

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA: TRATAMENTOS E SUAS INDICAÇÕES

CORONARY ARTERIAL DISEASE: TREATMENTS AND THEIR INDICATIONS

Emanuela Caeres¹, Carlos P. Nunes²

Descritores: DAC, Intervenção Coronariana Percutânea, Cirurgia de revascularização miocárdica.

Keywords: DAC, Percutaneous Coronary Intervention, Myocardial revascularization surgery.

RESUMO

Introdução: A doença arterial coronariana caracteriza-se pela insuficiência de irrigação sanguínea no coração por meio das artérias coronárias. Devido a sua grande ocorrência e pior prognóstico em eventos cardiovasculares é necessário um tratamento assertivo para cada paciente. **Objetivos:** Discutir os estudos comparativos entre técnicas de revascularização e tratamento conservador. **Métodos:** Pesquisa em base de dados, PUBMED e CIELO **Discussão:** Análise dos principais e mais importantes estudos na cardiologia sobre reperfusão coronariana, desde 1995 a 2018. **Conclusão:** A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) apresenta maiores benefícios ao ser comparada a intervenção coronária percutânea e ao tratamento conservador, porém cada um dos tratamentos tem indicações precisas, sendo o quadro clínico do paciente determinante para o tratamento mais adequado.

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease is characterized by insufficient blood supply to the heart through the coronary arteries. Due to its great occurrence and worse prognosis in cardiovascular events an assertive treatment is necessary for each patient. **Objectives:** To discuss the comparative studies between revascularization techniques and conversational treatment. **Methods:** Search in database, PUBMED and CIELO **Discussion:** Analysis of the main and most important studies in cardiology on coronary reperfusion, from 1995 to 2018. **Conclusion:** Myocardial revascularization (CABG) surgery presents greater benefits when comparing percutaneous coronary intervention and conservative treatment, but each of the treatments has precise indications, and the clinical condition of the patient is determinant for the most appropriate treatment.

¹ Estudante do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

² Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

INTRODUÇÃO

Na literatura cardiológica existem diversas discussões sobre os diferentes tratamentos para a doença arterial coronariana (DAC) e suas indicações. Atualmente são diversas as técnicas para a reperfusão do miocárdio atingido por essa obstrução, como a colocação de stents farmacológicos, angioplastia coronária, com ou sem a colocação de stents coronários, cirurgias com a colocação de ponte de safena e também o tratamento farmacológico com o uso de estatinas e anticoagulantes. Para a escolha do melhor método muitos cardiologistas utilizam o Syntax Score, uma ferramenta desenvolvida a partir do estudo Syntax. O estudo que inicialmente foi apresentado nos Congresso da Sociedade Européia de Cardiologia, em 2008, foi o primeiro estudo a comparar os resultados clínicos da intervenção coronária percutânea (ICP) com uso de stents farmacológicos (Taxus), com a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), em pacientes com doença coronária triarterial e/ou lesão de tronco de artéria coronária esquerda. O Score Syntax baseia-se na anatomia coronariana, no número de lesões presentes e nas repercussões funcionais, localização e complexidade. Quando o Escores Syntax é elevado, indica uma condição mais complexa e potencialmente de pior prognóstico para realização de PCI. (Syntax score: <22 (baixo) / 22-32 (intermediário) / >32(alto)). (10)

A doença arterial coronariana (DAC) caracteriza-se pela insuficiência de irrigação sanguínea no coração por meio das artérias coronárias. Está diretamente relacionada ao grau de obstrução do fluxo sanguíneo pelas placas ateroscleróticas, resultando em estreitamento das artérias coronárias (estenose), o qual, devido à redução do fluxo sanguíneo coronariano, diminui a chegada do oxigênio ao coração. As doenças cardiovasculares (DCV) lideram os índices de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo, sendo a DAC a causa de um grande número de mortes e de gastos em assistência médica. No Brasil, segundo a Síntese de Indicadores Sociais de 2002, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as DCV se destacam como a principal causa de mortes no país (28,8% para homens e 36,9% para mulheres), em todas as regiões e estados. A região Sul e o estado do Rio Grande do Sul, em particular, registram as maiores proporções, sendo responsáveis por 40% das mortes de mulheres. O fumo, a obesidade, o diabetes mellitus, a hipertensão, os níveis elevados de colesterol, a história familiar de DAC e a falta de exercícios aumentam o risco da doença. (1)

Devido a sua grande ocorrência e por causar eventos cardiovasculares de piores prognósticos, a discussão sobre um tratamento assertivo para cada paciente se torna extremamente relevante. (1)

OBJETIVOS

Primário: Discutir os estudos comparativos entre as técnicas de revascularização e o tratamento conversador, trazendo evidências sobre as melhores condutas possíveis em cada caso.

Secundário: Analisar os principais estudos cardiológicos sobre tratamento da DAC.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão biobibliográfica através da busca de artigos e revisões de literatura acerca do tema. As bases de dados pesquisadas foram PUBMED e SCIELO. Foram selecionados artigos em inglês do período de 1995-2018, com livre acesso. A partir dos descritores, DAC, CRM e ICP, foram encontrados 88 artigos, dos quais 13 foram lidos e 10 utilizados nesse artigo.

DISCUSSÃO

Em julho de 1995, foi publicado na revista *Circulation* o artigo : “Relação entre reserva de fluxo fracional miocárdico calculado a partir de medidas de pressão coronária e isquemia miocárdica induzida.” O estudo teve a intenção de determinar qual valor de FFR e dos gradientes de pressão de repouso e de translesão hiperêmico melhor prediziam a ocorrência de isquemia miocárdica induzida quando avaliado pelo ECG de esforço bem como permitir o uso de desses indexes derivados de pressão para tomada de decisão clínica num paciente individual. (2)

Como desfecho foram considerados todos os pacientes com ECG de esforço alterados foram submetidos à angioplastia com balão (n=34) ou stent (n=3) independente do valor da FFR. E dos 3 dos 23 pacientes com ECG de esforço normal foram submetidos à revascularização. Os valores que mais acuradamente predizeram um ECG de esforço alterado foram 66% para FFR, 31 mmHg para variação de pressão em repouso. Nenhum paciente com FFR >72% apresentou ECG de esforço alterado. (2)

Em conclusão o estudo considerou os valores de cutoff de FFR e gradientes de pressão translesão estabelecidos por uma relação entre indexes derivados de pressão intracoronária e sinais eletrocardiográficos de isquemia miocárdica durante o máximo de exercício. Estes valores podem ser úteis para a tomada de decisão clínica em casos de resultados angiográficos duvidosos. Além disso, os dados suportam o conceito de que a estenose fisiológica é melhor refletida pela hiperemia do que por medidas basais. (2)

Já em 1996, é publicado na *The New England Journal of Medicine*, o seguinte artigo: “Comparação de cirurgia de revascularização do miocárdio com angioplastia em pacientes com doença coronariana multiarterial”. O estudo objetiva-se a avaliar, em pacientes com doença coronariana multiarterial passíveis de ambos os tratamentos, se a estratégia percutânea não resulta em piores desfechos clínicos em 5 anos quando comparada com a cirurgia de revascularização de miocárdio (CRM). O estudo BARI é um dos clássicos trabalhos que comparou a estratégia percutânea contra a cirurgia de revascularização em pacientes com DAC. Nesse estudo, angioplastia ou cirurgia foram consideradas exequíveis por cirurgiões ou

hemodinamicistas, respectivamente. 58% dos pacientes tinham comprometimento biarterial, enquanto 41% tinham doença triarterial. O tempo médio de intervenção foi de duas semanas após randomização e foi alcançado 91% dos pacientes. O número médio de anastomoses foi de 3,1 e o uso da artéria mamária interna esquerda, como enxerto, foi de 82%. O tempo médio de hospitalização foi de sete dias. Já o grupo de angioplastia, a ICP foi realizada em vários em múltiplos vasos em 70% e a dilatação com sucesso alcançou 88% dos pacientes. Oclusão crônica esteve presente em 33% dos pacientes biarteriais e alcançou dilatação em 46%, enquanto 46% dos pacientes triarteriais que tinham oclusão crônica alcançaram dilatação em 29%. O tempo médio de internação foi de 3 dias. Após seguimento de cinco anos não se observou diferenças significativas e relação em relação ao infarto do miocárdio e a morte por qualquer causa entre os pacientes dos dois grupos em relação à intensidade da angina, disfunção ventricular, comprometimento bi ou triarterial ou lesão tipo A. Porém, pacientes diabéticos apresentaram melhores resultados em termos de sobrevida com a cirurgia, no entanto essa conclusão recai sobre uma análise de subgrupos e, portanto não deveria ser uma conclusão do estudo. Posteriormente, os autores realizaram um estudo (BARI 2D) que avaliou as estratégias de tratamento da DAC exclusivamente em pacientes com DM. (3)

Em conclusão, o estudo mostra que a angioplastia comparada com a cirurgia de revascularização do miocárdio não comprometeu significativamente a sobrevida em cinco anos em pacientes com DAC multiarterial, embora a taxa de novas revascularizações tenham sido mais frequente com a angioplastia. Para pacientes com diabetes, a sobrevida em 5 anos foi significativamente maior após a cirurgia do que a angioplastia. (3)

O estudo conhecido como AWESOME, publicado no Journal of the American College of Cardiology, em julho de 2001, avaliou a sobrevida em longo prazo em pacientes com isquemia miocárdica refratária ao tratamento medicamentoso e fatores de risco para desfechos adversos com a cirurgia. (4)

O estudo AWESOME é um dos diversos trabalhos que compararam a estratégia percutânea contra a cirurgia em pacientes com DAC. As dificuldades para a seleção dos pacientes ficou bem demonstrada neste estudo: 2431 pacientes foram identificados; destes 781 eram passíveis para CRM e ICP, mas apenas 454 consentiram com a randomização. O objetivo era selecionar pacientes de alto risco para cirurgia. Porém, este fato é questionável, uma vez que cerca de 20% dos pacientes eram uniaarteriais e a grande maioria dos pacientes tinha FEVE normal. (4)

O trabalho conclui que a intervenção coronariana percutânea é uma alternativa à cirurgia de revascularização do miocárdio para pacientes com isquemia miocárdica refratária ao tratamento medicamentoso e de alto risco para eventos adversos com a cirurgia. (4)

Em Junho de 2003 é publicado na revista Circulation o estudo Hachamovitch 2, que compara o benefício sobre a sobrevida associado com a revascularização miocárdica versus tratamento medicamentoso

dentro dos primeiros 60 dias após teste de reperfusão miocárdica em uma série de dados observacionais.

Este estudo norteia as atuais diretrizes sobre indicação de revascularização miocárdica em pacientes com isquemia miocárdica moderada a importante, ou seja, > 10% de área isquêmica pelo teste de perfusão de estresse. No entanto, a análise cuidadosa deste estudo demonstra uma série de imperfeições metodológicas, a saber: 1) Primeiramente, o estudo é observacional. Há um desbalanço entre as amostras (>9000 pacientes de um lado enquanto o outro grupo tem apenas 671 pacientes). Como resultado, as amostras são heterogêneas e não comparáveis; 2) Não temos informações sobre a anatomia coronariana desses pacientes, nem porque esses pacientes foram submetidos ao estudo cintilográfico e muito menos porque a cirurgia foi indicada. Muitos dos pacientes não tinham angina (apenas 38%), muito deles tinham baixa probabilidade pré-teste de DAC e sequer havia isquemia no teste de perfusão. Portanto, podemos questionar se esses pacientes realmente eram coronarianos; 3) O autor conclui que à medida que a porcentagem de área isquêmica aumenta, a mortalidade dos pacientes mantidos em tratamento clínico aumenta. Ao observarmos os mesmos dados vemos que a mortalidade dos pacientes submetidos à revascularização precoce sem isquemia foi maior do que nos pacientes mantidos em tratamento clínico. Como justificar que pacientes menos graves (sem isquemia) morrem mais do que pacientes mais graves (>20% de isquemia) quando submetidos à revascularização precoce (a primeira e a última coluna em branco do gráfico)? Dada a heterogeneidade da amostra, os autores, então, aplicaram um escore de propensão. Em estudos observacionais usualmente não é possível fazer alocação aleatória dos indivíduos em grupos (intervenção ou controle) e, como consequência, as distribuições de probabilidade de algumas variáveis preditoras podem ser diferentes entre os grupos. Nestas situações é importante utilizar métodos de análise que permitam controlar o potencial confundimento na associação entre os fatores e o desfecho. Os escores de propensão podem ser usados para ajustar o efeito de um tratamento ou intervenção através de pareamento, estratificação, ponderação ou como uma variável de ajuste. O pareamento de indivíduos entre os grupos faz com que as distribuições sejam similares, tornando os grupos comparáveis, de forma que as associações estimadas podem ser atribuídas unicamente à intervenção ou ao tratamento. Baseado nisso, os autores concluíram que o aumento na quantidade de isquemia foi associado com aumento na probabilidade de revascularização, com aumentos muito acentuados entre 0 a 10-12,5% de miocárdio isquêmico. É com base nessa conclusão que os guidelines atuais consideram uma porcentagem de área isquêmica > 10% como critério de alto risco a ser considerado na indicação de uma revascularização. (5)

O que leva os autores a concluir que a revascularização miocárdica comparada com o tratamento clínico teve maior benefício na sobrevida (absoluto e relativo) em pacientes com moderada a grande quantidade de isquemia induzível. (5)

No ano de 2005 foram publicados dois importantes estudos para a cardiologia, elucidando as

questões comparativas entre a angioplastia e a cirurgia de revascularização do miocárdio. O estudo ERACI II foi publicado em julho desse ano, no *Journal of the American College of Cardiology*, teve como objetivo comparar a abordagem percutânea com a cirurgia de revascularização em pacientes com doença coronariana multiarterial num seguimento de 5 anos. (6)

O estudo propõe que a intervenção percutânea quando comparada com a estratégia de revascularização cirúrgica não tem diferenças quanto a sobrevida, justificando desta forma a opção menos invasiva, com a ressalva de que a taxa de reintervenção neste grupo é maior no seguimento de 5 anos, podendo dessa forma ter impacto na qualidade de vida dos pacientes. Juntamente ao lado de estudos importantes como o ARTS, SoS, AWESOME e ARTS II, o ERACI II influenciou a atitude terapêutica dos cardiologistas do "mundo real" que preferem a abordagem cirúrgica para pacientes com doença coronariana difusa e grave e consideram a abordagem percutânea para aqueles pacientes com doença vascular múltipla, mas relativamente focal, onde a reduzida invasividade do procedimento é contrabalançada pelo aumento da necessidade de nova revascularização no seguimento. Concluindo que em 5 anos não houve diferenças entre os grupos quanto à sobrevida; no entanto, pacientes inicialmente tratados com cirurgia tiveram maior sobrevida livre de nova revascularização. (6)

Já em setembro, foi publicado no *The Lancet* o estudo RITA-3, que se destinou a avaliar a estratégia de angiografia e revascularização precoce é mais efetiva do que a estratégia conservadora na síndrome coronariana aguda sem elevação de ST. (7)

O estudo RITA-3 mostrou que uma estratégia invasiva precoce nos pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação de segmento ST possui benefício em termos de eventos e mortalidade cardiovascular. Tais dados vão de encontro aos achados de 5 anos do FRISC II. Vale ressaltar que no primeiro ano, devido ao maior número de eventos relacionados aos procedimentos realizados, não foi encontrado benefício estatístico porém, após a internação hospitalar e com o passar dos anos os pacientes revascularizados apresentaram menor incidência de eventos cardiovasculares. Por fim, novamente observamos a importância da estratificação de risco nos pacientes que apresentam uma síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST, uma vez que em todos os estudos a população que mais se beneficia de cineangiocoronariografia precoce e revascularização, quando indicado, é aquela com maior risco. Conseguindo então demonstrar que a estratégia invasiva de angiografia e revascularização precoce associada a terapia medicamentosa otimizada possui benefício na redução de eventos cardiovasculares nos pacientes com SCA sem elevação de ST de alto risco. (7)

Novamente na revista *Circulation*, em setembro de 2010, foi publicado o artigo do estudo MASS II 10 anos, que aborda os 10 anos de seguimento de um estudo randomizado controlado que avaliou as três estratégias terapêuticas (tratamento clínico, intervenção percutânea ou cirurgia) para pacientes com doença

coronariana multiarterial. O estudo teve como objetivo comparar o tratamento clínico (TC), a intervenção coronariana percutânea (ICP) e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) para pacientes com DAC multiarterial, angina estável e sem disfunção ventricular. (8)

O MASS II foi o primeiro estudo a comparar os resultados de longo prazo entre os três tipos de tratamento da doença arterial coronariana. Os resultados mostraram que a taxa de desfecho combinado de morte, IAM e revascularização adicional foi menor nos pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio. O tratamento clínico, muito embora não seja inferior em relação à mortalidade, foi pior em relação à ocorrência de IAM e persistência da angina, tendo impacto desta forma sobre a qualidade de vida dos pacientes. O estudo MASS II sugere, que a revascularização cirúrgica do paciente com DAC multiarterial e sintomas anginosos ou isquemia presente deve, portanto, ser a estratégia ideal, mesmo que não seja realizada num primeiro momento. Por fim, conclui que comparado com a cirurgia de revascularização do miocárdio, o tratamento clínico foi associado a uma maior incidência de IAM, de revascularização adicional, de morte cardíaca e, conseqüentemente, um risco aumentado de eventos combinados. A ICP foi associada a uma maior necessidade de revascularizações adicionais, de IAM e um risco aumentado de eventos combinados comparado com a cirurgia cardíaca. Adicionalmente, a cirurgia foi melhor do que o tratamento clínico na eliminação dos sintomas anginosos. (8)

No The New England Journal of Medicine, em abril de 2012, foi publicado o estudo ASCERT, que comparou os resultados da cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e intervenção coronariana percutânea (ICP) através do uso de informações contidas na base de dados do American College of Cardiology Foundation (ACCF) e Society of Thoracic Surgeons (STS) com dados de seguimento dos registros dos Centers for Medicare na Medicaid Services (CMS). (9)

O estudo ASCERT mostrou uma sobrevida semelhante entre CRM e ICP em 1 ano, porém, uma maior sobrevida com a CRM em relação à ICP após 4 anos. No entanto, existem muitas limitações metodológicas neste estudo. 1) Os dados não são totalmente sobreponíveis nas duas bases de dados. Assim, torna-se difícil comparar estes dados, o que provoca alguma incerteza na interpretação de variáveis que podem afetar os resultados; 2) Trata-se de um estudo observacional, com grande possibilidade de viés de seleção; 3) O intervalo de tempo decorrido após um evento é registrado de forma diferente nas duas bases de dados, conduzindo a definições díspares; 4) Os dados angiográficos são pouco detalhados; 5) Não existem dados de avaliação funcional Não existem dados de avaliação funcional da DAC que são atualmente importantes na decisão para intervenção. Até 30% dos pacientes não tinham angina; 5) A estratégia de utilizar o inverse probability weighting pode não ser um método confiável para comparar dados em bases diferentes. No entanto, cabe ressaltar que este estudo incluiu uma amostra muito grande de pacientes, próximos àquilo que vemos no mundo real, o que proporciona uma maior generalização dos resultados

obtidos. (9)

Podemos, então dizer que neste estudo observacional foi encontrado que, em pacientes mais idosos com DAC multiarterial sem necessidade de cirurgia de emergência, houve uma sobrevida a longo prazo maior em pacientes que foram submetidos à CRM comparado àqueles submetidos à ICP. (9)

Em fevereiro de 2013 temos para o nosso acesso o estudo Syntax-5 anos, publicado na revista The Lancet. O estudo teve como objetivo comparar a estratégia de revascularização cirúrgica do miocárdio contra angioplastia com stent farmacológico em pacientes com doença multiarterial coronariana estável grave. (10)

O presente estudo confirma os resultados de 1 e 3 anos publicados previamente e demonstra que a CRM permanece como o tratamento padrão para pacientes com DAC multiarterial ou lesão de TCE, ou seja, pacientes com lesões coronarianas complexas, com SYNTAX score alto ou intermediário. Interessante a comparação do estudo atual, com as análises de 1 e 3 anos do mesmo estudo, que mostra a importância de se avaliar a DAC num seguimento de mais longo prazo. As taxas de morte e infarto do miocárdio, que antes não alcançavam diferença estatística, mostraram-se, agora com este seguimento mais longo, significativamente maiores no grupo da intervenção coronariana percutânea. Por outro lado, a taxa de acidente vascular cerebral, mais elevada no grupo cirúrgico em análises prévias, mostrou-se similar entre os grupos, ao final de 5 anos, o que mostra que o desfecho AVC é uma complicação do procedimento cirúrgico e não da doença coronariana. (10)

O estudo tem em seu desfecho que a cirurgia de revascularização do miocárdio permanece o tratamento padrão para pacientes com DAC triarterial ou lesão de TCE. (10)

CONCLUSÃO

A discussão dos estudos acima é capaz de nos mostrar algumas evidências como: a cirurgia de revascularização do miocárdio traz grandes benefícios, entre eles, uma maior sobrevida, menor necessidade de revascularização, menor ocorrência de infarto agudo do miocárdio quando comparada a intervenção coronária percutânea, já quando comparada a tratamentos medicamentosos apresenta maior resolução dos sintomas anginosos.

Porém a intervenção coronária percutânea é uma alternativa à cirurgia de revascularização do miocárdio em pacientes com isquemia miocárdica refrataria ao tratamento medicamentoso, com alto risco cirúrgico. E quando realizada precocemente, junto com terapia medicamentosa, em pacientes com SCA sem elevação de ST de alto risco, possui um comprovado benefício na redução de eventos cardiovasculares.

No entanto, quando se compara a revascularização do miocárdio e o tratamento clínico, os maiores benefícios são apresentados nos tratamentos invasivos, com melhora na sobrevida, absoluta e relativa.

Além da comparação entre técnicas, outra reflexão importante que esses estudos trazem é a escolha mais pertinente para o paciente. Esse pensamento é cada vez mais crescente ao decorrer dos estudos, o que possibilitou a criação do escore Syntax, a partir do estudo de mesmo nome. O score auxilia o médico na sua decisão, através de variáveis como: idade, fração de ejeção do VE, gênero, COPD, PVD, ou seja dados clínicos específicos de cada paciente. Todas essas pesquisas aplicadas a prática médica, trazem uma maior clareza na escolha do tratamento dos pacientes com doença arterial coronariana.

REFERÊNCIAS

1. Pinho RA, Araújo MC, Ghisi GLM, Benetti M. Doença Arterial Coronariana, Exercício Físico e Estresse Oxidativo. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(4): 549-555.
2. De Bruyne B, Bartunek J, Stanislas U, Heyndrickx. Relation Between Myocardial Fractional Flow Reserve Calculated From Coronary Pressure Measurements and Exercise-Induced Myocardial Ischemia. *Jul 1995Circulation*. 1995;92:39–46.
3. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of Coronary Bypass Surgery with Angioplasty in Patients with Multivessel Disease. July 25, 1996. *N Engl J Med* 1996; 335:217-225
4. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, et ali. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 38, Issue 1, July 2001
5. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. 27 May 2003*Circulation*. 2003;107:2900–2907.
6. Rodriguez AE, Baldi J, Pereira CF, Navia J, Alemparte MR, Delacasa A, Vigo F, et ali. 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). *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 46, Issue 4, August 2005.
7. Fox KAA, Poole-Wilson FESC, Clayton MSc, Henderson MRCP, Shaw FESC, DJ Wheatley. et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *The Lancet*, volume 366, issue 9489, p914-920, september 10, 2005.
8. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et ali. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). 23 Aug 2010*Circulation*. 2010;122:949–957
9. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien MD, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies. April 19, 2012. *N Engl J Med* 2012; 366:1467-1476
10. Mohr FW, Morice MC, Kappetein P, Feldman TE, Ståhle 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. *The Lancet*, volume 381, issue 9867, p629-638, february 23, 2013