a maior morbidade e mortalidade em curto prazo da cirurgia. Outros pacientes podem colocar maior ênfase na superioridade da cirurgia na mortalidade em longo prazo. No entanto, a ICP utilizando SF de segunda geração ainda pode ser considerada uma alternativa à CRM, com resultados de mortalidade semelhantes, para pacientes com LTCED de baixa ou intermediária complexidade (escore SYNTAX < 33).

Este também pode ser o caso de pacientes multiarteriais com lesões de baixa complexidade (escore SYNTAX <23). Para todos os outros pacientes, particularmente os diabéticos, a cirurgia continua sendo a melhor forma de revascularização. Existe a possibilidade de que os SF de segunda geração e uma estratégia mais funcional, utilizando a reserva de fluxo fracionada e evitando revascularizações desnecessárias, melhorem os resultados comparativos da ICP no futuro. Os resultados de um ano do estudo SYNTAX II<sup>36</sup> sugerem que isso de fato ocorrerá; no entanto, espera-se um seguimento em longo prazo, um estudo randomizado com revascularização miocárdica atual é necessário.

O presente estudo apresenta limitações importantes. É uma metanálise de dados publicados e não uma metanálise colaborativa com acesso a dados individuais de pacientes. A inclusão dos estudos da era SNF também pode ser criticada. Também deve-se observar que a mortalidade em 30 dias e a mortalidade tardia apresentaram heterogeneidade moderada, reduzindo a robustez de nossos resultados. Por outro lado, nossos achados aplicam-se apenas aos pacientes para os quais a revascularização pode ser realizada por qualquer método, sem alto risco cirúrgico, sem histórico de revascularização cirúrgica prévia, com fração de ejeção normal ou quase normal e com os procedimentos realizados em instituições de excelência.

## Conclusão

A ICP com *stent* quando comparada à CRM foi associada à uma tendência de redução de mortalidade em 30 dias, mortalidade semelhante em um ano, menor incidência de AVC em até um ano e tendência a maior mortalidade em longo

prazo. Não houve diferença de mortalidade em longo prazo em não-diabéticos e em pacientes com LTCED. Em termos de desfechos adversos combinados, o escore SYNTAX e a diabetes foram os fatores mais importantes a serem considerados na escolha entre os dois métodos de revascularização.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Andrade PJN; obtenção de dados: Andrade PJN, Falcão JLAA, Falcão BAA; análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Andrade PJN, Falcão JLAA, Falcão BAA, Rocha HAL; análise estatística: Rocha HAL.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

- Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):143-9.
- Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfield L, Martinez J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *ERACI II Investigators. J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1): 51-8.
- Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):582-8.
- Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1743-51.
- Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115(9):1082-9.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.
- SOS investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9338):965-70.
- Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation*. 2008;118(4):381-8.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bounier HJ, Schomberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1117-24.
- Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):575-81.
- Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przyra E, Szkiobka I, Debwski M, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):538-545.

12. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
13. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo 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(9867):629-38.
14. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94.
15. Kapur A, Hall RJ, Macic IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization In Diabetics) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-40.
16. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with Sirolimus eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected in unprotected left main stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):538-45.
17. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1718-27.
18. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2198-206.
19. Kamalesh M, Shap TG, Tang C, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. Percutaneous coronary intervention versus Coronary artery bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):807-16.
20. Farkouh ME, Dornanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
21. Park SJ, Ahn KM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1204-12.
22. Makikallia T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-52.
23. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al. Everolimus-stenting or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.
24. Bravata DM, Cienger AL, McDonad KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):703-16.
25. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.
26. Smit Y, Valyen J, Koppenaal H, Eefting E, Kappetein AP, Mariani MA. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(3):831-8.
27. Andrade PJ, Medeiros MM, Andrade AT, Lima AA. Coronary angioplasty versus CABG: review of randomized trials. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):e60-9.
28. Andrade PJN, Rocha HAL, Falcão JLAA, Andrade AT, Falcão BAA. Drug-eluting stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Multivessel Disease and Left Main Obstruction: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(2):152-62.
29. Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Suwannasom P, et al. Coronary artery bypass surgery versus drug-eluting stent implantation for left main or multi vessel coronary artery disease: a meta-analysis of individual patient data. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(24):2481-9.
30. Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farook V, Tateish H, et al. Outcomes after Percutaneous Coronary intervention and Bypass surgery in patients with unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):999-1009.
31. Benedetto U, Gaudino M, Ng C, Biondi-Zoccai G, Dàscenzo F, Frati G, et al. Coronary surgery is superior to drug eluting stents in multivessel disease. Systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016 May 1;210:19-24.
32. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Riva DD, Reggiani LB, et al. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of six randomized trials and 4,686 patients. *Am Heart J*. 2017 Aug;190:54-63.
33. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Jinfeng X, Hannan EL. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Multivessel Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1213-22.
34. Tong BC, Huber JC, Ascheim DD, Puskas JD, Ferguson TB Jr, Blackstone EH, et al. Weighting composite events endpoints in clinical trials: essential evidence for the heart team. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1908-13.
35. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939-48.
36. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38(42):3124-34.

