

Incidência e Preditores de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores no Tratamento Percutâneo Contemporâneo de Enxertos de Veia Safena

Andre Luiz Silveira Sousa¹, Guilherme Cruz Lavall¹, Constantino Gonzalez Salgado¹, Nelson Durval Ferreira Gomes de Mattos¹, Carlos Henrique Eiras Falcão¹, Suzana Alves da Silva¹, Rodrigo Verney Castello Branco¹, João Alexandre Rezende Assad¹, Andre Luiz da Fonseca Feijó¹, Luiz Antonio Ferreira Carvalho¹

RESUMO

Introdução: Pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) em enxertos de veia safena caracteristicamente exibem maior risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM). Foram avaliados a incidência e os preditores de ECAM no cenário atual, em que dispositivos de proteção distal e de aspiração de trombos e o uso de stents farmacológicos fazem parte da prática diária. **Métodos:** Neste estudo foram avaliados 69 casos consecutivos de pacientes com enxertos de veia safena, tratados com stents, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2008. Foram avaliadas as características clínicas, angiográficas e relacionadas ao procedimento, bem como a incidência e preditores de ECAM na evolução tardia. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de $72 \pm 10,2$ anos, 79,7% eram do sexo masculino, 31,9% eram diabéticos, e 56,5% foram tratados na vigência de síndrome coronária aguda. Foram abordados 71 enxertos de veia safena, com lesões predominantemente localizadas no corpo (35,3%), tratadas mais frequentemente com stents farmacológicos (82,8%). Dispositivos de proteção distal foram utilizados em 31,9% e de aspiração de trombo em 1,4% dos pacientes, e em 30,4% foram utilizados inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. *No-reflow* ocorreu em 8,7% e o sucesso do procedimento foi constatado em 89,9% dos casos. Na evolução tardia, ECAM, óbito, infarto agudo do miocárdio e revascularização do vaso-alvo ocorreram em 15,9%, 7,2%, 4,3% e 14,5%, respectivamente, e trombose de stent foi observada em 2,9% dos pacientes. Na regressão de Cox apenas o uso de stents não-farmacológicos foi associado a ECAM [hazard ratio (HR) 4,1, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 1,2-13,3; $P = 0,02$]. **Conclusões:** Pacientes com lesões em enxertos de veia safena, tratados percutaneamente, exibiram elevada taxa de eventos adversos a médio prazo e o uso de stents não-farmacológicos esteve associado a pior evolução.

DESCRITORES: Stents. Veia safena. Vasos coronários.

ABSTRACT

Incidence and Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Contemporary Percutaneous Treatment of Saphenous Vein Grafts

Background: Patients undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) in saphenous vein grafts typically have a higher risk of major adverse cardiac events (MACE). MACE incidence and predictors were evaluated in the current scenario, where distal protection and thrombus aspiration devices and the use of drug-eluting stents are part of the daily practice. **Methods:** Sixty-nine consecutive patients undergoing coronary stenting in saphenous vein grafts from January 2005 to December 2008 were evaluated. Clinical, angiographic and procedure-related variables were evaluated as well as the incidence and predictors of MACE in the late follow-up. **Results:** Mean age was 72 ± 10.2 years, 79.7% were male, 31.9% were diabetic, and 56.5% presented with acute coronary syndromes. Seventy-one saphenous vein grafts were treated, with lesions located mainly in the body of the graft (35.3%) and more frequently treated with drug-eluting stents (82.8%). Distal protection devices were used in 31.9% and thrombus aspiration in 1.4% of the patients, and 30.4% received glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *No-reflow* was observed in 8.7% and procedure success was observed in 89.9% of the cases. In the late follow-up, MACE, death, acute myocardial infarction and target vessel revascularization were observed in 15.9%, 7.2%, 4.3%, and 14.5%, respectively and stent thrombosis was observed in 2.9% of the patients. In the Cox regression analysis only the use of bare metal stents was associated with MACE [hazard ratio (HR) 4.1, 95% confidence interval (95% CI) 1.2-13.3; $P = 0.02$]. **Conclusions:** Patients with lesions in saphenous vein grafts treated by percutaneous interventions had a high rate of mid-term adverse events and the use of bare metal stents was associated to a worse clinical outcome.

KEY-WORDS: Stents. Saphenous vein. Coronary vessels.

¹ Hospital Pró-Cardíaco – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência: André Luiz Silveira Sousa. Rua General Polidoro, 192 – Botafogo – Rio de Janeiro, RJ, Brasil – CEP 22280-000

E-mail: andreluizsousa@gmail.com

Recebido em: 11/1/2011 • Aceito em: 8/3/2011

Pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica representam aproximadamente 10% dos casos de intervenção coronária percutânea (ICP).^{1,2} e os enxertos de veia safena correspondem a 5% dos vasos abordados.³ O tratamento percutâneo dos enxertos de veia safena, entretanto, está associado a complicações, como infarto agudo do miocárdio (IAM) periprocedimento, em decorrência de embolização distal relacionada à manipulação do vaso, e reestenose.^{3,4}

Stents farmacológicos comprovadamente reduzem as taxas de reestenose e a necessidade de nova revascularização pós-ICP, se comparados aos stents não-farmacológicos, com base em extensa evidência científica advinda de ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais de larga escala e metanálises.⁵ Todavia os pacientes com cirurgia de revascularização prévia, por apresentarem maior complexidade anatômica, sempre foram excluídos dos grandes estudos de fase III; assim, o uso de stents farmacológicos em enxertos de veia safena é considerado *off-label*. O objetivo deste estudo foi avaliar os perfis clínico, angiográfico e do procedimento, bem como a ocorrência e os preditores de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em pacientes com enxertos de veia safena tratados percutaneamente no cenário atual, em que dispositivos de proteção distal e de aspiração de trombos e o uso de stents farmacológicos fazem parte da prática diária.

MÉTODOS

De janeiro de 2005 a dezembro de 2008, 228 pacientes consecutivos com cirurgia de revascularização miocárdica prévia foram submetidos a ICP. Foram identificados 75 pacientes nos quais a intervenção foi realizada em enxertos de veia safena. Foram incluídos pacientes com síndromes coronárias agudas e crônicas, excluindo-se da análise somente os casos de choque cardiogênico na apresentação (5 pacientes) e um caso por perda de seguimento. Os pacientes foram tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel com dose de ataque de 300 mg pelo menos seis horas antes do procedimento ou dose de 600 mg pelo menos duas horas antes do procedimento, sendo orientados a manter o clopidogrel por pelo menos um ano após a intervenção e o AAS, indefinidamente. Heparina não-fractionada intravenosa (100 UI/kg) foi administrada no início da intervenção, além de doses adicionais, a fim de manter o tempo de coagulação ativada entre 250 segundos e 350 segundos. A administração de abciximab, intracoronário ou intravenoso, em bolus, ficou a critério do operador, bem como a utilização de filtros de proteção distal ou cateteres de aspiração de trombos.

Marcadores de necrose miocárdica, como creatina quinase fração MB (CK-MB) e/ou troponina I, foram solicitados por pelo menos duas vezes nas primeiras 24 horas, e o IAM relacionado à ICP foi definido como elevação dos marcadores ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade. O *no-reflow* foi definido como fluxo

TIMI < 3 , tanto transitório como permanente, na ausência de dissecação ou oclusão. Trombo foi definido como falha de enchimento intraluminal ou fechamento abrupto do vaso. Sucesso angiográfico foi definido como lesão residual final $< 30\%$ e fluxo final TIMI 3. Sucesso do procedimento foi definido com sucesso angiográfico sem revascularização do vaso-alvo (RVA) de urgência, IAM ou óbito cardíaco. Os critérios do *Academic Research Consortium* foram utilizados para a definição de trombose de stent.⁴ A avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo foi realizada de forma qualitativa pelo ecocardiograma e os pacientes com déficit de contratilidade do ventrículo esquerdo foram agrupados e considerados como fração de ejeção $< 50\%$.

Foram analisados os seguintes desfechos: 1) ECAM, desfecho combinado de óbito cardíaco, IAM relacionado ao vaso tratado ou RVA; 2) óbito de causa cardíaca (óbitos não esclarecidos foram considerados óbitos cardíacos); 3) IAM com ou sem supradesnível do segmento ST; 4) RVA, definida como qualquer revascularização, percutânea ou cirúrgica, do enxerto tratado ou seu território correspondente.

Os 69 pacientes dessa coorte foram submetidos a implante de stents em 85 lesões de enxertos de veia safena e todos esses pacientes receberam pelo menos um stent. Sempre que possível o implante direto dos stents foi realizado, com liberação a altas pressões, relação balão/artéria 1:1 e dimensionamento da prótese para cobertura de toda a extensão da lesão. A escolha entre stents farmacológicos e stents não-farmacológicos foi feita pelo operador. Todos receberam alta hospitalar e o seguimento foi realizado por contato telefônico ou relato médico de internações subsequentes no período de 90 a 730 dias (média de 546 ± 197 dias).

Estatística

Variáveis categóricas e contínuas foram apresentadas como números ou frequências e média \pm desvio padrão, respectivamente. Variáveis categóricas foram comparadas com o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado, e variáveis contínuas foram comparadas com o teste *t* de Student ou Mann-Whitney, quando apropriado.

A regressão de Cox foi utilizada para avaliar variáveis clínicas e do procedimento relacionadas à ocorrência de ECAM durante o seguimento. As variáveis analisadas foram as mesmas utilizadas na análise univariada, comparando os grupos com ECAM e livre de ECAM. Valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Os cálculos foram realizados utilizando-se o sistema SAS versão 6.04 (SAS Institute, Cary, Estados Unidos).

RESULTADOS

As características clínicas dos 69 pacientes estão descritas na Tabela 1. A maioria era do sexo mascu-

TABELA 1
Características clínicas

	n = 69
Média de idade, anos	72 ± 10,2
Sexo masculino, n (%)	55 (79,7)
Indicação de ICP, n (%)	
Angina estável	30 (43,5)
Angina instável	30 (43,5)
IAM sem SST	8 (11,6)
IAM com SST	1 (1,4)
Diabetes melito, n (%)	22 (31,9)
Insulino-dependente	5 (7,2)
Hipertensão arterial, n (%)	58 (84,1)
Dislipidemia, n (%)	48 (69,6)
ICP prévia, n (%)	36 (52,2)
IAM prévio, n (%)	33 (46,3)
Tempo de RM, anos	11,6 ± 5,1
Disfunção do VE (FE < 50%), n (%)	24 (35,3)

FE = fração de ejeção; IAM com SST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAM sem SST = infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; n = número de pacientes; RM = revascularização miocárdica; VE = ventrículo esquerdo.

lino (79,7%), com média de idade de 72 ± 10,2 anos, e 31,9% eram diabéticos. Quadro de insuficiência coronária aguda foi observado em 56,5% dos pacientes, e a média de idade dos enxertos de veia safena foi de 11,6 ± 5,1 anos (variando de 1 ano a 22 anos). As características angiográficas de base das 85 lesões, presentes em 71 enxertos de veia safena, estão descritas na Tabela 2. As lesões *de novo* (88,4%) e localizadas no corpo dos enxertos (35,3%) foram as mais frequentemente tratadas. As características do procedimento estão apresentadas na Tabela 3, e demonstram relação de 1,2 stent/enxerto de veia safena, 1,97 stent/paciente e emprego de stents farmacológicos em 82,8% dos casos. IAM relacionado à ICP foi observado em 7 casos (10,1%) e sucesso do procedimento, em 89,9% dos pacientes.

ECAM ocorreu em 11 pacientes (15,9%) durante o seguimento médio de 546 ± 197 dias (variando de 90 dias a 730 dias) (Tabela 4). Ocorreu óbito em 5 pacientes (7,2%), dos quais 2 (2,9%) foram considerados óbitos cardíacos (Tabela 5). IAM ocorreu em 3 pacientes (4,3%), sendo 2 casos (2,9%) associados a trombose dos stents (2,9%), comprovados angiograficamente (stent com eluição de paclitaxel no dia 294 e stent com eluição de sirolimus no dia 390), e um caso de IAM espontâneo em vaso coronário nativo (dia 659). RVA foi necessária em 10 pacientes (14,5%) durante o seguimento.

TABELA 2
Características angiográficas

	n = 69
Número de enxertos tratados	71
Número de lesões tratadas	85
Localização da lesão, n (%)	
Aorto-ostial	16 (18,8)
Proximal	21 (24,7)
Corpo	30 (35,3)
Distal	9 (10,6)
Anastomose coronária	9 (10,6)
Vaso receptor, n (%)	
DA/Dg	7/10 (23,9)
CX/Mg	21 (29,6)
CD/DP	33 (46,5)
Lesão reestenótica, n (%)	8 (11,6)
Trombo, n (%)	10 (14,5)
Grau de estenose, %	85,1 ± 11,7

CD = artéria coronária direita; CX = artéria circunflexa; DA = artéria descendente anterior; Dg = ramo diagonal; DP = artéria descendente posterior; Mg = ramo marginal; n = número de pacientes.

TABELA 3
Características do procedimento

	n = 69
Dispositivo de proteção distal, n (%)	22 (31,9)
Dispositivo de aspiração de trombo, n (%)	1 (1,4)
Uso de abciximab, n (%)	21 (30,4)
Stents (por enxerto), n (%)	87
Stents com sirolimus	24 (27,6)
Stents com paclitaxel	39 (44,8)
Stents com zotarolimus	9 (10,3)
Stents não-farmacológicos	15 (17,2)
Stents (por paciente), n (%)	136
Farmacológicos	115 (84,6)
Extensão total do stent, mm	34,7 ± 20,9
Diâmetro do stent, mm	3,2 ± 0,6
No-reflow, n (%)	6 (8,7)
ICP no leito nativo, n (%)	35 (53,6)
Sucesso do procedimento, n (%)	62 (89,9)

ICP = intervenção coronária percutânea; n = número de pacientes.

Quando comparados os subgrupos com e sem ECAM (Tabela 6), foi identificado porcentual maior de stents não-farmacológicos no subgrupo que evoluiu com esse desfecho (45,5% vs. 15,5%; P = 0,038). À análise multivariada de Cox, a utilização de stents não-

farmacológicos foi a única variável associada com ECAM [hazard ratio (HR) 4,1, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 1,2-13,3; P = 0,02].

TABELA 4
Eventos clínicos tardios

	n = 69
Morte, n (%)	5 (7,2)
Morte cardíaca, n (%)	2 (2,9)
IAM, n (%)	3 (4,3)
RVA, n (%)	10 (14,5)
ECAM, n (%)	11 (15,9)
Trombose do stent, n (%)	2 (2,9)

ECAM = eventos cardiovasculares adversos maiores; IAM = infarto agudo do miocárdio; RVA = revascularização do vaso-alvo.

DISCUSSÃO

Nessa coorte contemporânea de pacientes com lesões em enxertos de veia safena tratados percutaneamente observou-se que o uso do stents não-farmacológicos foi associado a maior taxa de ECAM, no período médio de 1,5 ano.

Ao que se saiba, este é o segundo trabalho nacional publicado avaliando enxertos de veia safena tratados na era dos stents farmacológicos, posterior ao de Costa Jr. et al.⁵, que examinaram os dados do registro DESIRE, em que esses vasos representaram 5,3% dos casos abordados. Entre as diferenças observadas, destaca-se maior prevalência de síndrome coronária aguda (56,5% vs. 29,9%) neste estudo, maior variedade de stents farmacológicos utilizados, maior extensão dos stents e uso de filtro de proteção distal mais frequente. A taxa de IAM relacionado ao procedimento observa-

TABELA 5
Causas de morte e tipo de stent

Caso	Dias após ICP	Tipo de stent	Causa da morte
1	348	Stent com paclitaxel	Cirurgia de AAA
2	360	Stent não-farmacológico	AVE hemorrágico
3	572	Stent com paclitaxel	Re-RM
4	575	Stent com sirolimus	AVE hemorrágico
5	603	Stent com sirolimus	Choque cardiogênico (stent pérvio à coronariografia)

AAA = aneurisma de aorta abdominal, AVE = acidente vascular encefálico; ICP = intervenção coronária percutânea; Re-RM = repetição de cirurgia de revascularização miocárdica.

TABELA 6
Comparação entre os grupos com ECAM e livre de ECAM

	Com ECAM (n = 11)	Livre de ECAM (n = 58)	P
Média de idade, anos	72,6 ± 9,3	71,9 ± 10,5	0,85
Sexo masculino, n (%)	9 (81,8)	46 (79,3)	0,60
Diabetes melito, n (%)	6 (54,6)	16 (27,6)	0,08
Síndromes coronárias agudas, n (%)	7 (63,6)	32(55,2)	0,43
Média de idade dos enxertos, anos	11 ± 3,9	11,7 ± 5,3	0,77
Disfunção do VE, n (%)	4 (40)	20 (34,5)	0,49
Local da lesão (ostial/proximal), n (%)	7 (63,6)	26 (44,8)	0,20
Grau de estenose, n (%)	85,3 ± 10,8	85,1 ± 12	0,93
Lesão reestenótica, n (%)	2 (18,2)	6 (10,3)	0,37
Trombo, n (%)	0	10 (17,2)	0,15
Diâmetro do stent, mm	3,4 ± 0,6	3,2 ± 0,7	0,23
Comprimento do stent, mm	32,5 ± 15,8	35,2 ± 21,9	0,87
Tipo do stent, n (%)			0,038
Farmacológico	6 (54,6)	49 (84,5)	
Dispositivo de proteção distal, n (%)	6 (54,6)	16 (27,6)	0,08
Stent direto, n (%)	8 (72,7)	29 (50)	0,14
No-reflow, n (%)	0	6 (10,3)	0,33

ECAM = eventos cardiovasculares adversos maiores; n = número de pacientes; VE = ventrículo esquerdo.

do em 10,1% dos casos deste estudo foi similar a de outros estudos.^{5,6}

De modo geral, as taxas de ECAM encontradas são comparáveis às de outros estudos. No seguimento, observou-se mortalidade de 7,2%, semelhante à do estudo SOS (7,9%) no mesmo intervalo de acompanhamento. Neste estudo, a RVA (14,5%) foi semelhante à do grupo randomizado para stents farmacológicos no estudo SOS (15%) e no estudo PELOPS (13%), ambos utilizando stents Taxus.⁷ Quanto à ocorrência de ECAM, os resultados também são comparáveis aos do registro DESIRE: 15,9% de todos os casos neste estudo, comparativamente a 14,2% em um ano no registro DESIRE (apenas de stents farmacológicos). Entretanto, neste estudo buscou-se identificar fatores de risco para ocorrência desses eventos e o uso de stents não-farmacológicos foi a única variável independente correlacionada a ECAM (HR 4,1; IC 95% 1,2-13,3; P = 0,02).

É interessante lembrar que o estudo SAFE, randomizado e multicêntrico, que comparou o uso de stents com angioplastia por balão em enxertos de veia safena, também não encontrou diferença significativa na reestenose, mas somente em eventos adversos combinados.⁸

Recentemente algumas metanálises avaliaram o uso de stents farmacológicos em enxertos de veia safena. Paradis et al.⁹ avaliaram 25 estudos, com 5.755 pacientes, e encontraram redução de 45% em RVA, sem aumento de ECAM. Lee et al.¹⁰ encontraram RVA menos frequente com uso de stents farmacológicos vs. não-farmacológicos [odds ratio (OR) 0,59, IC 95% 0,49-0,72], assim como incidência menor de IAM (OR 0,69, IC 95% 0,49-0,99). Hakeem et al.¹¹ avaliaram estudos contemplando 7.994 pacientes englobando estudos com seguimento mais longo (21 ± 11 meses) e encontraram menor taxa de ECAM em até 2 anos (risco relativo 0,77; P = 0,003).

Trombose definitiva de stent, tardia (30 dias a 1 ano) e muito tardia (> 1 ano), ocorreu em 2,8% pacientes e não houve caso de trombose provável no mesmo período. A trombose de stent até 2 anos em enxertos de veia safena tratados com stents farmacológicos não parece ser diferente das outras indicações *off-label*.¹¹

Limitações do estudo

Apesar do seguimento satisfatório dos pacientes, a natureza observacional e retrospectiva deste estudo implica potencial viés. A aderência ao uso de clopidogrel não pôde ser verificada em todos os pacientes e não permitiu ajuste de cointervenções na análise. A escolha do tipo de stent foi decidida pelo operador responsável e fatores clínicos e econômicos podem ter interferido na escolha do tipo do stent.

CONCLUSÕES

Pacientes com enxertos de veia safena tratados percutaneamente exibiram taxa de eventos adversos elevada a médio prazo e o uso de stents não-farmacológicos esteve associado a pior evolução.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
2. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1095-104.
3. Brilakis ES, Wang TY, Rao SV, Banerjee S, Goldman S, Shunk K, et al. Frequency and predictors of drug-eluting stent use in saphenous vein bypass graft percutaneous coronary interventions: a report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data CathPCI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(10):1068-73.
4. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1020-9.
5. Costa Jr JR, Sousa AGMR, Moreira A, Costa R, Maldonado G, Cano M, et al. Intervenção coronária percutânea em pontes de veia safena com uso de stents farmacológicos: resultados agudos e tardios dos pacientes incluídos no registro DESIRE. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2009;17(2):202-8.
6. Pucelikova T, Mehran R, Kirtane AJ, Kim YH, Fahy M, Weisz G, et al. Short- and long-term outcomes after stent-assisted percutaneous treatment of saphenous vein grafts in the drug-eluting stent era. *Am J Cardiol.* 2008;101(1):63-8.
7. Jim MH, Ho HH, Ko RL, Yiu KH, Siu CW, Lau CP, et al. Paclitaxel-eluting stent long-term outcomes in percutaneous saphenous vein graft interventions (PELOPS) study. *Am J Cardiol.* 2009;103(2):199-202.
8. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King SB 3rd, Werner JA, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *Saphenous Vein De Novo Trial Investigators.* *N Engl J Med.* 1997;337(11):740-7.
9. Paradis JM, Béglise P, Joseph L, Bertrand OF, DeLarochelière R, Déry JP, et al. Drug-eluting or bare metal stents for the treatment of saphenous vein graft disease: a Bayesian meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(6):565-76.
10. Lee MS, Yang T, Kandzari DE, Tobis JM, Liao H, Mahmud E. Comparison by meta-analysis of drug-eluting stents and bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1076-82.
11. Hakeem A, Helmy T, Munsif S, Bhatti S, Mazraeshahi R, Cilingiroglu M, et al. Safety and efficacy of drug eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft interventions: a comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies comprising 7,994 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(3):343-55.