

ANGINA ESTÁVEL – INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA E QUALIDADE DE VIDA

Artigo de Revisão Bibliográfica

Ano Lectivo 2013/2014

José Paulo Maia de Sousa

Orientador: Dr.ª Filomena da Assunção Gomes de Oliveira

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Angina Estável – Intervenção Coronária Percutânea e Qualidade de Vida

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto Ano Lectivo 2013/2014

Autor: José Paulo Maia de Sousa

Categoria: 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, Rua Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto.

Endereço: zemsous@gmail.com

Orientador: Dr.ª Filomena da Assunção Gomes de Oliveira

Grau Académico: Assistente Hospitalar Graduada de Cardiologia do Centro Hospitalar do Porto. Professor Auxiliar Convidado do ICBAS-UP/CHP

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, Rua Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto.

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Agradecimentos

À Dr.ª Filomena Oliveira, minha orientadora, pelo empenho, disponibilidade, paciência, espírito crítico e incansável dedicação, que sem dúvida foram essenciais para a realização desta dissertação.

À Joana Carvalheiro, pela amizade e apoio logístico que demonstrou desde o início.

Aos meus colegas e amigos com quem partilhei esta longa jornada que é o curso de Medicina.

Aos meus pais, pois foram eles que permitiram o meu percurso académico até aos dias de hoje.

Índice

Página de Rosto.....	i
Agradecimentos.....	ii
Lista de Abreviaturas.....	2
Resumo	3
Palavras-chave	3
Abstract.....	3
Key-words	3
Introdução.....	4
Doença arterial coronária estável.....	4
Tratamento da angina estável	4
Qualidade de vida	4
Problema/Objectivos	4
Tratamento médico vs. Revascularização.....	5
ICP vs. CABG.....	6
O que realmente afecta a qualidade de vida na angina estável.....	7
Efeito das estratégias de revascularização na qualidade de vida.....	8
Qualidade de vida nos doentes revascularizados.....	8
Terapêuticas de revascularização na DACE	8
ICP vs Tratamento Médico.....	9
Novos estudos promissores.....	10
Análises Custo-Eficácia.....	10
Discussão.....	11
Conclusão.....	12
Referências Bibliográficas	12

Lista de Abreviaturas

ARTS – Arterial Revascularization Therapies Study

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BMS – Bare Metal Stent (Stent Metálico Convencional)

CABG – Coronary Artery Bypass Grafting (Cirurgia de Revascularização Coronária)

COURAGE – Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation

DAC – Doença Arterial Coronária

DACE – DAC Estável

DES – Drug Eluting Stent (Stent Eluidor de Fármaco)

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

FAME – Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation

FFR – Fractional Flow Reserve (Reserva de Fluxo Fraccionada)

FRCV – Factores de Risco Cardiovascular

HRQOL – Health Related Quality of Life (Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde)

ICP – Intervenção Coronária Percutânea

ISCHEMIA – International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches

OMS – Organização Mundial de Saúde

SWISSI – Swiss Interventional Study on Silent Ischemia

SYNTAX – Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery

PTCA – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (Angioplastia por Balão)

SAQ – Seattle Angina Questionnaire

SCA – Síndrome Coronário Agudo

TMO – Terapêutica Médica Optimizada

USD – US Dollars (Dólares Americanos)

Resumo

A doença arterial coronária é a principal causa de morte a nível mundial e o número de doentes com angina estável tem vindo a aumentar. Esta patologia é bastante comum na população em geral e, frequentemente, leva a perda significativa da qualidade de vida.

O tratamento destes doentes, além das modificações no estilo de vida, assenta na terapêutica médica otimizada. As terapêuticas invasivas de revascularização coronária constituem uma opção terapêutica adicional com o intuito de minimizar a sintomatologia anginosa e melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Contudo, existem ainda incertezas acerca de quando e a que doentes instituir terapêuticas de revascularização miocárdica. Tanto a intervenção coronária percutânea como a cirurgia de revascularização coronária têm evoluído ao longo das últimas décadas, demonstrando bons resultados relativamente ao alívio de sintomas e melhoria da qualidade de vida. Por sua vez, a terapêutica farmacológica também evoluiu positivamente, podendo ter superado os benefícios das terapêuticas invasivas.

Esta revisão bibliográfica tem como objectivo reunir os dados mais recentes acerca das diferentes terapêuticas disponíveis para o tratamento da angina estável, comparando-as tanto a nível do alívio de sintomas e/ou melhoria da qualidade de vida, como a nível de custo-eficácia. Assim, espera-se que os clínicos possam tomar decisões informadas e sustentadas na evidência, na hora de tratar os seus doentes.

Palavras-chave: angina estável, revascularização miocárdica, intervenção coronária percutânea, cirurgia de revascularização coronária, qualidade de vida, custo-eficácia.

Abstract

Coronary artery disease is the most important cause of death around the world and the number of patients with stable angina has been increasing. This clinical entity is quite common in general population and is frequently responsible for significant loss of quality of life.

Besides lifestyle modifications, the treatment of these patients is based on optimized medical therapy. Invasive coronary revascularization therapies are also an option when trying to minimize anginal symptoms and improve quality of life.

However, there is still uncertainty about when and to whom should we implement myocardial revascularization therapies. Both percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting have evolved over the past few decades, showing good results on symptom and quality of life improvement. On the other hand, pharmacological therapies have also improved, possibly overcoming the benefits of invasive strategies.

This paper reviews the most recent data on different available therapies for stable angina and compares their effects on symptoms, quality of life, and their cost-effectiveness. Hence, it is expected that medical practitioners may take informed and evidence based decisions when treating their patients.

Key-words: stable angina, myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, quality of life, cost-effectiveness.

Introdução

Doença arterial coronária estável

A doença arterial coronária (DAC) permanece a principal causa de morte a nível mundial. Em 2011 foi responsável por cerca de 7 milhões de mortes⁽¹⁾ e quase 160 milhões de pessoas sofriam da doença em todo o mundo.⁽²⁾

A história natural desta doença evoluiu desde um desfecho rápido e fatal para uma doença crónica, lenta e progressiva. O sucesso das terapias agudas para os eventos cardiovasculares, assim como o desenvolvimento de terapêuticas eficazes para a redução dos factores de risco cardiovasculares, levaram a um aumento do número de doentes com doença coronária crónica, especialmente aqueles com angina estável.⁽³⁾

A doença arterial coronária estável (DACE) inclui vários grupos de doentes: (i) os que têm angina estável ou outros sintomas que podem estar relacionados com a DAC, tal como dispneia; (ii) os previamente sintomáticos, com DAC obstrutiva ou não-obstrutiva conhecida, que se encontram assintomáticos após tratamento e necessitam de seguimento regular; (iii) e aqueles que apresentam sintomatologia pela primeira vez e se encontram já numa fase crónica estável (por exemplo, se a história clínica revelar sintomas semelhantes com vários meses de evolução). Portanto, a DACE engloba as diferentes fases evolutivas da DAC, excluindo aquelas em que a trombose aguda das artérias coronárias domina a apresentação clínica [que constituem as síndromes coronárias agudas (SCA)].⁽⁴⁾

Tratamento da angina estável

O tratamento da DACE envolve modificações do estilo de vida, controlo dos factores de risco cardiovasculares (FRCV) e terapêutica farmacológica baseada na evidência.⁽⁴⁾

O tratamento médico é direccionado para atrasar a progressão da doença aterosclerótica, prevenir eventos isquémicos agudos e tratar os sintomas. O tratamento de revascularização miocárdica, quer seja por intervenção coronária percutânea (ICP) ou por cirurgia de revascularização coronária (CABG), visa a redução do território isquémico e da sintomatologia anginosa ou de insuficiência cardíaca, quando existem obstruções coronárias que condicionem compromisso significativo do fluxo sanguíneo.⁽⁵⁾ Todavia, as

estratégias de revascularização devem sempre ser complementadas com terapêutica médica otimizada (TMO).^(4, 6)

Nas síndromes coronárias agudas com ou sem supra-desnivelamento do segmento ST ou na angina instável, existe evidência clínica suficiente que suporta a instituição da ICP como a melhor estratégia para melhorar os *outcomes* do doente, tanto em termos de mortalidade como de morbilidade.⁽⁵⁾ O papel da ICP no tratamento da angina estável permanece controverso,^(7, 8) o que pode ser explicado pelo facto de os doentes dos ensaios clínicos nem sempre serem representativos da realidade da prática clínica,⁽⁹⁾ pelos *cross-overs* entre terapêutica médica e revascularização miocárdica presentes nos ensaios clínicos existentes,^(7, 8, 10-12) pela baixa taxa de utilização de stents com eluição de fármaco (DES),^(8, 11-14) e também pela necessidade de novos ensaios clínicos, com um número significativo de doentes, para realizar uma adequada estratificação do risco/benefício dessas estratégias.^(10, 15-18)

Qualidade de vida

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define qualidade de vida como a percepção que cada indivíduo tem da sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores em que se insere, relativamente aos seus objectivos, expectativas, padrões e preocupações.⁽¹⁹⁾

A qualidade de vida dos doentes pode ser avaliada através de vários scores validados. Alguns, como o *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) e o *Physical Activity Score* são específicos para a doença coronária^(20, 21) e mais sensíveis a pequenas variações do estado de saúde.⁽³⁾ Outros como o *Medical Outcomes Study Short-Form 36* e o *Nottingham Health Profile* fazem uma avaliação mais genérica e menos específica do estado de saúde, mas têm a vantagem de permitir comparações com a população normal.^(3, 20) No entanto, estes scores são pouco usados e muitos ensaios avaliam a qualidade de vida apenas pela frequência de episódios anginosos e/ou limitação da capacidade funcional, o que facilita a comparação de resultados entre estudos, apesar de pouco específicos.

Problema/Objectivos

Há ainda poucas certezas de quando e a quem instituir procedimentos de revascularização miocárdica na angina estável.^(4, 5, 7, 14, 15, 22-24)

No âmbito desta controvérsia, de qual a melhor estratégia terapêutica, e sendo o objectivo principal da Medicina o alívio de sintomas e o aumento da sobrevida, esta revisão bibliográfica tem como objectivo resumir e sintetizar os dados mais recentes acerca desta matéria, de modo a estabelecer uma decisão mais ponderada e fundamentada nos conhecimentos actuais para um melhor tratamento dos doentes com angina estável.

Tratamento médico vs. Revascularização

Os principais objectivos da terapêutica farmacológica e da revascularização miocárdica são o alívio da sintomatologia anginosa e a prevenção de eventos cardiovasculares. A sua acção tem como finalidade a estabilização e redução da progressão da placa aterosclerótica.^(4, 6)

O risco individual de cada doente e a gravidade da sintomatologia são factores fundamentais a considerar na decisão da estratégia terapêutica ideal.^(25, 26)

Nos últimos anos têm sido publicados vários ensaios clínicos randomizados comparando a terapêutica médica com a ICP.

Por exemplo, o ensaio SWISSI II (2007), que incluiu doentes com antecedentes de enfarte agudo do miocárdio (EAM) por um período médio de *follow-up* de 10,2 anos, comparou a ocorrência de eventos cardiovasculares em doentes sob terapêutica médica isolada ou terapêutica médica mais ICP. Concluiu-se que a ICP seria preferível nos doentes sintomáticos. Contudo, este estudo já não corresponde à realidade actual, pois não incluiu estatinas na terapêutica farmacológica nem stents na ICP.⁽²⁷⁾

Um ensaio bastante polémico foi o COURAGE, cujos dados permitiram concluir que a ICP associada à TMO apenas reduzia a prevalência de angina, mas não reduzia a longo prazo a incidência de morte, EAM ou hospitalização por angina instável.⁽²⁸⁾ Todavia, este estudo foi altamente criticado porque tinha muitos critérios de exclusão, a maioria dos doentes eram pouco ou nada sintomáticos, mais de metade dos doentes do grupo da ICP realizaram revascularizações incompletas e uma percentagem de doentes acima de 30% dos inicialmente randomizados para a terapêutica

médica foram submetidos a tratamento de revascularização (*crossovers*).⁽⁸⁾

Outros estudos surgiram suportando a utilização da ICP nos doentes com angina estável, quer por evidência de redução da isquemia induzida pela actividade física,⁽²⁹⁾ quer por melhorar o prognóstico a nível da mortalidade a longo prazo.^(10, 30)

O estudo FAME 2 (2012) concluiu que nos doentes com DACE e com pelo menos uma estenose funcionalmente significativa [reserva de fluxo fraccionada (FFR) $\leq 0,8$], a ICP com DES diminuía a taxa de revascularizações urgentes comparativamente aos doentes no grupo da terapêutica médica. Por outro lado, nos doentes com estenoses pouco significativas (FFR $> 0,8$), a terapêutica médica isolada seria suficiente para obter bons resultados, independentemente das características angiográficas das estenoses.⁽³¹⁾

Um outro estudo de 2012, com um *follow-up* médio de 3 anos, visou avaliar a indicação da terapêutica de revascularização relativamente aos eventos clínicos de doentes com DACE. Concluiu que os doentes com indicação para revascularização em que este tratamento não foi possível ou eficaz, apresentavam um risco acrescido de eventos adversos (mortalidade e readmissão por SCA). Por outro lado, nos doentes com indicação pouco sustentada ou inapropriada, a revascularização não estava associada a redução da mortalidade ou das taxas de readmissão por SCA.⁽³²⁾

Duas meta-análises publicadas em 2012 compararam a utilização exclusiva de stents na ICP versus TMO. A primeira concluiu que a ICP não estava associada a uma redução significativa da mortalidade, de EAM não fatal ou de angina, suportando assim as recomendações actuais de instituir TMO em doentes com DACE em vez de proceder directamente à implantação de stent.⁽⁷⁾

Na outra meta-análise, a ICP pareceu mostrar um benefício na mortalidade e morte de causas cardíacas, que foi atenuada por estudos mais recentes (com terapêuticas médicas mais agressivas), concluindo que, em doentes com DACE, não há evidência de um benefício da ICP em reduzir o risco de mortalidade, morte de causas cardíacas, EAM não fatal e necessidade de revascularização, comparativamente à TMO isoladamente.⁽¹³⁾

Estudos contemporâneos demonstraram que é o EAM primário, e não o EAM durante o cateterismo, que está relacionado com mortalidade subsequente.

Em 2013 surgiu uma meta-análise que utilizou o critério de EAM primário e EAM secundário ao cateterismo, e constatou que este último ocorria em cerca de 50% dos procedimentos, influenciando os resultados dos ensaios clínicos.

Nesta meta-análise, em doentes com DACE, a ICP comparada com a TMO foi associada com uma redução significativa no risco de EAM primário.

Em suma, a distinção entre os dois tipos de enfarte alterou a interpretação e os resultados destes ensaios clínicos.⁽³³⁾

No entanto, independentemente do uso de terapêuticas invasivas de revascularização, a TMO permanece a pedra basilar do tratamento da DAC, até porque mesmo quando se instituem essas estratégias, as mesmas implicam a manutenção do tratamento farmacológico *ad aeternum*.^(11, 17, 32, 34-36)

ICP vs. CABG

Os primeiros ensaios a comparar ICP e CABG não usavam stents nem enxertos arteriais. Os doentes eram submetidos a angioplastia por balão (PTCA) e realizavam *bypass* de enxertos venosos.⁽³⁷⁾

Nos últimos 10 anos, realizaram-se muitos ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia dos stents metálicos (BMS) com os DES, sendo que estes se mostraram superiores aos primeiros na prevenção da re-estenose e da recorrência de revascularização percutânea. Apesar de uma maior incidência de trombose tardia dos DES, foi possível confirmar a segurança e eficácia destes relativamente aos BMS nos procedimentos de ICP.^(17, 34, 35, 38, 39)

Existem vantagens e desvantagens em ambas as estratégias de revascularização, podendo também existir condições clínicas particulares que influenciam a decisão. Por exemplo, a ICP parece ser o método mais usado em doentes mais idosos e nos muito jovens, enquanto a CABG é evitada nesses mesmos grupos etários. A ICP é preferida nas situações de doenças pulmonares graves, demência e alto risco cerebrovascular, sendo a CABG indicada nos doentes com diabetes, disfunção sistólica grave do ventrículo

esquerdo, história de hemorragias ou alergia à aspirina/clopidogrel.

A nível anatómico, a ICP trata apenas a lesão alvo, enquanto a CABG abrange um maior território da artéria, prevenindo os efeitos deletérios de novas lesões a montante da inserção do enxerto.

A ICP é menos invasiva, implica um internamento mais curto e é facilmente repetível. A CABG está associada a uma menor probabilidade de recorrência da angina, quando comparada com a ICP.⁽³⁷⁾

Em 2005, foi publicado um estudo que avaliou a sobrevida e a ausência de eventos adversos, ao fim de 5 anos, dos doentes envolvidos no ensaio clínico ARTS, no qual foram submetidos a CABG ou ICP (com BMS). Concluiu-se que as taxas de mortalidade de causa cardíaca, de mortalidade por todas as outras causas, de acidente vascular cerebral (AVC) ou de EAM não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Porém, a diferença na taxa de recorrência de revascularização entre os dois grupos (ICP vs CABG) aumentou ao longo do tempo (de 17,2% no primeiro ano para 21,5% aos 5 anos, isto é mais revascularizações no grupo da ICP). Apesar do risco adicional de novo procedimento percutâneo no grupo tratado com stent comparativamente ao grupo da CABG, isso não se traduziu num aumento da mortalidade.⁽⁴⁰⁾

Em 2007, num estudo em que se utilizaram BMS e DES, concluiu-se que lesões únicas proximais da descendente anterior podem ser tratadas de forma segura e eficaz com BMS, apresentando resultados a longo prazo semelhantes aos da CABG. Além disso, a ICP esteve associada a um menor período de hospitalização e menos complicações intra-hospitalares comparativamente à cirurgia. Todavia, seriam necessários mais ensaios clínicos randomizados para estabelecer ou não a ICP como tratamento de eleição.⁽³⁸⁾

Em 2010, numa análise dos *outcomes* dos doentes do ensaio ARTS II ao fim de 5 anos, observou-se que os DES apresentaram melhores resultados que os BMS. Contudo, apesar das taxas de morte, AVC e EAM no grupo dos stents serem comparáveis ao grupo da CABG, a taxa de recorrência de revascularização percutânea foi maior nos doentes com stent.⁽³⁹⁾

Os DES diminuíram a vantagem da CABG por reduzirem as taxas de recorrência de revascularização percutânea comparativamente aos BMS.

Estudos mais recentes definiram que a avaliação anatómica e funcional da doença coronária é essencial para a escolha de uma estratégia terapêutica mais eficaz e concluíram que a revascularização tem um benefício prognóstico superior à TMO em doentes com doença multivaso e isquemia miocárdica significativa.

O SYNTAX score é uma ferramenta útil para quantificar a extensão e importância da doença coronária. Assim, doentes com DAC complexa e scores ≤ 32 têm *outcomes* semelhantes quando tratados por ICP ou CABG. Naqueles com scores >32 a CABG é superior.

Por fim, análises de qualidade de vida e custo-eficácia são cada vez mais importantes e podem influenciar as decisões clínicas nos casos em que as diferentes estratégias terapêuticas são equivalentes.⁽¹¹⁾

O que realmente afecta a qualidade de vida na angina estável

Um dos elementos essenciais da avaliação dos cuidados de saúde é a apreciação da qualidade de vida relacionada com a saúde [do inglês, *Health Related Quality of Life* (HRQOL)] e esta pode ser formalmente definida como a extensão com que o habitual ou expectável bem-estar físico, emocional e social é afectado por uma condição clínica ou seu respectivo tratamento.^(41, 42)

As medidas de HRQOL avaliam a saúde em vários domínios: físico, funcional, psicológico e social. As diferentes terapêuticas disponíveis na prática clínica têm como objectivo comum aumentar a qualidade de vida através do alívio dos sintomas e prolongar a sobrevida. Por isso, a avaliação da qualidade de vida como *outcome* primário é mais do que justificada.⁽³⁾

Para essa apreciação, não há scores ideais. A decisão de escolher um ou outro parâmetro, ou mesmo uma combinação de ambos, deve ser direccionada para o objectivo da avaliação. Essa escolha irá então depender de uma variedade de factores, incluindo características da população (p. ex: idade, estado de saúde, língua/cultura) e do ambiente em que o questionário é aplicado,^(3, 42) uma vez que as variações sociodemográficas têm um papel importante nos *outcomes* da HRQOL.^(43, 44)

Contudo, quando os resultados são ajustados para a idade, raça, tabagismo activo, diabetes, hipertensão e obesidade, as diferenças de scores entre os grupos não se mantêm, sugerindo que os baixos scores de HRQOL em doentes com angina estável estão mais intimamente relacionados com a carga das suas comorbilidades do que com a própria angina estável.^(3, 12, 44)

Todavia, em 2007,⁽⁴⁵⁾ concluiu-se que o género se mostrou significativo em todas as subescalas de HRQOL assim como nas medidas de depressão, onde as mulheres tinham significativamente pior HRQOL e uma maior taxa de depressão comparativamente aos homens. Por outro lado, não houve diferenças significativas na HRQOL emocional, física ou social, entre os doentes com ou sem história de eventos cardíacos.

Não se observou uma relação significativa entre a HRQOL e a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo ou a extensão da DAC,⁽⁴⁶⁾ mas sim com a gravidade da angina e dispneia. O relacionamento social está mais dependente da dispneia do que da angina. A dispneia afecta significativamente a HRQOL nos parâmetros físicos, mas os doentes não associam este sintoma à sua doença nem o vêem como particularmente preocupante.^(46, 47)

O conjunto de sintomas angina, fadiga e dispneia, e não cada um isoladamente, afectam significativamente as alterações da HRQOL. A fadiga, mais até do que a frequência da angina, foi um preditor significativo das alterações na HRQOL em todas as áreas estudadas, incluindo saúde física, saúde mental e percepção da doença.^(3, 47)

Sintomas menos específicos de doença cardíaca isquémica (ex. dispneia, fadiga) são menos valorizados nos actuais scores doença-específicos. No entanto, podem corresponder a equivalentes anginosos e serem importantes para a avaliação dos doentes. A ausência destes parâmetros nas medidas de HRQOL pode levar a subestimação dos benefícios das terapêuticas para a angina estável. Por exemplo, uma estratégia baseada na terapêutica médica pode aliviar a angina completamente, mas pode implicar uma diminuição na qualidade de vida, devido aos efeitos laterais dos fármacos.^(12, 48)

Numa outra perspectiva, os doentes com angina estável crónica podem ter uma menor qualidade de vida por restringirem as suas actividades físicas e adoptarem um estilo de vida mais sedentário com receio dos episódios anginosos e não por sintomas efectivos.^(12, 48)

Alguns estudos utilizam a recorrência da revascularização percutânea como um *outcome* com conotação negativa na comparação das estratégias de revascularização (ICP vs CABG). Contudo, há dados que constatarem que, na perspectiva do doente, esta reintervenção não afecta a sua qualidade de vida e que, apesar de dispendiosa, reduz a taxa de mortalidade e de eventos adversos.

Assim, a reintervenção não deve ser considerada como um *outcome* negativo na comparação da eficácia das estratégias de revascularização nem na avaliação da qualidade de vida.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

Em 2012 foi feito um estudo em Espanha⁽⁵²⁾ com o intuito de avaliar o impacto da angina estável na qualidade de vida. Relativamente à percepção da doença, concluiu-se que os doentes classificam a sua doença como mais grave, mais debilitante e mais deletéria para a sua qualidade de vida do que os seus médicos. Para além da instituição de estratégias terapêuticas mais agressivas, melhor controlo dos FRCV e melhores taxas de revascularização, quase metade dos doentes estavam sintomáticos e 10,5% tinham mais de 3 episódios anginosos por semana. Concluiu-se então que, apesar dos avanços no tratamento da angina estável, há ainda uma percentagem considerável de doentes sintomáticos e que a satisfação dos doentes com o tratamento antianginoso permanece semelhante aos dados previamente existentes de 2003 (SAQ – 82 pontos em 100).

Efeito das estratégias de revascularização na qualidade de vida

Qualidade de vida nos doentes revascularizados

Relativamente à ICP e à sua interacção com os factores sociodemográficos, constatou-se que os doentes do sexo masculino, mais jovens e mais escolarizados eram os que apresentavam maior benefício na melhoria da qualidade de vida. Supõe-se que esta condição, possa estar relacionada com a menor gravidade da doença

coronária presente neste grupo de doentes. Em contrapartida, nos doentes idosos, mulheres ou de estratos sociais mais desfavorecidos, a doença coronária é mais complexa.⁽⁴³⁾

Relativamente à idade dos doentes, sabe-se que idosos (> 80 anos) submetidos a revascularização têm melhor qualidade de vida ao fim de 3 anos do que aqueles do mesmo grupo etário que não foram intervencionados. Estes dados implicam que os benefícios dos procedimentos de revascularização, realizados em doentes idosos apropriadamente seleccionados, devam ser englobados não só nos *outcomes* clínicos, como também nos relacionados com a melhoria a longo prazo da qualidade de vida.⁽⁵³⁾

Em suma, na comparação e interpretação dos scores de qualidade de vida, é imperativo que o conjunto das variáveis sociodemográficas e os procedimentos coronários invasivos instituídos, sejam ambos tidos em conta nos *outcomes* da HRQOL.⁽⁴³⁾

Terapêuticas de revascularização na DACE

Em estudos mais antigos, comparando a PTCA e a CABG, concluiu-se que tanto uma como outra técnica levavam a um aumento na qualidade de vida dos doentes com angina estável, sendo que a CABG se destacava logo de início, diferença essa que se desvanecia ao longo do tempo (4 anos de *follow-up*).^(20, 54)

Num estudo avaliando o impacto da CABG na qualidade de vida dos idosos,⁽⁵⁵⁾ observou-se que esta é benéfica para o alívio da angina e melhoria da qualidade de vida e da actividade física, apesar de as melhorias neste último parâmetro serem significativamente menores com a idade. Pelo contrário, o alívio da sintomatologia anginosa é independente da idade. Portanto, a decisão de realizar CABG nos idosos deve ser reconsiderada e relacionada com o risco operatório. Em 2010, num estudo com um *follow-up* de 10 anos⁽⁵⁶⁾, observou-se que a revascularização cirúrgica proporciona uma boa qualidade de vida a longo prazo.

Quando se comparou a ICP com a CABG, parecia que, no geral, a melhoria na HRQOL era similar para ambos os procedimentos.⁽³⁷⁾ Com o advento dos DES, esse estudo foi mais aprofundado e concluiu-se que, efectivamente, a HRQOL melhorou tanto com DES como com CABG. Os BMS tiveram piores resultados.

Assim, baseado unicamente nos *outcomes* de HRQOL, não parece haver razão para preferir CABG ao uso de ICP com DES para obter uma melhor qualidade de vida. Porém, essa escolha deve ser baseada no doente e sua clínica.⁽⁵⁷⁾

Ao avaliar os resultados de três ensaios (COURAGE, RITA-2 e FAME), observou-se que os mesmos demonstraram uma superioridade da revascularização relativamente à TMO isolada no que diz respeito ao tratamento da sintomatologia anginosa, especialmente para doentes com classes mais graves de angina.⁽¹¹⁾

ICP vs Tratamento Médico

A ICP nem sempre é essencial para o alívio de sintomas em doentes com angina estável. O benefício da terapêutica é influenciado pela gravidade da sintomatologia. Assim, os doentes com uma elevada frequência de eventos anginosos são os que mais beneficiam da ICP. Uma estratégia inicial com ICP associada à TMO aliviou a angina e melhorou a percepção do estado de saúde dos doentes, comparativamente a uma estratégia inicial com TMO isolada, num período de aproximadamente 24 meses. Todavia, aos 36 meses, a adição da ICP à TMO já não fornecia uma vantagem significativa em nenhum dos domínios da HRQOL.⁽⁵⁸⁾

Ao estudar os doentes de alto risco do ensaio COURAGE, concluiu-se que a ICP associada à TMO foi superior à TMO isolada para o alívio da angina, mas modestamente e apenas por 2 anos. Observou-se, porém, um melhor benefício sintomático nos doentes com angina mais severa submetidos a ICP.⁽⁵⁹⁾

Em 2010, uma meta-análise⁽⁶⁰⁾ reuniu um conjunto de ensaios em que foram instituídas terapêuticas farmacológicas diferentes entre eles. Concluiu-se que, em média, por cada classe adicional de fármaco introduzida na TMO, a vantagem da ICP sobre a medicação no alívio da sintomatologia anginosa reduziu cerca de 31% do total. De facto, o benefício no alívio da angina associado à ICP foi predominantemente restrito aos ensaios mais antigos, que utilizavam terapêuticas farmacológicas subóptimas à luz dos conhecimentos actuais. Os estudos mais recentes não demonstraram diferenças significativas entre os doentes submetidos a ICP e os que receberam terapêutica médica isolada.

Este estudo também observou uma maior redução da angina nos ensaios com PTCA do que nos que usaram stents, comparativamente à TMO. Com isto sugeriu-se que os avanços na terapêutica médica tenham sido mais eficazes no tratamento da sintomatologia anginosa do que os stents coronários. Contudo, uma vez que a maioria dos estudos não incluiu DES, é possível que se tenha subestimado o potencial benefício da ICP no alívio da angina na prática clínica actual, em que estes novos dispositivos são usados rotineiramente.

Portanto, em doentes com o seu risco estratificado adequadamente, e que vão ser alvo de estudo em ensaios clínicos randomizados, deve ser administrado tratamento farmacológico máximo e otimizado, baseado nas *guidelines*. Nos doentes randomizados para ICP devem ser usadas as técnicas e materiais mais actuais, com vista a maximizar a reperfusão e minimizar a carga isquémica. Apenas assim, através desta abordagem, será possível avaliar a eficácia de cada método.⁽¹⁵⁾

Em 2012 foram publicadas mais duas meta-análises a comparar a ICP associada à TMO com a TMO isolada. Uma delas⁽¹³⁾ concluiu que a ICP foi associada a uma maior ausência de angina comparativamente à TMO e que o benefício da ICP foi evidente em todos os períodos de follow-up (≤ 1 ano, 1-5 anos, ≥ 5 anos). A outra⁽⁷⁾ concluiu que a implantação de stent *ad initium* para DACE não demonstrou nenhuma evidência de benefício comparativamente à terapêutica médica inicial na prevenção da angina, suportando as recomendações actuais para instituir TMO em doentes com DACE, em vez de proceder directamente para a implantação de um stent. Sugeriu ainda que a ausência de benefício no alívio da angina por parte dos stents indicaria muito provavelmente que os avanços na terapêutica médica para o tratamento da angina estável superaram os avanços na redução da angina associados à transição da angioplastia por balão para o stent.

O tratamento inicial com TMO beneficia os doentes com DACE e a adesão às actuais *guidelines* deve ser reforçada. Infelizmente, essa adesão permanece baixa na actual prática clínica.⁽²⁶⁾

Um estudo de 2011⁽⁶¹⁾ sugeriu que a avaliação da qualidade de vida em doentes considerados para ICP possa ter um papel importante no processo de decisão

clínica, uma vez que grandes benefícios na HRQOL podem ser expectáveis naqueles doentes com menores índices de base. Os autores concluíram, então, que doentes com angina estável, representativos da realidade da prática clínica, tratados com ICP, apresentam melhorias significativas na qualidade de vida ao fim de um ano de follow-up. O grau de qualidade de vida inicial foi o principal preditor dessas melhorias, verificando-se benefícios clínicos significativos do tratamento invasivo em doentes com menores scores de qualidade de vida antes do procedimento, mas aqueles com maiores scores de base não apresentaram melhorias significativas.

O benefício esperado na qualidade de vida após a realização de ICP é substancialmente menor em indivíduos assintomáticos.⁽⁶²⁾

Mais recentemente foi sugerida a hipótese de os *outcomes* convencionais não quantificarem eficazmente as alterações na qualidade de vida porque lhes falta ter em conta as percepções do doente relativamente ao seu bem-estar físico, emocional, social e psicológico, dando como exemplo o facto de uma estratégia baseada na terapêutica médica poder aliviar a angina completamente mas com um determinado custo de decréscimo na qualidade de vida devido aos efeitos laterais dos fármacos ou evicção de certas actividades.⁽¹²⁾

Novos estudos promissores

O estudo ISCHEMIA, que ainda está a decorrer, é um ensaio clínico randomizado que vai estudar 8000 doentes com DACE e isquemia moderada a severa no teste de stress. Os doentes farão angiografia coronária por tomografia computadorizada para excluir doença do ramo principal esquerdo e confirmar a presença de doença coronária obstrutiva; de seguida serão randomizados para revascularização mais TMO ou TMO isolada.⁽¹⁸⁾ Antecipa-se que este ensaio irá colmatar as lacunas do actual e deficitário conhecimento sobre a estratégia terapêutica inicial e ideal para a DACE.⁽⁶³⁾

Análises Custo-Eficácia

Uma análise económica de custo-eficácia de 2008 com dados do ensaio COURAGE, considerou que a adição da

ICP à TMO não seria a estratégia inicial mais indicada para a DACE sintomática. De facto, para que um doente possa obter uma melhoria significativa da angina com ICP, seriam necessários aproximadamente 150 000 USD, valor esse que se crê estar acima de um limiar de disposição para pagar^(*) socialmente aceitável. Assim, os *outcomes* económicos do ensaio COURAGE são consistentes com os *outcomes* clínicos, demonstrando que é seguro e economicamente vantajoso deferir a ICP na estratégia inicial para tratamento da DACE. Esta análise concluiu, então, que uma estratégia inicial apenas com TMO irá alcançar reduções apreciáveis nas despesas de saúde.⁽⁶⁴⁾

Em 2009, constatou-se que a TMO está associada a menores custos cumulativos em despesas médicas e a uma maior HRQOL. Uma estratégia de revascularização inicial acrescenta apenas uma vantagem modesta inicial relativamente à sintomatologia e capacidade funcional do doente, que se desvanece ao longo do tempo. Tendo em conta que este pequeno benefício na qualidade de vida tem um custo adicional superior a 7000 USD por doente, a análise custo-benefício deste estudo demonstrou que esta estratégia não é economicamente atractiva.⁽⁶⁵⁾

Um estudo alemão de 2011 determinou que a diferença média nos custos totais por doente entre a ICP e a TMO foi de 4 217 euros. Determinou-se também que, de um ponto de vista médico, o uso rotineiro de ICP adicionalmente à TMO em doentes com angina estável pode ser recomendado para a redução da percentagem de doentes com episódios anginosos até 3 anos, mas não após esse período de tempo. Além disso, não deve ser expectável uma redução nas taxas de mortalidade, EAM, AVC e insuficiência cardíaca severa. Por isso, a ICP só deve ser realizada em doentes com angina em crescendo ou refractária à TMO. De uma perspectiva económica, e graças ao reduzido custo-eficácia, o uso rotineiro de ICP adicionalmente à TMO para doentes com angina estável não pode ser recomendado.⁽⁶⁶⁾

Nos doentes com piores scores de base no SAQ, adicionar ICP à TMO melhorou o seu *status* anginoso, mas a um custo excessivo para uma estratégia inicial de rotina. Os resultados demonstraram que a ICP tem uma

(*) **disposição para pagar:** [do inglês, *willingness to pay*]; quantia máxima que um indivíduo (ou governo) está disposto a pagar para adquirir um bem ou serviço, ou para evitar uma perda potencial.⁽⁷⁴⁾

melhor relação custo-eficácia no tratamento de doentes com angina severa do que nos doentes com angina ligeira ou assintomáticos. O custo para que um doente possa obter uma melhoria clínica significativa é superior a 50 000 USD e, por isso, é incerto se haverá algum grau de gravidade de angina para o qual um tratamento inicial com ICP corresponderá a um limiar socialmente aceitável de disposição para pagar. Ainda assim, categorizar a gravidade da angina através do SAQ pode ser útil para decidir quais os doentes com angina estável que devem ser submetidos a ICP.⁽⁶⁷⁾

Numa análise dos resultados do ensaio FAME 2, concluiu-se que em doentes com DACE sintomática, a ICP no cenário de uma FFR anormal melhorava a angina e a qualidade de vida e parecia ser economicamente atractiva comparativamente à TMO isolada. Isto pode ser explicado pelo facto de o método utilizado no FAME 2 (FFR) ter excluído 26% dos doentes inicialmente elegíveis para a ICP, por não terem lesões funcionalmente significativas apesar da sua aparência angiográfica, reduzindo assim as despesas.⁽⁶⁸⁾

Numa análise da utilidade dos custos de uma estratégia inicial com TMO mais ICP (com BMS ou DES) foram consideradas as seguintes variáveis: *status* diabético, extensão da lesão e tamanho do vaso. Os BMS foram superiores em todos os cenários, excepto nos diabéticos com lesões extensas e vasos pequenos (que representam os doentes de maior risco), nos quais se considera que os DES são custo-efectivos.⁽⁶⁹⁾ O uso de DES será assim melhor direccionado para os subgrupos de doentes com o maior risco de necessitarem de uma reintervenção, podendo ser considerados custo-efectivos apenas numa pequena percentagem de doentes.⁽⁷⁰⁾

Comparando a CABG aos DES para o tratamento de doentes com doença multivaso, a CABG resultou em melhores *outcomes* clínicos que os DES. Apesar de a terapêutica cirúrgica ter um custo mais elevado comparativamente aos DES, e analisando os *outcomes* numa perspectiva a longo prazo, os benefícios da CABG foram alcançados com um custo total menor, e por tal facto, economicamente mais atractivo a nível de recursos de saúde. Uma explicação possível é o facto de os DES estarem associados a uma taxa significativamente maior de eventos adversos comparativamente à CABG, igualmente com repercussões económicas desfavoráveis. Portanto, a

análise custo-eficácia demonstrou que a CABG é o melhor método para prevenir a incidência de eventos adversos em doentes com doença multivaso.^(71, 72)

De todo modo, uma meta-análise de 2013 considerou que o custo implicado e a falta de benefício clínico da ICP comparativamente à TMO isolada suportam as actuais *guidelines* que indicam que a TMO é considerada o método inicial mais apropriado para o tratamento de doentes com angina estável.⁽⁷³⁾

Discussão

A DAC é a principal causa de morte a nível mundial e o número de doentes com DACE tem vindo a aumentar. A principal questão no tratamento destes doentes assenta na utilização rotineira ou não das estratégias de revascularização coronária.

Existe ainda muita controvérsia à volta desta questão por vários motivos: 1) amostras dos ensaios clínicos nem sempre representativas da realidade clínica; 2) critérios de exclusão apertados para a selecção de doentes; 3) diferenças temporais e tecnológicas importantes entre os diversos estudos; 4) existência de *cross-overs* entre TMO e estratégias de revascularização; 5) baixa utilização de DES na maioria dos estudos; 6) necessidade de novos ensaios clínicos randomizados bem desenhados e com amostras significativas.

O ensaio COURAGE foi bastante polémico quando concluiu que a ICP não trazia nenhum benefício para os doentes com angina estável em relação à terapêutica médica. Contudo, estes resultados deverem ser interpretados com cautela (devido a alguns factores confundidores). De qualquer modo, este estudo foi bastante importante para despertar o interesse de outros autores em investigar os verdadeiros efeitos das estratégias de revascularização.

Com o advento dos stents e nomeadamente dos DES, houve uma diminuição da vantagem da CABG no tratamento da angina estável. Porém, apesar de estes terem sido considerados seguros e eficazes, há que ter em conta o inconveniente da recorrência de revascularizações percutâneas que, apesar de não influenciarem a mortalidade nem a qualidade de vida, acarretam custos adicionais com resultados menos positivos nas análises custo-eficácia.

Cada vez mais se dá relevância à qualidade de vida dos doentes, daí que esta esteja bem estabelecida como *outcome* primário das terapêuticas da DACE. A HRQOL é um parâmetro bastante difícil de avaliar uma vez que é influenciado por inúmeras variáveis sociodemográficas. Nos doentes com angina estável, a HRQOL depende também das comorbilidades e da incapacidade dos scores de qualidade de vida em se aplicarem a todas as situações. Infelizmente, constatou-se que os doentes continuam a classificar a sua angina estável como mais grave, mais debilitante e mais deletéria para a sua qualidade de vida do que os respectivos médicos. Além disso, o nível de satisfação dos doentes para com o tratamento anginoso não melhorou significativamente na última década.

Comparando os efeitos na qualidade de vida da TMO e das estratégias de revascularização, pode-se assumir uma vantagem das terapêuticas invasivas no que diz respeito à sintomatologia anginosa, nomeadamente nos doentes com classes mais graves de angina. De facto, o score de qualidade de vida de base foi o principal preditor dos benefícios proporcionados pela ICP. Porém, em alguns estudos, essa vantagem mostrou-se pouco duradoura. Dada a discrepância das técnicas, materiais e fármacos usados entre os diversos estudos, permanece ainda uma questão: será que os avanços da terapêutica médica superaram os da ICP (transição da PTCA para os stents) na redução da angina? Apenas ensaios futuros que usem terapêutica médica máxima e otimizada e ICP com técnicas e materiais com melhores evidências científicas poderão responder a esta questão.

Há também que melhorar as taxas de adesão às *guidelines* por parte dos clínicos, para se poder avaliar esta situação correctamente na prática clínica. O estudo ISCHEMIA é um ensaio promissor, dada a dimensão da sua amostra e características dos doentes incluídos, assim como as terapêuticas instituídas.

Os *outcomes* económicos do ensaio COURAGE sugeriram que a implementação da TMO isoladamente como estratégia inicial no tratamento da DACE irá permitir reduções apreciáveis nas despesas de saúde.

Os efeitos benéficos da ICP na HRQOL são pouco duradouros, além de esta estratégia representar um incremento nos custos relativamente à TMO que é excessivo e pouco aceitável socialmente. Os DES foram considerados custo-efectivos apenas numa pequena

percentagem de doentes com doença de maior risco, como diabéticos com doença multivaso. Todavia, a CABG provou ser superior aos DES para o tratamento desses doentes.

Há doentes que podem beneficiar da revascularização para melhorar o seu *status* anginoso. O SAQ pode ser útil para determinar quais os doentes com sintomatologia anginosa mais grave de base que potencialmente beneficiarão de ICP. Ainda assim, não se sabe se existirá algum grau de gravidade de angina para o qual um tratamento inicial com ICP mais TMO seja custo-efectivo. Ferramentas como o FFR e o SYNTAX score podem-se mostrar valiosas para decidir quais os doentes com angina estável que devem ou não ser submetidos a estratégias de revascularização.

Numa visão abrangente da DACE, a implementação de TMO isoladamente é o método inicial de escolha, sendo a regra e não a excepção, e suportando assim as actuais *guidelines*. A revascularização ficará então reservada para doentes com angina progressiva ou refractários à TMO.

Conclusão

Nos doentes com DACE, a TMO deve ser sempre instituída independentemente de se realizar ou não um procedimento de revascularização. O que permanece pouco claro é se a revascularização deve ou não ser instituída rotineiramente em adição à TMO, ou se deve ser aplicada selectivamente nos doentes em que a TMO falha ou naqueles com características de alto risco. Os actuais critérios de adequação para ICP proporcionam um excelente modelo para a prática clínica baseada na evidência, mas ainda restam algumas áreas de incerteza que implicam a aplicação do *bom senso* clínico a cenários individuais, devido à falta de dados de investigação disponíveis.

Referências Bibliográficas

1. Organization WH. Global Burden of Disease - Cause-Specific Mortality. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_diseases/estimates_regional/en/index.html.
2. Organization WH. Global Burden of Disease - Disease Burden. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_diseases/estimates_regional/en/index1.html.
3. Kim C, Bernstein SJ. Quality of life assessment for chronic stable angina. Expert review of

pharmacoeconomics & outcomes research. 2003;3(5):637-50.

4. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.

5. Stankovic G. Percutaneous Coronary Intervention for Stable Patients: Is There any Benefit Beyond Symptom Relief? *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(2):183-186. 2008.

6. Pellicori P, Costanzo P, Joseph AC, Hoyer A, Atkin SL, Cleland JG. Medical management of stable coronary atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2013;15(4):313.

7. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2012;172(4):312-9.

8. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, O'Neill WW, et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1598-603.

9. Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, de Jaegere P, Simoons ML, Scholte op Reimer WJ, et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur Heart J*. 2006;27(6):671-8.

10. Schomig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(11):894-904.

11. Magro M, Garg S, Serruys PW. Revascularization treatment of stable coronary artery disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011;12(2):195-212.

12. Blankenship JC, Marshall JJ, Pinto DS, Lange RA, Bates ER, Holper EM, et al. Effect of percutaneous coronary intervention on quality of life: a consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;81(2):243-59.

13. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable

coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(4):476-90.

14. Rossini R, Musumeci G, Navarese EP, Tarantini G. Coronary artery disease: to cath or not to cath? When and how best to cath: those are the remaining questions. *American journal of cardiovascular disease*. 2013;3(1):27-38.

15. Maragiannis D, Lazaros G, Vavuranakis M, Chrysohoou C, Athanassopoulou S, Patialiakas A, et al. Chronic stable angina: percutaneous coronary intervention or medication? *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2011;52(3):246-52.

16. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2012;366(1):54-63.

17. Rodriguez AE. Are drug-eluting stents superior to bare metal stents when compared to coronary artery bypass surgery? Show me the data. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2013;14(2):90-2.

18. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) [December 26, 2013]. Available from: <https://www.ischemiatrial.org/>.

19. Organization WH. Measuring Quality of Life 1997. The World Health Organization Quality of Life Instruments]. Available from: http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf.

20. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werko L. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. *Heart*. 2002;87(2):140-5.

21. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(2):333-41.

22. Escobar C, Barrios V. What is the place of percutaneous coronary intervention in the management of stable angina? *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2012;53(3):249-50.

23. Hochman JS, Steg PG. Does preventive PCI work? *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1572-4.

24. Simoons ML, Windecker S. Controversies in cardiovascular medicine: Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(5):530-41.

25. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.
26. Songco AV, Brener SJ. Initial strategy of revascularization versus optimal medical therapy for improving outcomes in ischemic heart disease: a review of the literature. *Current cardiology reports*. 2012;14(4):397-407.
27. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297(18):1985-91.
28. 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. *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1503-16.
29. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
30. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2008;1(5):469-79.
31. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367(11):991-1001.
32. Ko DT, Guo H, Wijeyesundera HC, Natarajan MK, Nagpal AD, Feindel CM, et al. Assessing the association of appropriateness of coronary revascularization and clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1876-84.
33. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2013;127(7):769-81.
34. Hilliard AA, From AM, Lennon RJ, Singh M, Lerman A, Gersh BJ, et al. Percutaneous revascularization for stable coronary artery disease temporal trends and impact of drug-eluting stents. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010;3(2):172-9.
35. 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. *The New England journal of medicine*. 2011;364(18):1718-27.
36. Kurlansky P, Herbert M, Prince S, Mack MJ. Coronary artery revascularization evaluation--a multicenter registry with seven years of follow-up. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000162.
37. Singh AK. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in the management of chronic stable angina: A critical appraisal. *Journal of cardiovascular disease research*. 2010;1(2):54-8.
38. Toutouzas K, Patsa C, Vaina S, Tsiamis E, Vavuranakis M, Stefanadi E, et al. Drug eluting stents versus coronary artery bypass surgery in patients with isolated proximal lesion in left anterior descending artery suffering from chronic stable angina. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2007;70(6):832-7.
39. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC, et al. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(11):1093-101.
40. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJRM, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(4):575-81.
41. Cella DF, Bonomi AE. Measuring quality of life: 1995 update. *Oncology*. 1995;9(11 Suppl):47-60.
42. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(1):13-35.
43. Veenstra M, Pettersen KI, Rollag A, Stavem K. Association of changes in health-related quality of life in coronary heart disease with coronary procedures and sociodemographic characteristics. *Health and quality of life outcomes*. 2004;2:56.

44. Gardner AW, Montgomery PS, Ritti-Dias RM, Thadani U. Exercise performance, physical activity, and health-related quality of life in participants with stable angina. *Angiology*. 2011;62(6):461-6.
45. Gravely-Witte S, De Gucht V, Heiser W, Grace SL, Van Elderen T. The impact of angina and cardiac history on health-related quality of life and depression in coronary heart disease patients. *Chronic illness*. 2007;3(1):66-76.
46. Ulvik B, Nygard O, Hanestad BR, Wentzel-Larsen T, Wahl AK. Associations between disease severity, coping and dimensions of health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography - a cross sectional study. *Health and quality of life outcomes*. 2008;6:38.
47. Kimble LP, Dunbar SB, Weintraub WS, McGuire DB, Manzo SF, Strickland OL. Symptom clusters and health-related quality of life in people with chronic stable angina. *Journal of Advanced Nursing*. 2011;67(5):1000-11.
48. Young JW, Jr., Melander S. Evaluating Symptoms to Improve Quality of Life in Patients with Chronic Stable Angina. *Nursing research and practice*. 2013;2013:504915.
49. Kazi DS, Hlatky MA. Repeat Revascularization Is a Faulty End Point for Clinical Trials. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(3):249-50.
50. Bourassa MG, Brooks MM, Mark DB, Trudel J, Detre KM, Pitt B, et al. Quality of life after coronary revascularization in the United States and Canada. *The American journal of cardiology*. 2000;85(5):548-53.
51. Ploegmakers MM, Viscaal AM, Finch L, Mayo NE, Brophy JM. The disutility of restenosis--the impact of repeat percutaneous coronary intervention on quality of life. *The Canadian journal of cardiology*. 2010;26(6):197-200.
52. Borrás X, Garcia-Moll X, Gomez-Doblas JJ, Zapata A, Artigas R, researchers As. Stable angina in Spain and its impact on quality of life. *The AVANCE registry*. *Revista espanola de cardiologia*. 2012;65(8):734-41.
53. Graham MM, Norris CM, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA, Investigators A. Quality of life after coronary revascularization in the elderly. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1690-8.
54. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werko L. Quality of life of chronic stable angina patients 4 years after coronary angioplasty or coronary artery bypass surgery. *Journal of internal medicine*. 2001;249(1):47-57.
55. Markou AL, van der Windt A, van Swieten HA, Noyez L. Changes in quality of life, physical activity, and symptomatic status one year after myocardial revascularization for stable angina. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2008;34(5):1009-15.
56. Bjessmo S, Sartipy U. Quality of life ten years after surgery for acute coronary syndrome or stable angina. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2010;44(1):59-64.
57. van Domburg RT, Daemen J, Morice MC, de Bruyne B, Colombo A, Macaya C, et al. Short- and long-term health related quality-of-life and anginal status of the Arterial Revascularisation Therapies Study part II, ARTS-II; sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010;5(8):962-7.
58. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkovitz C, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2008;359(7):677-87.
59. Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Hartigan PM, Sedlis SP, Bates ER, et al. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *The American journal of cardiology*. 2009;104(8):1055-62.
60. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Annals of internal medicine*. 2010;152(6):370-9.
61. de Quadros AS, Lima TC, Rodrigues AP, Modkovski TB, Welter DI, Sarmiento-Leite R, et al. Quality of life and health status after percutaneous coronary intervention in stable angina patients: results from the real-world practice. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;77(7):954-60.
62. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110(25):3789-94.
63. Cai Q, Barbagelata A, Ahmad M. Management of Stable Coronary Artery Disease: From COURAGE, FAMEII, to ISCHEMIA. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. 2012;3:e114.
64. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, et al. Cost-effectiveness of

percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2008;1(1):12-20.

65. Mark DB, Pan W, Clapp-Channing NE, Anstrom KJ, Ross JR, Fox RS, et al. Quality of life after late invasive therapy for occluded arteries. *The New England journal of medicine*. 2009;360(8):774-83.

66. Gorennoi V, Schonermack MP, Hagen A. Percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy vs. optimal medical therapy alone for patients with stable angina pectoris. *GMS health technology assessment*. 2011;7:Doc07.

67. Zhang Z, Kolm P, Boden WE, Hartigan PM, Maron DJ, Spertus JA, et al. The cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention as a function of angina severity in patients with stable angina. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4(2):172-82.

68. Fearon WF, Shilane D, Pijls NH, Boothroyd DB, Tonino PA, Barbato E, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and abnormal fractional flow reserve. *Circulation*. 2013;128(12):1335-40.

69. Wijeyesundera HC, Tomlinson G, Ko DT, Dzavik V, Krahn MD. Medical therapy v. PCI in stable coronary artery disease: a cost-effectiveness analysis. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2013;33(7):891-905.

70. Hill RA, Boland A, Dickson R, Dunder Y, Haycox A, McLeod C, et al. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2007;11(46):iii, xi-221.

71. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, Wang K, Vilain K, Li H, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial. *Circulation*. 2013;127(7):820-31.

72. Krenn L, Kopp C, Glogar D, Lang IM, Delle-Karth G, Neunteufl T, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in patients with multivessel coronary artery disease compared to coronary artery bypass surgery five-years after intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2014.

73. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with

medical therapy in stable angina pectoris. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(4):472-82.

74. Dictionary Central 2012. Available from: <http://www.dictionarycentral.com/definition/willingness-to-pay.html>.