



[www.cardiol.br](http://www.cardiol.br)

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 103, Nº 2, Supl. 2, Agosto 2014

## **DIRETRIZ DE DOENÇA CORONÁRIA ESTÁVEL**



[www.cardiol.br](http://www.cardiol.br)

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

## **DIRETRIZ DE DOENÇA CORONÁRIA ESTÁVEL**

### **Autores da Diretriz:**

Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IMF, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JKR, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LAF, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghello R, Montenegro ST, Vaz VD.





www.cardiol.br

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

## Diretora Científica

Maria da Consolação Vieira  
Moreira

## Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

## Editores Associados

### Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

### Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Évora

### Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

### Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

### Arritmias/Marcapasso

Mauricio Scanavacca

### Métodos

#### Diagnósticos

#### Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

#### Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

### Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

### Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

### Ergometria, Exercício e Reabilitação

Cardíaca  
Ricardo Stein

### Primeiro Editor

(1948-1953)

† Jairo Ramos

## Conselho Editorial

### Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)  
Alfredo José Mansur (SP)  
Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)  
Amanda G. M. R. Sousa (SP)  
Ana Clara Tude Rodrigues (SP)  
André Labrunie (PR)  
Andrei Sposito (SP)  
Angelo A. V. de Paola (SP)  
Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)  
Antonio Carlos C. Carvalho (SP)  
Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)  
Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)  
Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)  
Antonio de Padua Mansur (SP)  
Ari Timerman (SP)  
Armênio Costa Guimarães (BA)  
Ayrton Pires Brandão (RJ)  
Beatriz Matsubara (SP)  
Brivaldo Markman Filho (PE)  
Bruno Caramelli (SP)  
Carisi A. Polanczyk (RS)  
Carlos Eduardo Rochitte (SP)  
Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)  
Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)  
Celso Amodeo (SP)  
Charles Mady (SP)  
Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)  
Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)  
Cleonice Carvalho C. Mota (MG)  
Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)  
Dalton Bertolim Précoma (PR)  
Dário C. Sobral Filho (PE)  
Décio Mion Junior (SP)  
Denilson Campos de Albuquerque (RJ)  
Djair Brindeiro Filho (PE)  
Domingo M. Braile (SP)  
Edmar Atik (SP)  
Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)

Enio Buffolo (SP)  
Eulógio E. Martinez Filho (SP)  
Evandro Tinoco Mesquita (RJ)  
Exedito E. Ribeiro da Silva (SP)  
Fábio Vilas-Boas (BA)  
Fernando Bacal (SP)  
Flávio D. Fuchs (RS)  
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)  
Gilson Soares Feitosa (BA)  
Glaucia Maria M. de Oliveira (RJ)  
Hans Fernando R. Dohmann (RJ)  
Humberto Villacorta Junior (RJ)  
Ínes Lessa (BA)  
Iran Castro (RS)  
Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)  
João Pimenta (SP)  
Jorge Ilha Guimarães (RS)  
José Antonio Franchini Ramires (SP)  
José Augusto Soares Barreto Filho (SE)  
José Carlos Nicolau (SP)  
José Lázaro de Andrade (SP)  
José Pérciles Esteves (BA)  
Leonardo A. M. Zornoff (SP)  
Leopoldo Soares Piegas (SP)  
Lucia Campos Pellanda (RS)  
Luís Eduardo Rohde (RS)  
Luís Cláudio Lemos Correia (BA)  
Luiz A. Machado César (SP)  
Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)  
Marcia Melo Barbosa (MG)  
Maria da Consolação Moreira (MG)  
Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)  
Maurício I. Scanavacca (SP)  
Max Grinberg (SP)  
Michel Batlouni (SP)  
Murilo Foppa (RS)  
Nadine O. Clausell (RS)  
Orlando Campos Filho (SP)  
Otávio Rizzi Coelho (SP)

Otoni Moreira Gomes (MG)  
Paulo Andrade Lotufo (SP)  
Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)  
Paulo J. F. Tucci (SP)  
Paulo R. A. Caramori (RS)  
Paulo Roberto B. Évora (SP)  
Paulo Roberto S. Brofman (PR)  
Pedro A. Lemos (SP)  
Protásio Lemos da Luz (SP)  
Reinaldo B. Bestetti (SP)  
Renato A. K. Kalil (RS)  
Ricardo Stein (RS)  
Salvador Rassi (GO)  
Sandra da Silva Mattos (PE)  
Sandra Fuchs (RS)  
Sergio Timerman (SP)  
Silvio Henrique Barberato (PR)  
Tales de Carvalho (SC)  
Vera D. Aiello (SP)  
Walter José Gomes (SP)  
Weimar K. S. B. de Souza (GO)  
William Azem Chalela (SP)  
Wilson Mathias Junior (SP)

### Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)  
Alan Maisel (Estados Unidos)  
Aldo P. Maggioni (Itália)  
Cândida Fonseca (Portugal)  
Fausto Pinto (Portugal)  
Hugo Grancelli (Argentina)  
James de Lemos (Estados Unidos)  
João A. Lima (Estados Unidos)  
John G. F. Cleland (Inglaterra)  
Maria Pilar Tornos (Espanha)  
Pedro Brugada (Bélgica)  
Peter A. McCullough (Estados Unidos)  
Peter Libby (Estados Unidos)  
Piero Anversa (Itália)

## Sociedade Brasileira de Cardiologia

### Presidente

Angelo Amato V. de Paola

### Vice-Presidente

Sergio Tavares Montenegro

### Diretor Financeiro

Jacob Atié

### Diretora Científica

Maria da Consolação Vieira Moreira

### Diretor Administrativo

Emilio Cesar Zilli

### Diretor de Qualidade Assistencial

Pedro Ferreira de Albuquerque

### Diretor de Comunicação

Maurício Batista Nunes

### Diretor de Tecnologia da Informação

José Carlos Moura Jorge

### Diretor de Relações Governamentais

Luiz César Nazário Scala

### Diretor de Relações com Estaduais e Regionais

Abrahão Afiune Neto

### Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

Carlos Costa Magalhães

### Diretor de Departamentos

Especializados - Jorge Eduardo Asséf

### Diretora de Pesquisa

Fernanda Marciano Consolim Colombo

### Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

### Assessoria Especial da Presidência

Fábio Sândoli de Brito

### Coordenadorias Adjuntas

#### Editoria do Jornal SBC

Nabil Ghorayeb e Fernando Antonio

Lucchese

#### Coordenadoria de Educação Continuada

Estêvão Lanna Figueiredo

#### Coordenadoria de Normatizações e Diretrizes

Luiz Carlos Bodanese

#### Coordenadoria de Integração

Governamental

Edna Maria Marques de Oliveira

#### Coordenadoria de Integração Regional

José Luis Aziz

### Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL - Carlos Alberto Ramos Macias

SBC/AM - Simão Gonçalves Maduro

SBC/BA - Mario de Seixas Rocha

SBC/CE - Ana Lucia de Sá Leitão Ramos

SBC/CO - Frederico Somaio Neto

SBC/DF - Wagner Pires de Oliveira Junior

SBC/ES - Marcio Augusto Silva

SBC/GO - Thiago de Souza Veiga Jardim

SBC/MA - Nilton Santana de Oliveira

SBC/MG - Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas

SBC/MS - Mércule Pedro Paulista Cavalcante

SBC/MT - Julio César De Oliveira

SBC/NNE - Jose Itamar Abreu Costa

SBC/PA - Luiz Alberto Rolla Maneschky

SBC/PB - Catarina Vasconcelos Cavalcanti

SBC/PE - Helman Campos Martins

SBC/PI - João Francisco de Sousa

SBC/PR - Osni Moreira Filho

SBC/RJ - Olga Ferreira de Souza

SBC/RN - Rui Alberto de Faria Filho

SBC/RS - Carisi Anne Polanczyk

SBC/SC - Marcos Venício Garcia Joaquim

SBC/SE - Fabio Serra Silveira

SBC/SP - Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

SBC/TO - Hueverson Junqueira Neves

## Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA - José Rocha Faria Neto

SBC/DECAGE - Josmar de Castro Alves

SBC/DCC - José Carlos Nicolau

SBC/DCM - Maria Alayde Mendonça da Silva

SBC/DCC/CP - Isabel Cristina Britto Guimarães

SBC/DIC - Arnaldo Rabischoffsky

SBC/DERC - Nabil Ghorayeb

SBC/DFCVR - Ricardo Adala Benfati

SBC/DHA - Luiz Aparecido Bortolotto

SOBRAC - Luiz Pereira de Magalhães

SBCCV - Marcelo Matos Cascado

SBHCI - Helio Roque Figueira

SBC/DEIC - Dirceu Rodrigues Almeida

GERTC - Clerio Francisco de Azevedo Filho

GAPPO - Danielle Menosi Gualandro

GEECG - Joel Alves Pinho Filho

GEECABE - Mario Sergio S. de Azeredo Coutinho

GECETI - Gilson Soares Feitosa Filho

GEMCA - Alvaro Avezum Junior

GECC - Mauricio Wanjgarten

GEPREC - Glaucia Maria Moraes de Oliveira

Grupo de Estudos de Cardiologia Hospitalar - Evandro Tinoco Mesquita

Grupo de Estudos de Cardio-Oncologia - Roberto Kalil Filho

GEEC - Cláudio José Fuganti

GECIP - Gisela Martina Bohns Meyer

GECESP - Ricardo Stein

GEEN - Ronaldo de Souza Leão Lima

GERCPM - Artur Haddad Herdy

## Arquivos Brasileiros de Cardiologia

**Volume 103, Nº 2, Suplemento 2, Agosto 2014**

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),  
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330  
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: [arquivos@cardiol.br](mailto:arquivos@cardiol.br)

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

### **Departamento Comercial**

Telefone: (11) 3411-5500  
e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto:comercialsp@cardiol.br)

### **Produção Editorial**

SBC - Tecnologia da Informação e  
Comunicação  
Núcleo Interno de Publicações

### **Produção Gráfica e Diagramação**

SBC - Tecnologia da Informação e  
Comunicação  
Núcleo Interno de Publicações

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:  
[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br).



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

**APOIO**



**Ministério da  
Educação**

**Ministério da  
Ciência e Tecnologia**



## Sumário

<b>Parte I – Diagnóstico e estratificação de risco</b> .....	página 1
<b>1. Introdução</b> .....	página 1
<b>2. Diagnóstico</b> .....	página 1
2.a. Diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana subclínica .....	página 1
2.a.1. Diagnóstico em pacientes com sintomas .....	página 1
2.b. Diagnóstico em doença aterosclerótica coronariana manifesta .....	página 2
2.b.1. História, exame físico, diagnóstico diferencial .....	página 2
2.b.1.1. Definição de angina .....	página 2
2.b.1.2. Avaliação clínica dos pacientes com dor torácica .....	página 2
2.b.1.3. Diagnóstico diferencial da dor torácica: condições associadas, provocadores e fatores de alívio da angina .....	página 4
2.b.2. Testes não invasivos .....	página 5
2.b.2.1. Eletrocardiograma .....	página 6
2.b.2.2. Radiografia de tórax .....	página 6
2.b.2.3. Teste ergométrico .....	página 6
2.b.2.4. Ecocardiografia .....	página 6
2.b.2.5. Radioisótopos .....	página 8
2.b.2.6. Angiografia coronariana .....	página 9
2.b.2.7. Tomografia coronária .....	página 10
2.b.2.8. Ressonância magnética cardiovascular .....	página 12
<b>3. Estratificação do risco cardiovascular na doença aterosclerótica coronariana</b> .....	página 15
3.a. Estratégias para o diagnóstico e estratificação da doença aterosclerótica coronariana .....	página 17
<b>Parte II – Tratamento medicamentoso</b> .....	página 17
<b>1. Linhas gerais</b> .....	página 17
<b>2. Tratamento para reduzir risco de infarto do miocárdio e mortalidade</b> .....	página 18
2.a. Antiagregantes plaquetários .....	página 18
2.b. Prevenção secundária: hipolipemiantes .....	página 19
2.c. Bloqueio do sistema renina-angiotensina .....	página 20
<b>3. Tratamento para reduzir os sintomas e a isquemia miocárdica</b> .....	página 20
<b>Parte III – Tratamento com medidas invasivas</b> .....	página 25
<b>1. Tratamento com medidas invasivas</b> .....	página 25
1.a. Cirurgia de revascularização direta .....	página 25
1.a.1. Recomendações para cirurgia de revascularização direta .....	página 25
1.a.2. Conceito “Time do Coração” para decisão de revascularização miocárdica .....	página 26
1.b. Cirurgia de revascularização transmiocárdica a laser .....	página 26
1.b.1. Novas abordagens terapêuticas - revascularização transmiocárdica a laser .....	página 26
1.b.1.1. Introdução .....	página 26
1.b.1.2. Estudos observacionais .....	página 26
1.b.1.3. Estudos randomizados .....	página 27

1.b.1.4. Cirurgia de revascularização miocárdica associada a revascularização a laser .....	página 27
1.b.1.5. Revascularização transmiocárdica percutânea a laser.....	página 27
1.b.1.6. Estudos randomizados com revascularização transmiocárdica percutânea a laser .....	página 27
1.b.1.7. Conclusão.....	página 28
<b>1.c. Revascularização por cateter: indicações clínicas</b> .....	página 28
<b>1.c.1. Pacientes uniarteriais</b> .....	página 28
<b>1.c.2. Pacientes biarteriais</b> .....	página 31
1.c.2.1. Avaliação intracoronária de gravidade da estenose (reserva de fluxo fracionada, ultrassom intravascular e tomografia de coerência óptica).....	página 31
1.c.2.2. Revascularização vs. a terapia medicamentosa .....	página 31
1.c.2.3. Revascularização em população de baixo-risco .....	página 33
1.c.2.4. Intervenção coronária percutânea vs. tratamento clínico .....	página 33
1.c.2.5. Intervenção coronária percutânea vs. revascularização direta.....	página 34
1.c.2.6. Adequada utilização de indicação de revascularização .....	página 35
<b>1.c.3. Pacientes triarteriais</b> .....	página 36
<b>1.c.4. Pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda</b> .....	página 37
<b>1.d. Novas abordagens terapêuticas</b> .....	página 39
<b>1.d.1. Terapia gênica e celular</b> .....	página 39
<b>2. Estratégias de decisão no tratamento da DAC</b> .....	página 40
<b>3. Situações especiais</b> .....	página 41
<b>3.a. Pacientes diabéticos</b> .....	página 41
3.a.1. Indicações para revascularização miocárdica.....	página 41
3.a.2. Comparação das estratégias de revascularização em diabéticos com doença coronária multiarterial .....	página 41
3.a.3. Aspectos da intervenção coronária percutânea em diabéticos.....	página 42
<b>3.b. Doença cérebro-vascular: avaliação sistemática de carótidas</b> .....	página 42
<b>3.c. Insuficiência vascular periférica</b> .....	página 44
<b>3.d. Pacientes com revascularização pregressa</b> .....	página 44
<b>Referências</b> .....	página 45



# Diretriz de Doença Coronária Estável

---

## REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de Cardiologia

---

## CONSELHO DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Alvaro Avezum Junior; Anis Rassi; Carisi Anne Polanczyk; Gilson Soares Feitosa

---

## COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Luiz Carlos Bodanese

---

## PRESIDENTE GECETI

João Fernando Monteiro Ferreira

---

## COORDENADOR DA DIRETRIZ

Luiz Antonio Machado Cesar

---

## REDATOR CHEFE

João Fernando Monteiro Ferreira

### Esta diretriz deverá ser citada como:

Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. Arq Bras Cardiol 2014; 103(2Supl.2): 1-59.

### Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia  
Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907  
e-mail: scb@cardiol.br

## GRUPOS DE TRABALHO

---

### **Grupo 1 – Diagnóstico e Estratificação de Risco**

**Coordenador:** João Fernando Monteiro Ferreira. **Participantes:** Antonio Carlos de Sousa, Antonio de Pádua Mansur, Brivaldo Markman, Bruno Caramelli, Claudio Meneghetti, Eduardo Nagib, Ibraim M. F. Pinto, Iran Castro, Jeane M. Tsutsui, Kerginaldo Torres, Raul Dias dos Santos, Romeu Meneghello.

### **Grupo 2 – Tratamento Clínico**

**Coordenador:** Luis Henrique Gowdak. **Participantes:** Andrei Sposito, Caio de Brito Vianna, Cesar Cardoso de Oliveira, Denilson Campos de Albuquerque, Jamil Cherem Schneider, João Fernando Monteiro Ferreira, Luis Henrique W Gowdak, Marcelo Ferraz Sampaio, Otávio Rizzi Coelho, Sergio Tavares Montenegro.

### **Grupo 3 – Tratamento com Medidas Invasivas**

**Coordenador:** Dikran Armaganijan. **Participantes:** Áurea J. Chaves, Edson Stefanini, Jamil Abdalla Saad, José Klauber Roger Carneiro, Leopoldo Soares Piegas, Luis Alberto Dallan, Luiz Augusto F. Lisboa, Miguel Antonio Moretti, Neuza Helena Lopes, Pedro Lemos, Roberto Botelho, Rodolfo Staico, Vinicius Daher Vaz.

**Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da Diretriz de Doença Coronária Estável.  
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:**

<b>Nomes Integrantes da Diretriz</b>	<b>Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão</b>	<b>Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão</b>	<b>Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos</b>	<b>Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria</b>	<b>Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria</b>	<b>Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria</b>	<b>Tem ações da indústria</b>
Andrei Sposito	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Antônio Carlos Sobral Sousa	Estudo SIGNIFY- Servier	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Antonio P. Mansur	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Áurea J. Chaves	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Brivaldo Markman	Estudo SIGNIFY - Ivabradina	Não	Não	Não	Roche	Não	Não
Bruno Caramelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Caio de Brito Vianna	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Eduardo Rochitte	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cesar Cardoso de Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Denilson Campos de Albuquerque	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dikran Armaganijan	AstraZeneca, Parexel	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Edson Stefanini	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Nagib Gaui	Não	AstraZeneca, Daiichi Sankyo	Não	Não	AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Bayer	Não	Não
Ibraim Masciarelli Francisco Pinto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Iran Castro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jamil Abdalla Saad	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jamil Cherem Schneider	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jeane Mike Tsutsui	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Claudio Meneghetti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Klauber Roger Carneiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Kerginaldo Paulo Torres	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Leonardo Sara	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Leopoldo S. Piegas	Não	Não	Não	Sanofi Aventis, BMS, Boehringer Ingelheim	Não	Não	Não
Luis Alberto Oliveira Dallan	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luis Henrique Wolff Gowdak	Servier	Servier	Não	Servier	Não	Servier, Eurofarma	Não

Continuação							
Luiz Antonio Machado Cesar	Servier e Astra Zeneca	Servier e Astra Zeneca	Servier e Astra Zeneca	Servier e Astra Zeneca	Servier e Astra Zeneca	Servier e Astra Zeneca	Não
Luiz Augusto Ferreira Lisboa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Ferraz Sampaio	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Miguel Antonio Moretti	Clarify e Signify - Servier	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Neuza Helena Moreira Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Otávio Rizzi Coelho	Servier	Servier, Bayer, Astra Zeneca, Biolab, Pfizer	Não	Não	Bayer e Biolab	Não	Não
Pedro A. Lemos	Scietch, Boston Scientific	Biosensors	Scietch, Medtronic, Boston Scientific	Scietch, Boston Scientific	Não	Não	Não
Raul Dias dos Santos Filho	Genzyme, Roche, Pfizer e Astra Zeneca	Astra Zeneca, Biolab, Pfizer, Aegerion, Amgen, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, MSD, Genzyme	Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Biolab, Unilever, Amgen, Aegerion, Sanofi/Regeneron, Pfizer	Pfizer, Genzyme	Genzyme, Biolab	Novartis, MSD, Bristol Myers Squibb	Não
Roberto Vieira Botelho	Abbott Vascular, Astra Zeneca, Sanofi Aventis, Novartis, Daiichi Sankyo, Elixir, CardioMed, The Medicines Company	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodolfo Staico	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Romeu Sergio Meneghello	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sergio Tavares Montenegro	Servier, Takeda, Boehringer	Servier, Astra Zeneca	Não	Não	Não	Não	Não
Vincius Daher Vaz	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não



## Parte I – Diagnóstico e estratificação de risco

### 1. Introdução

Esta diretriz foi elaborada visando orientar todos os médicos, especialmente os cardiologistas, para o reconhecimento o mais precoce possível de adultos com risco elevado de doença coronariana, bem como destacar os sintomas mais comuns para sua identificação, principalmente os da doença aterosclerótica coronária (DAC).

A doença cardiovascular, incluindo uma de suas principais formas de apresentação, a doença arterial coronária, permanece com uma das principais doenças do século 21 por sua morbidade e mortalidade<sup>1</sup>. Com base na observação de estudos, estima-se a prevalência de angina em 12 a 14% dos homens, e em 10 a 12% das mulheres com idades entre 65 a 84 anos. Nos Estados Unidos, um a cada três adultos (em torno de 81 milhões de pessoas) tem alguma forma de doença cardiovascular, incluindo mais de 10 milhões de pessoas com angina pectoris<sup>2,3</sup>.

No Brasil, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) mostram que a causa cardiovascular corresponde a perto de 30% das causas de morte. Para ser ter uma ideia, ocorreram, no Brasil, mais de 80 mil internações apenas no mês de fevereiro de 2014 por doenças do sistema circulatório<sup>4</sup>.

Para fins de melhor entendimento, a diretriz está dividida em cinco partes: Diagnóstico, Estratificação de Risco, Tratamento Clínico e com Medidas Invasivas, e Situações Especiais. Os graus e níveis de evidência foram considerados conforme se segue.

#### Grau de recomendação:

- Classe I: condições para as quais há evidências conclusivas e, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz;
- Classe II: condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento;
- Classe IIa: peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. Aprovado pela maioria dos profissionais;
- Classe IIb: segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecidas, não havendo predomínio de opiniões a favor do procedimento;
- Classe III: condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

#### Nível de evidência:

- Nível A: dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise sistematizada robusta de estudos clínicos randomizados;
- Nível B: dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais);
- Nível C: dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

## 2. DIAGNÓSTICO

### 2.a. Diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana subclínica

A identificação de indivíduos assintomáticos portadores de aterosclerose e, dessa forma, sob risco de eventos cardiovasculares agudos, como o infarto e morte, é fundamental para se instituírem medidas de tratamento e prevenção secundária.

A estimativa do risco de doença aterosclerótica pode ser avaliada pelo somatório do risco causado individualmente e pelo sinergismo dos reconhecidos fatores de risco para doença cardiovascular. Diante da complexidade dessas interações, a atribuição intuitiva do risco frequentemente resulta em subestimação ou superestimação dos casos de maior ou menor risco, respectivamente. Para contornar essa dificuldade, diversos algoritmos têm sido criados com base em análises de regressão de estudos populacionais, por meio dos quais a identificação do risco global é substancialmente aprimorada.

#### 2.a.1. Diagnóstico em pacientes com sintomas

Já em pacientes com sintomas e fatores de risco, apesar de parecer prematuro prever a probabilidade de DAC após a história clínica e o exame físico, alguns autores, como Diamond e Forrester<sup>5</sup>, demonstraram ser possível o diagnóstico. Combinando os dados de estudos angiográficos realizados entre as décadas de 1960 a 1970, nota-se que a simples observação clínica e a caracterização da dor, idade e sexo foram importantes preditores para DAC. Esses achados foram posteriormente confirmados em outros estudos, incluindo o CASS, ao ser demonstrado que a abordagem clínica inicial, com história, antecedentes e exame físico, foi preditora para DAC<sup>6-9</sup>.

Dessa forma, recomenda-se que pacientes apresentando dor torácica sejam observados em sua história clínica, com levantamento detalhado dos sintomas, além do exame físico completo e pesquisa dos fatores de risco relacionados. De posse das informações, torna-se possível estimar a probabilidade de existir DAC significativa, podendo-se presumir um risco baixo, moderado ou alt. **Grau de recomendação I, Nível de evidência B.**

Baseado nas informações de Forrester e do estudo CASS é possível estimar a probabilidade da presença de DAC, considerando sintomas, sexo e idade, conforme descrito na tabela 1<sup>5,9</sup>.

Para a avaliação do risco cardiovascular, adotam-se as diretrizes brasileiras de prevenção de aterosclerose e a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, que preconizam a avaliação do risco de doença aterosclerótica<sup>10,11</sup> dividindo a avaliação do risco em três fases, abaixo definidas e que podem ser consultadas nas diretrizes citadas acima:

- Fase 1: presença de doença aterosclerótica significativa ou de seus equivalentes;
- Fase 2: aplicação de escore de risco;
- Fase 3: identificação de fatores agravantes.

**Tabela 1 – Probabilidade de doença aterosclerótica coronariana pré-teste em pacientes sintomáticos, de acordo com idade e sexo (Diamond/Forrester e CASS Data)**

Idade (anos)	Dor torácica não anginosa		Angina atípica		Angina típica	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
35	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55	23-59	4-25	25-79	10-47	80-95	38-82
65	49-69	9-29	71-86	20-51	93-97	56-84

Vale ressaltar que a utilização de testes diagnósticos bioquímicos e/ou de exames de imagem para detecção da aterosclerose subclínica não são preconizados como ferramentas de rotina na estratificação de risco, mas podem ser incorporados de forma individualizada em indivíduos que apresentem história familiar de doença aterosclerótica precoce ou que sejam considerados como de risco intermediário, segundo a estimativa do risco (**Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B**). Quanto ao Espessamento Médio-Intimal das (EMI) carótidas, sua utilização é muito controversa, sendo classe IIb pela nossa diretriz de aterosclerose, pois as evidências não são claras quanto à sua capacidade de prever doença, não sendo mais indicado pelas diretrizes da *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*.

## 2.b. Diagnóstico de doença aterosclerótica coronária manifesta

Para a atualização dos achados de pesquisa relativos à angina, convém retomar alguns aspectos relativos à avaliação clínica dos pacientes com dor torácica, indicando condições associadas, provocadores e fatores de alívio, e enumerando os diferentes testes não invasivos utilizados para diagnóstico e estratificação de risco.

### 2.b.1. História, exame físico, diagnóstico diferencial

#### 2.b.1.1. Definição de angina

A angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. É tipicamente desencadeada ou agravada com a atividade física ou estresse emocional, e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados. A angina usualmente acomete portadores de DAC com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica. Entretanto, pode também ocorrer em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão não controlada. Pacientes com coronárias normais e isquemia miocárdica relacionada ao espasmo ou disfunção endotelial também podem apresentar angina. Em relação a esse assunto, alterações da microcirculação, tais como aquelas que ocorrem na hipertrofia ventricular esquerda e na síndrome X, podem também levar à insuficiência coronariana.

A observação, principalmente em mulheres que têm angina mas que não apresentam obstruções à angiografia coronária, há anos chama a atenção e é denominada de síndrome X. O fato é que, mesmo sem obstruções nas artérias, estas têm comportamento inadequado para o fluxo, tanto as epicárdicas quanto a microcirculação, o que é suficiente para provocar isquemia miocárdica. Isso pode ser verificado por meio da eletrocardiografia de esforço ou pela Cintigrafia de Perfusão Miocárdica (CPM). Essa síndrome é interpretada como uma doença da microcirculação coronária, devido a uma disfunção endotelial ou a alterações do tônus vascular, resultando em uma redução da oferta de oxigênio no nível celular. Recentemente, foi mostrado que muitas das pessoas com essa síndrome, em verdade, têm placas ateroscleróticas em vários segmentos sem obstrução coronária – na verdade, em até 55 a 60% das vezes, quando avaliadas por Ultrassom Intravascular (USIV) coronário<sup>12</sup>. Considera-se que há, sem dúvida, modificações na reatividade vascular,<sup>13,14</sup> as quais justificam essas alterações, levando à isquemia miocárdica, especialmente em mulheres, como demonstrado no estudo WISE<sup>15</sup>. Além disso, esse mesmo estudo revelou que, mesmo na ausência de obstruções, a alteração da reatividade coronária, nessas mulheres, foi fator de futuro evento coronário, em que pese não ter se afastado a possibilidade de aterosclerose nos vasos epicárdicos na ausência de obstruções. Outra situação similar é a ocorrência do fluxo coronário lento<sup>16</sup>. Anomalias anatômicas também podem levar à insuficiência coronariana, como, por exemplo, as origens anômalas das artérias coronárias. A redução do fluxo coronário pode também ocorrer na presença de alterações do tônus vascular, denominado de espasmos na artéria coronária. Essas alterações, no tônus vascular, podem variar o grau de obstrução da luz do vaso e, inclusive, levar (ou precipitar) à oclusão da coronária e, portanto, um quadro clínico de infarto do miocárdio – principalmente porque essas alterações ocorrem em pacientes com lesões ateroscleróticas moderadas ou importantes. Quando ocorrem também alterações eletrocardiográficas, denominamos esse quadro clínico de angina de Prinzmetal. Porém, em um número pequeno de pacientes, observamos coronárias angiograficamente normais. Além dela, há várias situações de dor torácica, ou sintomas manifestados nas regiões habituais de sua manifestação, que possuem outros diagnósticos, como alterações relacionadas ao esôfago, estômago, pulmão, mediastino, pleura e parede torácica. Uma vez excluídas possíveis causas cardíacas, as orientações para a condução desses pacientes estão fora da abrangência desta diretriz.

#### 2.b.1.2. Avaliação clínica dos pacientes com dor torácica

**a) História clínica:** O exame clínico é um dos mais importantes passos para a avaliação do paciente com dor torácica, pois orienta o médico, com um alto grau de acurácia, a estimar a probabilidade de DAC significativa<sup>9</sup>, que é definida angiograficamente pela presença de estenose  $\geq 70\%$  do diâmetro, pelo menos um segmento de uma das artérias epicárdicas maiores, ou estenose  $\geq 50\%$  do diâmetro do Tronco da Coronária Esquerda (TCE). Apesar de lesões com menor grau de estenose causarem angina, estas têm um significado prognóstico menor<sup>8</sup>. Uma história clínica, com

detalhada descrição dos sintomas, possibilita aos médicos uma caracterização adequada da dor torácica. Algumas características dos sintomas devem ser cuidadosamente indagadas, com a finalidade de orientar a probabilidade da presença de angina:

- qualidade: constritiva, aperto, peso, opressão, desconforto, queimação e pontada;
- localização: precordial, retroesternal, ombro, epigástrico, cervical, hemitórax e dorso;
- irradiação: membros superiores (direito, esquerdo ou ambos), ombro, mandíbula, pescoço, dorso e região epigástrica;
- duração: segundos, minutos, horas e dias;
- fatores desencadeantes: esforço físico, atividade sexual, posição, alimentação, respiração, componente emocional e espontânea;
- fatores de alívio: repouso, nitrato sublingual, analgésico, alimentação, antiácido, posição e apneia;
- sintomas associados: sudorese, náusea, vômito, palidez, dispneia, hemoptise, tosse, pré-síncope e síncope.

Vários são os adjetivos utilizados pelos pacientes na descrição da angina: “sufocamento”, “queimação”, “opressão”, “peso” são alguns deles. Não é raro eles referirem apenas o sintoma de “desconforto” e não de “dor” pré-cordial. Quase nunca a angina é referida como empontada e, usualmente, não tem relação com a respiração e nem com o decúbito. Tipicamente o episódio de angina dura alguns minutos; normalmente, é precipitada

por exercício físico ou estresse emocional, com frequente melhora ou alívio ao repouso. O uso de compostos de nitroglicerina, como o nitrato sublingual, alivia a angina em aproximadamente 1 minuto. Um desconforto repentino, fugaz, ou então contínuo, com duração de várias horas, raramente se trata de angina. A angina usualmente incide sobre a região retroesternal, tendo irradiação para o pescoço, mandíbula, epigástrico ou membros superiores. Dor localizada nas regiões das articulações condroesternais dificilmente tem origem cardíaca.

Diversas classificações já foram propostas e a mais utilizada é a que divide a dor torácica em três grupos: típica, atípica e não cardíaca<sup>17</sup> (Quadro 1). Pode ser classificada conforme sua severidade (Quadro 2). A angina é também classificada como estável e instável. É importante identificar a angina instável, pois está muito relacionada com o evento coronariano agudo. A angina instável pode ser dividida em três grupos, conforme certas características clínicas: em repouso, de aparecimento recente e em crescendo (Quadro 3).

**b) Exame físico:** O exame físico é usualmente normal nos pacientes com angina estável<sup>18</sup>. Entretanto, durante o episódio anginoso, pode fornecer indícios valiosos a respeito da existência ou não de DAC. Quando é possível realizar o exame físico do paciente na vigência de dor, Terceira Bulha (B3), Quarta Bulha (B4) ou galope, sopro de regurgitação mitral, desdobramento paradoxal de Segunda Bulha (B2) e estertoração pulmonar bibasal indicam achados sugestivos e

**Quadro 1 – Classificação clínica da dor torácica**

	Desconforto ou dor retroesternal
Angina típica (definitiva)	Desencadeada pelo exercício ou estresse emocional Aliviada com o repouso ou uso de nitroglicerina
Angina atípica (provável)	Presença de somente dois dos fatores acima
Dor torácica não cardíaca	Presença de somente um ou nenhum dos fatores acima

**Quadro 2 – Graduação da angina de peito, segundo a Sociedade Canadense Cardiovascular**

Classe I	Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos
Classe II	Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em acíves, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou ao vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais
Classe III	Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto – os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso

**Quadro 3 – Angina instável: três principais apresentações**

1. Angina em repouso	Usualmente com duração maior que 20 minutos, ocorrendo há cerca de 1 semana
2. Angina de aparecimento	Com, pelo menos, gravidade CCS* III e recente com início há 2 meses
3. Angina em crescendo	Angina previamente diagnosticada, que se apresenta mais frequente, com episódios de maior duração, ou com limiar menor

\*Canadian Cardiovascular Society.

## Diretrizes

preditores de DAC<sup>19,20</sup>. Achados de aterosclerose em outros territórios, como pulsos de membros inferiores diminuídos, endurecimento arterial e aneurisma abdominal, aumentam a probabilidade de DAC. Outros achados, como pressão arterial elevada, xantomas e exsudatos retinianos, apontam para a presença de fatores de risco da DAC. Hipofonese das bulhas cardíacas, assim como rubor facial, pode indicar doenças do pericárdio e/ou pleura contígua ao coração. Mesmo que o exame físico não contribua para evidenciar sinais diretos e indiretos de DAC, a propedêutica completa, em particular a do sistema cardiovascular, deve ser realizada cuidadosamente, pois pode fornecer informações importantes sobre outras condições associadas, como doenças valvares, cardiomiopatia hipertrófica e outras. A palpação da parede torácica frequentemente revela os locais da dor nos pacientes com síndromes músculo-esqueléticas, mas pode também estar presente naqueles pacientes com angina típica.

### 2.b.1.3. Diagnóstico diferencial da dor torácica: condições associadas, provocadores e fatores de alívio da angina

Em todos os pacientes, especialmente naqueles com angina típica, devem ser consideradas as doenças associadas

(simultâneas) que possam precipitar angina “funcional”, isto é, isquemia miocárdica na ausência de obstrução coronariana anatômica significativa. Geralmente, são doenças que causam isquemia miocárdica, por aumentarem o consumo ou por diminuírem a oferta de oxigênio para o miocárdio (Quadro 4)<sup>18,21</sup>. Um aumento no consumo de oxigênio pode ser produzido por hipertermia, hipertireoidismo e uso de cocaína. Hipertermia, particularmente se acompanhada de redução de volemia, devido à sudorese ou a outras perdas de fluidos, pode precipitar angina, mesmo na ausência de DAC significativa. Hipertireoidismo, com sua taquicardia associada e índice metabólico elevado, aumenta o consumo de oxigênio e pode também reduzir a sua oferta. É importante citar que pacientes idosos podem não apresentar um quadro clínico típico de tireotoxicose. Assim, essa possibilidade deve sempre ser considerada, particularmente em idosos. Toxidade simpatomimética, da qual a cocaína é protótipo, não apenas aumenta o consumo de oxigênio, mas, ao provocar espasmos coronarianos, simultaneamente, reduz a oferta, levando, por vezes, a infarto do miocárdio em pacientes jovens. Uso de cocaína por longo prazo pode levar ao desenvolvimento de angina, por causar DAC prematura<sup>22</sup>. Angina pode ocorrer em pacientes com hipertensão não controlada, devido a: aumento da tensão da parede ventricular esquerda, redução da reserva

**Quadro 4 – Condições que podem provocar ou exacerbar isquemia por consumo aumentado ou oferta diminuída de oxigênio**

Causas não cardíacas	Anemia
	Hipertermia
	Pneumonia
	Asma
	Doença pulmonar obstrutiva crônica
	Hipoxemia
	Hipertensão pulmonar
	Fibrose pulmonar intersticial
	Apneia do sono obstrutiva
	Policitemia e hiperviscosidade
	Leucemia
	Doenças falciformes
	Trombocitose
	Hipertireoidismo
	Toxidade simpatomimética (por exemplo: uso de cocaína)
	Hipertensão
	Fístula arteriovenosa
	Hipergamaglobulinemia
	Ansiedade
Causas cardíacas	Cardiomiopatia hipertrófica
	Taquicardia ventricular
	Estenose aórtica
	Taquicardia supraventricular
	Cardiomiopatia dilatada

coronariana (capacidade de elevação de fluxo coronário, considerando-se estresses fisiológicos ou farmacológicos) e elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo – Essa última reduz a perfusão subendocárdica do miocárdio. Esses mesmos mecanismos contribuem para os sintomas anginosos nos pacientes com estenose valvar aórtica e na cardiomiopatia hipertrófica. Taquicardia sustentada, tanto ventricular quanto supraventricular, pode também aumentar o consumo de oxigênio. Taquicardias paroxísticas estão entre as condições que mais frequentemente contribuem para angina. Geralmente são difíceis de diagnosticar. Condições que reduzem a oferta de oxigênio devem também ser consideradas no diagnóstico diferencial ou de doenças agravantes em pacientes com angina. A anemia reduz a capacidade de transporte de oxigênio do sangue, além de aumentar a sobrecarga cardíaca. Débito cardíaco aumentado geralmente ocorre em anemias com níveis < 9 g/dL de hemoglobina, e alterações de ST-T (depressão ou inversão) podem ocorrer quando a hemoglobina < 7 g/dL. Hipoxemia resultante de doença pulmonar com pneumonia, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose intersticial ou apneia do sono obstrutiva, pode também precipitar angina. Apneia do sono obstrutiva deve ser seriamente considerada em pacientes que apresentam sintomas noturnos expressivos.

Condições associadas à elevada viscosidade sanguínea podem aumentar a resistência coronariana e, assim, reduzir o fluxo sanguíneo arterial coronariano, precipitando angina em pacientes com estenoses coronarianas importantes. Viscosidade aumentada é vista em condições como policitemia, leucemia, trombocitose e hipergamaglobulinemia. Além desses diagnósticos, existem outros, que devem estar em mente, no momento em que se realiza a história, pois podem ser a causa dos sintomas referidos pelo paciente. Para diferenciá-los, é necessário conhecer todas essas possibilidades (Quadro 5) e saber quais dessas circunstâncias pode diferir da angina.

### 2.b.2. Testes não invasivos

A avaliação inicial dos pacientes com dor torácica ou angina inclui história clínica detalhada, exame físico para descartar causas não cardíacas para a dor torácica, realização de testes e procedimentos úteis para o diagnóstico e avaliação da gravidade da DAC.

Os testes adicionais na angina estável são baseados na probabilidade de DAC significativa, sendo tal probabilidade decorrente do tipo de dor, do sexo, da comorbidade e da idade do paciente<sup>6-9</sup>. Fatores como tabagismo (mínimo de meio maço ao dia por 5 anos ou 25 maços ao ano), colesterol total (> 250 mg/dL) e glicemia de jejum (> 140 mg/dL) aumentam também a chance de DAC. Outros fatores, como história familiar e hipertensão, não são fortemente preditivos. Após a probabilidade ter sido estimada, ela é categorizada como baixa, intermediária e alta, de acordo com valores estabelecidos: 10 a 90% nos casos intermediários, < 10% nos casos de baixa probabilidade e > 90% nos casos de alta probabilidade<sup>10,11</sup>. Nos pacientes com baixa probabilidade de DAC, testes adicionais baseiam-se na pesquisa de causas não cardíacas para a dor torácica. Nos casos de alta probabilidade, deve-se seguir com a investigação diagnóstica, para determinar o risco individual de o paciente ter um evento cardíaco, como o infarto do miocárdio fatal ou não fatal, ou seja, a estratificação do risco cardíaco. Por fim, nos casos de probabilidade intermediária, fazem-se necessários os métodos subsequentes, tanto para o diagnóstico da DAC quanto para a estratificação do risco.

Dentre os testes adicionais, encontra-se uma variedade de métodos hoje disponíveis, como Eletrocardiograma (ECG) de esforço, ecocardiograma com estresse, cintilografia miocárdica com estresse, tomografia e Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) e Cineangiocoronariografia (CATE). A escolha de cada um desses métodos deve se basear em dados do paciente, como, por exemplo, o condicionamento físico e a tolerabilidade ao esforço; achados no ECG de repouso, como o bloqueio de ramo, marca-passo definitivo, alterações de repolarização, entre outros; história prévia de doença coronariana, como infarto do miocárdio ou revascularização; preferência e ocupação do paciente, como profissões em que há necessidade do diagnóstico preciso pelo risco a outras pessoas ou ausência de socorro médico, caso haja um eventual Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Como a mortalidade geral de pacientes com angina estável está entre 1,2 a 2,4% ao ano<sup>23-25</sup>, seria inadequado um método diagnóstico que oferecesse uma incidência maior de complicações e morte.

**Quadro 5 – Diagnósticos diferenciais em pacientes com dor torácica**

Cardiovascular não isquêmica	Pulmonar	Gratintestinal	Parede torácica	Psiquiátrica
Dissecção da aorta	Embolia	Esôfago: esofagite, espasmo e refluxo	Costocondrite	Distúrbios de ansiedade: hiperventilação
Pericardite	Pneumotórax	Vesícula biliar: cólica, colecistite, litíase, colangite, úlcera péptica	Fibrose	Distúrbios de pânico
	Pneumonia	Pancreatite	Fratura de costela	Ansiedade primária
	Pleurite		Artrite esternoclavicular	Distúrbios de afetividade: depressão etc.
			Heper-zóster pós-rush	Distúrbios somáticos

### 2.b.2.1. Eletrocardiograma

O ECG tem utilidade limitada na DAC crônica, já que alterações da repolarização não implicam obrigatoriamente em DAC, além de poderem estar relacionadas a outras causas (sobrecarga ventricular esquerda, distúrbios eletrolíticos, Bloqueio do Ramo Esquerdo (BRE), onda T cerebral, entre outras). Por isso, associado a essa limitação, o ECG normal não exclui a presença de obstrução coronariana. Entretanto, o ECG apresenta importância diagnóstica: (1) as alterações indicativas da presença de área sinativas prévias (ondas QS ou Qr, acompanhadas de ondas T negativas nas derivações que exploram a necrose) *permitem* o diagnóstico de DAC; (2) as alterações da repolarização ventricular são *sugestivas* de isquemia subepicárdica (onda T negativa, pontiaguda e simétrica), em determinada área (conforme a derivação exploradora/parede miocárdica): anterosseptal (VI, V2, V3, V4), anterolateral (V4, V5, V6, DI e A VL), lateral alta (DI e A VL), anterior extensa (VI a V6 em DI e A VL), inferior (D2, D3 e A VF) e dorsal (V7 e V8 com imagem recíproca em VI, V2 e V3); (3) as alterações da repolarização ventricular são *sugestivas* de isquemia subendocárdica (onda T positiva, pontiaguda e simétrica) em determinada área (anterosseptal, anterolateral, lateral alta, anterior extensa, inferior e dorsal); (4) as alterações da repolarização ventricular são *sugestivas* de lesão subendocárdica (infradesnívelamento do ponto J e do segmento ST, com concavidade superior desse segmento nas derivações que exploram a lesão) em determinada área (antero-septal, anterolateral, lateral alta, anterior extensa, inferior e dorsal).

Assim, o ECG é indicado nos pacientes com suspeita de causa cardíaca para dor torácica (**Grau de recomendação I, Nível de evidência B**); durante um episódio de dor torácica (**Grau de recomendação I, Nível de evidência B**).

### 2.b.2.2. Radiografia de tórax

A radiografia de tórax normalmente representa a primeira modalidade de imagem realizada nos pacientes com dor torácica, com a principal finalidade do diagnóstico diferencial com a angina, e pode ser diagnosticada nos pacientes com pneumotórax, pneumomediastino, fraturas de costela e infecções agudas. Outras condições que produzem dor torácica aguda com etiologia não cardiogênica, como o aneurisma de aorta, as dissecções da aorta e o tromboembolismo pulmonar, podem ser suspeitados pela telerradiografia de Tórax (Rx), entretanto a sensibilidade do método para diagnóstico dessas situações é muito baixa. Dessa forma, o Rx é indicado nas seguintes situações: pacientes com DAC e sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (**Grau de recomendação I, Nível de evidência B**); pacientes com sinais e sintomas de doença pulmonar (**Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B**); outros pacientes (**Grau de recomendação IIb, nível de evidência B**).

### 2.b.2.3. Teste ergométrico

O Teste Ergométrico (TE) é o método não invasivo utilizado com maior frequência na angina estável, visando especialmente à confirmação diagnóstica, à determinação prognóstica e à definição de conduta terapêutica. Para interpretação do TE, devem ser consideradas as respostas clínicas relacionadas

aos sintomas e à capacidade funcional, as eletrocardiográficas e as hemodinâmicas. As variáveis mais preditivas relacionadas ao diagnóstico de obstrução coronariana são depressão do segmento ST  $\geq 1$  mm (medido a 0,80 segundo do ponto J), com configuração horizontal ou descendente, e a presença da dor anginosa. Para o diagnóstico de isquemia miocárdica, os resultados dos testes devem ser relacionados com a probabilidade pré-teste de DAC. Em pacientes já revascularizados, especialmente aqueles que apresentam ECG com alterações basais do segmento ST, devem-se levar em consideração, durante o teste, as respostas hemodinâmicas, clínicas e a capacidade funcional. É recomendável, nesses pacientes preferir testes de imagem (cintilografia, eco ou ressonância cardíaca de estresse), para detectar a presença e o local da isquemia residual. Recentemente, têm sido utilizados novos critérios de análise, como a dispersão do QT, para diagnóstico de isquemia residual após revascularizações, com grande melhora da sensibilidade e especificidade do TE nesse grupo especial<sup>26</sup>.

### Utilização do teste ergométrico para diagnóstico de obstrução coronariana

#### Grau de recomendação I, Nível de evidência B

Pacientes com probabilidade intermediária pré-teste de ter obstrução coronariana com base em idade, sexo e sintomas, incluindo aqueles com bloqueio do ramo direito ou depressão  $< 1$  mm do segmento ST no ECG.

#### Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B

1. Pacientes com suspeita de angina vasoespástica.
2. Pacientes após realização de coronariografia para tomada de decisão em lesões intermediárias.
3. Avaliação de indivíduos assintomáticos com mais de dois fatores de risco.

#### Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B

1. Pacientes com alta ou baixa probabilidade pré-teste de ter obstrução da coronária, com base em idade, sexo e sintomas.
2. Avaliação de risco em cirurgia não cardíaca em pacientes de baixo risco cardiovascular.

#### Grau de recomendação III

Pacientes com anormalidades do ECG basal: síndrome de pré-excitação ou de Wolff-Parkinson-White (WPW), ritmo de marca-passo, depressão do segmento ST  $> 1$  mm no repouso e bloqueio completo de ramo esquerdo.

### 2.b.2.4. Ecocardiografia

A ecocardiografia constitui importante subsídio, tanto para a elucidação diagnóstica como para a avaliação do prognóstico, em pacientes com doença arterial coronária crônica<sup>27,28</sup>. O ecocardiograma pode fornecer auxílio diagnóstico importante, especialmente quando a história clínica e o ECG

não são conclusivos, ao demonstrar anormalidades, reversíveis ou não, da motilidade segmentar em pacientes com quadro clínico de DAC. Como a ecocardiografia possibilita a avaliação em tempo real da motilidade ventricular esquerda, técnicas que utilizam estresse pelo esforço físico ou farmacológico, seja ele inotrópico ou vasodilatador, permitem a documentação da extensão e da gravidade das alterações transitórias da motilidade ventricular esquerda. A ecocardiografia com contraste ultrassônico à base de microbolhas representa um avanço no diagnóstico desses pacientes. Essas microbolhas medem aproximadamente de  $3\mu$  e se comportam no sangue como hemácias, sendo capazes de mapear toda a perfusão tecidual por meio de ultrassonografia. Elas preenchem a cavidade ventricular esquerda, permitindo precisa avaliação de alterações da motilidade segmentar e, após preencherem a microcirculação coronariana, permitem a avaliação do fluxo sanguíneo intramiocárdico, ou seja, da perfusão miocárdica<sup>29-31</sup>.

**a) Papel da ecocardiografia transtorácica no diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana e suas complicações:**

a ecocardiografia transtorácica é um excelente método de triagem em pacientes com DAC durante eventos agudos, pois as alterações da motilidade segmentar ocorrem segundos após a oclusão coronariana e são marcadores fidedignos de infarto antigo do miocárdio. Apesar de as alterações da motilidade segmentar poderem significar isquemia ou infarto antigo, ao invés de agudo, elas auxiliam a afastar outras causas de dor precordial, como dissecção de aorta, pericardite e embolia pulmonar maciça (Quadro 6). No paciente estável, a informação anatômica é útil, mas não necessária, na rotina de todos os casos. A ecocardiografia em repouso fornece uma série de informações sobre a função ventricular esquerda, como a viabilidade miocárdica, com importantes implicações terapêuticas e prognósticas após o IAM. O escore de motilidade parietal é obtido a partir da divisão ecocardiográfica do ventrículo esquerdo em 16 segmentos, aos quais são atribuídos valores de 1 a 4, de acordo com seu grau de motilidade. Esse dado é de grande auxílio para o estabelecimento do grau de disfunção ventricular esquerda, especialmente porque tem mais relação com a massa total envolvida no processo de injúria isquêmica do que a própria Fração de Ejeção (FE), a qual pode estar superestimada. Assim, o valor “1” identifica movimento contrátil normal. Subsequentemente, hipocinesia, acinesia e discinesia recebem outros valores. O Índice do Escore de Motilidadeventricular Esquerda (IEMVE) é criado pela soma dos escores dados aos 16 segmentos divididos por 16. Um escore entre 1 a 1,6 demonstra função

ventricular normal ou com discreto comprometimento; de 1,61 a 2,0 indica comprometimento moderado; e se maior que 2,0 corresponde a comprometimento importante. O estudo ecocardiográfico completo, ou seja, com Doppler e com mapeamento de fluxo em cores, é fundamental na determinação de complicações como disfunção diastólica e presença de regurgitação mitral, comunicação interventricular, pericardites, aneurismas, e pseudoaneurismas. É metodologia de escolha no diagnóstico diferencial de doenças, como estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e prolapso de valva mitral<sup>27-30</sup>.

**b) Uso da ecocardiografia sob estresse na doença aterosclerótica coronariana crônica:**

a ecocardiografia sob estresse é um método não invasivo, estabelecido para a avaliação de pacientes com DAC obstrutiva suspeita ou conhecida, para a determinação do diagnóstico e prognóstico, na avaliação do impacto de terapias de revascularização, na detecção de viabilidade miocárdica e no auxílio às decisões terapêuticas. O estresse cardiovascular causa isquemia miocárdica em regiões supridas por uma artéria com grau significativo de estenose, e esse fenômeno é manifestado por alteração transitória da contração segmentar. A ecocardiografia bidimensional permite a avaliação de todos os segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo com grande resolução espacial e temporal, tornando-se a ferramenta ideal para a avaliação não invasiva da isquemia miocárdica. Os métodos disponíveis para a indução do estresse são o esforço físico (esteira ou bicicleta ergométrica), a estimulação atrial transesofágica, e o uso de drogas vasodilatadoras (dipiridamol e adenosina) ou de estimulantes adrenérgicos (dobutamina). A ecocardiografia sob estresse apresenta boa acurácia para detecção de isquemia miocárdica induzida em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta. Quando ser comparada ao TE, a ecocardiografia sob estresse tem maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC. Enquanto a ecocardiografia pela dobutamina e pelo exercício apresentam acurácia diagnóstica semelhantes (83 e 85%, respectivamente), a ecocardiografia sob estresse pelo dipiridamol parece apresentar uma acurácia diagnóstica um pouco menor, e essa diferença pode ser atribuída a uma menor sensibilidade do dipiridamol na identificação de pacientes com doença uniarterial (38% para dipiridamol, 70% para exercício e 61% para dobutamina). A adição de atropina à ecocardiografia pela dobutamina aumenta a acurácia e diminui a porcentagem de testes ineficazes, especialmente em pacientes sob uso de betabloqueadores<sup>31-34</sup>.

**Quadro 6 – Recomendações da utilização do ecocardiograma transtorácico para o diagnóstico de DAC**

Recomendações	Classe
Avaliação inicial da função do ventrículo esquerdo	I
Avaliação da função do ventrículo esquerdo quando há sinais de ICC ou com mudança do quadro clínico ou exame físico	I
suspeita de complicações, como pseudoaneurisma, aneurismas e insuficiência mitral	I
Avaliação inicial de assintomáticos com baixa probabilidade de DAC	III
Reavaliação periódica rotineira de pacientes estáveis sem mudança na terapia	III

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>28</sup>. DAC: doença aterosclerótica coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

**c) Indicações gerais da ecocardiografia sob estresse:** a escolha do tipo de estresse a que o paciente será submetido deve se basear no objetivo do exame e nas condições clínicas associadas, considerando-se as contraindicações específicas para cada modalidade<sup>31-33</sup>. A ecocardiografia sob estresse é uma opção de indicação para avaliar isquemia miocárdica em indivíduos sintomáticos, quando o TE não é diagnóstico, e para pesquisar isquemia em pacientes com quadro clínico não sugestivo de insuficiência coronariana e TE positivo ou duvidoso. Naqueles pacientes com alta suspeição clínica de DAC, a ecocardiografia sob estresse é útil nas situações concomitantes, que podem gerar falhas no diagnóstico pelo TE, tais como: alterações em repouso do segmento ST e onda T, BRE, hipertrofia ventricular esquerda, ritmos ventriculares de marca-passo ou tratamento com digitálicos. Da mesma forma, a ecocardiografia sob estresse não é recomendada para avaliação inicial de pacientes assintomáticos sem DAC estabelecida. A ecocardiografia sob estresse pode ser de grande utilidade no manuseio clínico do paciente, mas não está indicada para avaliação periódica de rotina de pacientes estáveis que não apresentam mudança no quadro clínico.

**d) Avaliação pré-operatória:** de acordo com as recomendações da ACC/AHA e da *European Association of Echocardiography* (EACVI), a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina tem se tornado um método de grande valia na estratificação de risco pré-operatória de pacientes com DAC<sup>35,36</sup> (Quadro 7). A ecocardiografia sob estresse pela dobutamina é recomendada para avaliação de pacientes com um ou mais fatores clínicos de risco cardíaco e limitada capacidade física para se exercitar. Vários estudos demonstraram o valor da ecocardiografia pela dobutamina na estratificação de risco pré-operatória em pacientes submetidos à cirurgia vascular. Um exame normal apresenta

alto Valor Preditivo Negativo (VPN – 93 a 100%) para eventos cardiovasculares, e os pacientes com teste negativo podem ser submetidos à cirurgias em outras investigações. A detecção de anormalidades de contração segmentar tem Valor Preditivo Positivo (VPP) que varia de 7 a 30%, que se assemelha àquele encontrado na cintilografia de perfusão com tálcio<sup>37</sup>.

#### 2.b.2.5. Radioisótopos

A cardiologia nuclear avalia o coração enfocando os aspectos de perfusão miocárdica, integridade celular, metabolismo miocárdico, contratilidade miocárdica e função ventricular global ou segmentar. A dificuldade da disponibilização de equipamentos e radiotraçadores (tálcio-201, tecnécio-99m, isonitrila e tetrofosmin, por exemplo) pode restringir a utilização em larga escala dos métodos nucleares.

Estudos de perfusão miocárdica têm importante espaço no diagnóstico da doença isquêmica, por usarem método não invasivo, virtualmente isentos de reações adversas ao radiotraçador, e de fácil aplicação aos pacientes. Com a técnica tomográfica – SPECT, sigla do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography* – pode-se confirmar ou excluir doença arterial coronária com altos valores de sensibilidade e especificidade. Técnicas atuais de sincronização eletrocardiográfica e de quantificação regional, associadas ao estudo tomográfico, permitem objetivar informações concomitantes da perfusão miocárdica e da motilidade parietal e função global do Ventrículo Esquerdo (VE), aumentando, de forma significativa, o poder diagnóstico do método. Isto ocorre principalmente quando o estudo plano apresenta limitações, como nos casos de doença obstrutiva isolada de artéria Circunflexa (Cx) e em pacientes com lesões multiarteriais, de forma a elevar-se a sensibilidade acima de 90%<sup>38,39</sup>. É preciso ressaltar que a análise da especificidade

**Quadro 7 – Recomendações da utilização do ecocardiograma sob estresse na DAC crônica**

Recomendações	Classe
Estratificação de risco de pacientes com DAC	I
Estresse farmacológico na avaliação de isquemia miocárdica em indivíduos com precórdia típica estável que não podem realizar teste ergométrico máximo ou quando o teste ergométrico não é diagnóstico	I
Avaliação de isquemia miocárdica em indivíduos assintomáticos com teste ergométrico positivo ou duvidoso	I
Estresse farmacológico na avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca de pacientes com três ou mais fatores de risco para DAC, e que não podem se exercitar	I
Avaliação do significado funcional de lesões coronárias no planejamento de angioplastia transluminal percutânea ou cirurgia de revascularização	I
Avaliação de isquemia miocárdica na presença de bloqueio do ramo esquerdo ou alterações que impeçam adequada análise eletrocardiográfica de isquemia	I
Estresse farmacológico na avaliação de viabilidade miocárdica (miocárdio hibernado) para planejamento de revascularização	I
Avaliação de reestenose após revascularização em pacientes com recorrência de sintomas típicos	IIa
Diagnóstico de isquemia miocárdica em pacientes selecionados com baixa probabilidade pré-teste	IIa
Diagnóstico de isquemia miocárdica em pacientes selecionados com alta probabilidade pré-teste	IIIb
Substituição rotineira do teste ergométrico em pacientes nos quais a análise eletrocardiográfica é adequada	III
Avaliação de rotina em pacientes assintomáticos após revascularização	III

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>28</sup>. DAC: doença aterosclerótica coronariana.

do método – usualmente relatada nos estudos entre 80 e 90%<sup>40</sup> – é afetada por subestimação decorrente de viés, pois a maioria dos pacientes com cintilografia de perfusão normal acaba não sendo referido para o exame padrão-ouro da coronariografia. Outro aspecto importante sobre a E, destacado em publicações recentes, relaciona-se a resultados falso-positivos da cintilografia: são defeitos reversíveis moderados, detectados em pacientes que não apresentam lesões obstrutivas acima de 70% na CATE. Em muitas dessas ocasiões, exames ultrassonográficos intracoronarianos documentam que mesmo lesões angiograficamente “não significativas” causam importantes alterações na capacidade de vasodilatação da circulação coronariana, sendo capazes de provocar isquemia e miocárdio em risco. Finalmente, especial atenção deve ser voltada para detecção de artefatos, principalmente com a técnica tomográfica, visando minimizar problemas com atenuações, movimentações<sup>41</sup> e interferência de alças intestinais. Os índices numéricos de sensibilidade e especificidade são equivalentes para estudos cintilográficos, empregando traçadores marcados com <sup>99m</sup>Tc ou <sup>201</sup>Tl. Pela menor dose, melhor qualidade das imagens e maior facilidade de manuseio, os estudos com agentes marcados por <sup>99m</sup>Tc estão indicados como primeira escolha para pesquisa de isquemia<sup>42-44</sup>. O estudo com <sup>201</sup>Tl, por estar associado a maior radiação, é menos utilizado, sendo indicado na pesquisa de isquemia concomitante a miocárdio viável. Novas câmaras SPECT reduziram significativamente radiação e o tempo de aquisição das imagens<sup>45</sup>. As indicações do uso da cintilografia estão indicadas no quadro 8<sup>46</sup>.

### 2.b.2.6. Angiografia coronariana

As lesões coronarianas são significativas quando há obstrução de uma ou mais artérias epicárdicas, com, no mínimo, 70% de estenose e/ou TCE com, no mínimo, 50%, sendo tais obstruções avaliadas e mensuradas pela CATE, exame diagnóstico com baixas taxas de complicações<sup>47</sup>.

Alguns pacientes devem ser submetidos ao estudo invasivo, por ser o método mais acurado para diagnóstico de lesões coronarianas obstrutivas e também, em casos incomuns, causas não ateroscleróticas para angina, como espasmo coronariano, anomalia coronariana, doença de Kawasaki e dissecação primária da coronária.

Porém, na maioria dos casos, os testes não invasivos são realizados primeiramente, como já foi exposto. A indicação,

como método inicial para diagnóstico, pode ter um papel em casos especiais, como na dor torácica sugestiva de isquemia em que os testes não invasivos estão contraindicados ou há um improvável benefício, devido a doenças graves, inabilidade física para o método não invasivo ou características do paciente. Testes invasivos também têm uma razoável indicação em pacientes de alto risco para doença arterial coronária e com resultados dos testes não invasivos conflitantes ou não claramente diagnosticados, ou, ainda, naqueles pacientes com profissões de risco populacional, como, por exemplo, pilotos de aviões, bombeiros e atletas profissionais. Outros grupos necessitam de considerações especiais. Estudos recentes sugerem que mulheres com testes positivos, tanto no de esforço quanto no tálho, são menos referidas em outros testes não invasivos adicionais (4% vs. 20% para homens) e testes invasivos (34% vs. 45% para homens)<sup>48-50</sup>. São incertas as causas dessas diferenças e como elas afetam o diagnóstico<sup>51,52</sup>. Adicionalmente, a avaliação da dor torácica, em pacientes idosos, pode ser difícil<sup>48,49,52,53</sup>, porque relatos de dor torácica, cansaço e dispneia são comuns, bem como condições mórbidas que simulam angina, com menor valorização dos sintomas isquêmicos com a idade avançada. Uma frequência avançada de ECG de repouso anormal e a dificuldade de realização do esforço também complicam os resultados de testes não invasivos. Além disso, a alta prevalência da doença, nessa população, reduz o valor do resultado negativo em testes não invasivos. A CATE diagnóstica acrescenta pouco risco a idosos, quando comparado aos pacientes jovens. Nessas condições, existem autores<sup>54</sup> que utilizam testes invasivos preferencialmente nessa faixa da população. Outros pacientes necessitam da CATE com ventriculografia para avaliar o prognóstico e a extensão da DAC, além do grau de disfunção ventricular esquerdo, pois estes são os principais determinantes para os resultados em longo prazo<sup>55-58</sup>. O mais simples e mais usado método para descrever a extensão da DAC separa os pacientes em uniarterial, biarterial, triarterial ou lesão em TCE<sup>59-61</sup>. O tempo de sobrevida diminui com o envolvimento de vasos adicionais, com o comprometimento da descendente anterior e com disfunção ventricular esquerda<sup>56,62,63</sup> (Tabela 2).

Pacientes requerem CATE também porque são candidatos para revascularização, tanto por angioplastia quanto por cirurgia. Desse modo, necessitam, inicialmente, da definição da anatomia coronariana para saber se há indicação para esse

**Quadro 8 – Recomendações do uso da CPM para o diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana DAC**

Classe I	CPM está recomendada para pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta e que tenham eletrocardiograma não interpretável (Nível de evidência B)
	CPM com estresse farmacológico está recomendada para pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta e que tenham eletrocardiograma não interpretável ou incapacidade de exercício físico (Nível de evidência B)
Classe IIa	CPM é razoável para pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta e que tenham eletrocardiograma interpretável e capacidade de exercício físico (Nível de evidência B)
Classe III	CPM não é recomendada como teste inicial em pacientes com probabilidade pré-teste baixa e que tenham eletrocardiograma interpretável e capacidade de exercício físico (Nível de evidência C)

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; DAC: doença aterosclerótica coronariana.

# Diretrizes

tipo de procedimento. Entre esses pacientes, estão incluídos os com angina, aqueles com evidência clínica de insuficiência cardíaca, e os que tenham experimentado uma morte cardíaca ou arritmia ventricular grave. Nesses casos, a realização da CATE, como primeira opção, é uma escolha razoável. A maioria dos casos apresenta sintomas anginosos crônicos, não incluídos nas categorias acima. Para estes, a questão é decidir se devem ser submetidos à revascularização, ou se devem iniciar o tratamento clínico e permitir a revascularização nos casos de falência clínica. Por isso, é importante referir à CATE com ventriculografia esquerda, quando a revascularização é proposta, visando melhorar a sobrevida. A CATE é efetiva quando o prognóstico do paciente frente ao tratamento clínico é ruim, com melhora após o tratamento de revascularização, seja por angioplastia ou cirurgia. O quadro 9 apresenta as recomendações para angiografia coronariana em pacientes com DAC.

## 2.b.2.7. Tomografia Coronária

A Tomografia Computadorizada (TC) cardíaca oferece duas principais modalidades de exame, as quais empregam técnicas diferentes e fornecem informações distintas: o Escore de Cálcio (EC) e a angiotomografia coronariana.

### a) Escore de cálcio

A quantificação da calcificação nas artérias coronárias, pelo EC, se correlaciona com a total de carga de aterosclerose<sup>64-66</sup>. Os primeiros trabalhos sobre o tema procuraram correlacionar esse escore e a presença de redução luminal coronária, demonstrando que quanto maior a quantidade de cálcio, maior a chance de estenoses significativas. Entretanto, apesar da alta sensibilidade e do VPN encontrados, a especificidade e o VPP foram muito baixos<sup>67,68</sup>. Isso significa que, apesar de a ausência de calcificação coronária se traduzir numa baixa probabilidade de

**Tabela 2 – Complicações em cateterismo cardíaco**

Evento	Taxa n (%)
Morte	2 (0,12)
Infarto do miocárdio	0
Eventos neurológicos	
Transitórios	2 (0,1)
Persistentes	2 (0,1)
Revascularização do miocárdio de urgência	0
Perfuração cardíaca	0
Arritmias necessitando de cardioversão	5 (0,3)
Complicações vasculares com cirurgia	26 (1,6)
Reações vaso-vagais	33 (2,1)
Reações anafiláticas/hipotensão	1 (0,1)

**Quadro 9 – Recomendações para angiografia coronariana em pacientes com DAC**

Classe I	Angina estável (CCS III ou IV) a despeito do tratamento clínico (B)
	Alto risco em testes não invasivos, independentemente da angina (B)
	Angina e sobreviventes de parada cardíaca ou arritmia ventricular grave (B)
Classe IIa	Angina e sintomas/sinais de insuficiência cardíaca congestiva (C)
	Diagnóstico incerto após testes não invasivos, nos quais o benefício de um diagnóstico preciso supera os riscos e custos da cinecoronariografia (C)
	Impossibilidade de se submeter a testes não invasivos por incapacidade física, doença ou obesidade (C)
Classe IIb	Profissões de risco, que requerem um diagnóstico preciso (C)
	Pacientes com informações prognósticas inadequadas após testes não invasivos (C)
	Múltiplas internações por dor torácica, em que o diagnóstico definitivo é julgado necessário (C)
Classe III	Comorbidades significativas, em que o risco da angiografia supera os benefícios do procedimento (C)
	Angina estável (CCS I ou II) que responde ao tratamento medicamentoso e sem evidências de isquemia em testes não invasivos (C)
	Preferência por evitar a revascularização (C)

DAC: doença aterosclerótica coronariana; CCS: Canadian Cardiovascular Society.

estenose coronária evidenciada pela angiografia convencional, especialmente em pacientes assintomáticos, a presença de calcificação não significa necessariamente a existência de estenose luminal<sup>69</sup>. Posteriormente, vários trabalhos com grande número de pacientes demonstraram que o EC tem forte associação com risco de eventos cardiovasculares futuros de maneira independente dos fatores de risco tradicionais e da presença de isquemia miocárdica<sup>69-71</sup>. Em meta-análise publicada pela AHA e o ACC com 27.622 pacientes sem manifestação prévia de doença cardiovascular<sup>69</sup>, a presença de qualquer EC coronário indicou um risco relativo de 4,3 de eventos coronários maiores (Intervalo de Confiança de 95% - IC95% = 3,5 - 5,2). Já os pacientes com EC zero tiveram risco de morte ou infarto de 0,4% num seguimento de 3 a 5 anos (49 eventos/11.815 indivíduos). Para escores de cálcio de 400 a 1.000 e >1.000, os riscos absolutos de morte coronária e IAM foram de 4,6% e 7,1%, respectivamente, o que significou um risco relativo de 7,2 (IC95% = 5,2 - 9,9;  $p < 0,0001$ ) e 10,8 (IC95% = 4,2 - 27,7;  $p < 0,0001$ ) quando comparado a EC igual a zero. Indivíduos considerados como de risco intermediário pela presença de dois ou mais fatores de risco ou com escore de risco de Framingham (ERF) > 10% em 10 anos, mas com EC > 400, apresentaram risco anual de morte por DAC ou IAM de 2,4%, ou seja, passaram para categoria de alto risco<sup>69</sup>. Quando associado à estratificação de risco convencional pelo ERF, o EC pode alterar a classificação de pacientes em todas as faixas de risco, destacando-se aqueles de risco intermediário e aquelas de baixo risco com história familiar de DAC precoce (parentes de primeiro grau, homens com idade < 55 anos e mulheres com idade < 65 anos), podendo alterar a conduta clínica<sup>72-74</sup>. Estudos mais recentes sugerem ainda que o EC é preditor de eventos cardiovasculares superior a outras ferramentas de estratificação de risco, como a proteína C-reativa e o EMI<sup>75</sup>.

Apesar da baixa correlação do EC com obstrução coronária, sua utilização em pacientes sintomáticos de baixo risco encontra defensores, como algumas diretrizes como a do *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE)<sup>76,77</sup>. Essas recomendações se baseiam na alta sensibilidade e no VPP do método<sup>78</sup>. Em contraste, estudos mais recentes demonstraram que, particularmente em pacientes mais jovens ou em populações com alta prevalência de DAC significativa, além do VPP inadequado, o EC também apresenta VPN insuficiente para excluir com segurança a presença de doença obstrutiva significativa. Um subestudo do CorE64<sup>79,80</sup>, que analisou pacientes com indicação clínica de CATE (em sua maioria sintomáticos), demonstrou que 19% dos pacientes com EC igual a zero possuíam pelo menos uma lesão com redução luminal  $\geq 50\%$ ; 15% apresentavam pelo menos uma lesão  $\geq 70\%$ ; e 13% desses pacientes livres de calcificação foram revascularizados por indicação clínica. Vale mencionar ainda o fato de que, nesse estudo, 20% dos vasos completamente ocluídos não apresentaram nenhum vestígio de calcificação. Outros estudos também demonstraram que a ausência de calcificação coronária não é capaz de excluir com segurança a presença de redução luminal significativa em pacientes sintomáticos<sup>81-83</sup>. Dentre eles, um subestudo do registro CONFIRM<sup>84</sup>,

que incluiu 10.037 pacientes sintomáticos, demonstrou que 3,5% e 1,4 % dos pacientes com EC igual a zero apresentavam estenoses coronárias  $\geq 50\%$  e  $\geq 70\%$ , respectivamente. A sensibilidade e o VPN de um EC maior que zero para detecção de estenose coronária  $\geq 50\%$  foram de 89% e 96%, respectivamente, porém a especificidade e o VPP foram bastante baixos (59% e 29%, respectivamente). Ainda mais importante, nesse grande estudo, mesmo em pacientes com EC igual a zero, a presença de DAC obstrutiva  $\geq 50\%$  esteve associada a pior prognóstico cardiovascular. Dessa forma, assim como nas recentes diretrizes de síndromes coronária isquêmica estável da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>85</sup> e da AHA/ACC<sup>86</sup>, essa diretriz não recomenda, de forma geral, a utilização do EC para avaliação de DAC obstrutiva significativa em pacientes sintomáticos.

Atualmente, a principal utilização do EC é como ferramenta para estratificação de risco cardiovascular por meio da detecção de aterosclerose subclínica, especialmente em pacientes assintomáticos de risco intermediário<sup>72,87</sup>. Segundo as atuais diretrizes de dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), o EC é considerado um fator agravante que, quando presente, reclassifica o indivíduo para um risco cardiovascular mais alto<sup>11</sup>.

#### **Grau de recomendação I, Nível de evidência A**

Pacientes assintomáticos de risco intermediário pelo ERF (10 a 20% em 10 anos) ou pelo escore de risco global (homens: 5 a 20%; mulheres: 5 a 10% em 10 anos).

#### **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B**

Pacientes assintomáticos de baixo risco pelo ERF (< 10% em 10 anos) ou pelo ER global (homens ou mulheres: < 5% em 10 anos) e com antecedente familiar de DAC precoce.

#### **Grau de recomendação IIB, Nível de evidência B**

Pacientes com suspeita de SCA de baixo risco.

#### **Grau de recomendação III, Nível de evidência B**

1. Pacientes assintomáticos de alto risco pelo ERF (> 20% em 10 anos) ou pelo ER global (homens: > 20%; mulheres: > 10% em 10 anos) ou DAC já conhecida.
2. Seguimento da evolução da calcificação coronária.
3. Pacientes sintomáticos.

#### **b) Angiotomografia coronariana**

A Angiotomografia Computadorizada das Artérias Coronárias (angio-TC) permite a avaliação da luz das artérias coronárias de maneira não invasiva. Os equipamentos com 64 colunas de detectores, hoje amplamente difundidos, são capazes de adquirir tais imagens com alta qualidade, permitindo a visualização detalhada da luz das artérias coronárias com alta acurácia diagnóstica quando comparada ao cateterismo cardíaco (o padrão-ouro), porém de maneira não invasiva, rápida e segura<sup>88-90</sup>. Os avanços tecnológicos vêm

permitindo a melhora da qualidade de imagem associada à redução do volume do meio de contraste infundido e à queda drástica na dose de radiação utilizada, aumentando ainda mais a segurança do método<sup>91</sup>.

Até o momento, dezenas de estudos avaliaram a acurácia diagnóstica da angio-TC com  $\geq 64$  colunas de detectores em comparação ao cateterismo cardíaco<sup>92,93</sup>. Os resultados desses estudos reforçam o conceito de que a angio-TC de coronárias, sob várias circunstâncias, é capaz de identificar corretamente pacientes com e sem estenose coronária significativa com acurácia adequada. Esses trabalhos apontam que, nas populações testadas (prevalência média de DAC de 61%), o VPN foi de 96% e VPP de 93% (64 a 100%). Já os *trials* multicêntricos demonstraram acurácia diagnóstica acima dos 90%, com porcentagem de pacientes com estudos não analisáveis muito baixas<sup>80,89,94</sup>. Além disso, o exame apresenta desempenho adequado na avaliação de indivíduos em diversas situações clínicas, com revascularização miocárdica cirúrgica e com stents  $> 3$  mm<sup>95</sup>.

Pesquisas que avaliaram o valor prognóstico da angio-TC em pacientes estáveis com suspeita de DAC demonstram que não apenas a presença e a extensão de estenoses coronárias significativas ( $\geq 50\%$  de redução luminal), mas também a presença e a extensão da aterosclerose não obstrutiva (redução luminal  $< 50\%$ ) foram fatores preditores independentes de maior mortalidade geral e cardiovascular<sup>96,97</sup>. A dissociação encontrada entre os testes de isquemia e a informação anatômica fornecida pela angio-TC sugere que esses métodos avaliam diferentes parâmetros na doença coronariana e oferecem informações prognósticas complementares<sup>98</sup>.

Os recentes estudos multicêntricos e prospectivos que avaliam o uso da angiotomografia de coronárias em pacientes com dor torácica aguda demonstraram sua grande utilidade na avaliação de pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda com probabilidade pré-teste baixa a intermediária, ECG não diagnóstico e marcadores de necrose miocárdica negativos<sup>97,99-101</sup>. Tais estudos fundamentam sua indicação nas principais diretrizes internacionais e na aplicação cada vez maior do método nas unidades de dor torácica<sup>102</sup>.

As principais indicações clínicas do método na avaliação da doença coronária crônica são para pacientes sintomáticos de risco intermediário, podendo ser utilizado como exame inicial ou quando há testes de isquemia prévios conflitantes ou inconclusivos; sintomas contínuos e testes de isquemia prévios normais ou inconclusivos; ou outro tipo de discordância entre a clínica e os resultados de testes de isquemia prévios.

A aplicação cada vez maior desse método vem trazendo mudanças na abordagem da doença cardiovascular, uma vez que informação da anatomia coronária, antes possível apenas de maneira invasiva, agora pode ser obtida de maneira não invasiva.

#### **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência A**

Pacientes com suspeita de DAC crônica com:

- testes de isquemia prévios conflitantes ou inconclusivos;
- sintomas contínuos e testes de isquemia prévios normais ou inconclusivos;

- discordância entre a clínica e os resultados de testes de isquemia prévios.

#### **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B**

- Avaliação da patência de enxertos de revascularização miocárdica em indivíduos sintomáticos com probabilidade pré-teste intermediária calculada pelos critérios de Diamond-Forrester.
- Opção à angiografia invasiva na diferenciação entre cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas.

#### **Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B**

- Pacientes sintomáticos com probabilidade intermediária de DAC e com testes de isquemia positivos.
- Pacientes sintomáticos com probabilidade baixa de DAC ( $< 10\%$  calculada pelos critérios de Diamond-Forrester) com testes de isquemia negativos.
- Avaliação de reestenose intra-stent em indivíduos sintomáticos com probabilidade pré-teste intermediária (10 a 50%) calculada pelos critérios de Diamond-Forrester.

#### **Grau de recomendação III, Nível de evidência B**

- Pacientes sintomáticos com probabilidade alta de DAC ( $> 50\%$  calculada pelos critérios de Diamond-Forrester).
- Avaliação inicial de DAC em indivíduos assintomáticos com capacidade de realizar exercício físico e com ECG interpretável.
- Seguimento de lesões ateroscleróticas coronárias em indivíduos assintomáticos.

#### **2.b.2.8. Ressonância magnética cardiovascular**

A RMC tornou-se, nos últimos anos, um importante modalidade diagnóstica na avaliação de uma grande variedade de doenças cardiovasculares. A ressonância é um excelente método diagnóstico, pois permite a avaliação da anatomia cardíaca e vascular, da função ventricular, da perfusão miocárdica e a caracterização tecidual de forma acurada, reprodutível, sendo capaz de fornecer todas essas informações juntas, em um único exame<sup>42</sup>. Além disso, apresenta como grandes vantagens a não utilização de radiação ionizante e nem de meio de contraste, com maior potencial de nefrotoxicidade. Sua versatilidade e sua acurácia diagnósticas a tornam um método altamente atraente para a avaliação de várias cardiopatias, porém a cardiopatia isquêmica se apresenta como principal indicação do método na rotina clínica.

A técnica da RM se baseia na captura da energia liberada por prótons (núcleos de hidrogênio), submetidos à ação de um forte campo magnético externo e estimulados por ondas de Radiofrequência repetidas. De acordo com a maneira com que esses pulsos de RF são organizados (sequências de pulsos), é possível se explorar diferentes propriedades das moléculas, permitindo a aquisição de imagens com alto detalhamento anatômico e resolução de contraste.

A RM é, hoje, considerada o exame padrão-ouro para a quantificação de volumes ventriculares, FE e massa miocárdica<sup>103</sup>. Isso se deve principalmente à sua capacidade de visualização de toda anatomia cardíaca com alta resolução espacial, temporal e com grande detalhamento das bordas endocárdicas e epicárdicas, tanto do ventrículo esquerdo quanto do direito. Isso possibilita a aplicação da fórmula de Simpson sem grandes empecilhos técnicos, tornando a técnica extremamente acurada para a avaliação das funções global e segmentar biventriculares. No que se refere especificamente à cardiopatia isquêmica, a RM pode ser aplicada para a pesquisa de isquemia miocárdica, detecção de fibrose/infarto/viabilidade miocárdica, e para a avaliação não invasiva das artérias coronárias<sup>103</sup>.

#### a) Isquemia miocárdica

As técnicas mais frequentemente utilizadas para a pesquisa da DAC envolvem a visualização direta dos efeitos da isquemia induzida por estresse farmacológico sobre a contratilidade segmentar e sobre a perfusão miocárdica, a primeira apresentando maior especificidade e a segunda, maior sensibilidade nessa avaliação<sup>104-106</sup>. Para a análise da contratilidade segmentar/reserva contrátil miocárdica, geralmente se usa o inotrópico positivo dobutamina, utilizando o mesmo protocolo de infusão da droga do ecocardiograma de estresse<sup>107-109</sup>. Nesse cenário, a isquemia miocárdica, durante o exame de estresse, pode ser definida como uma alteração segmentar nova decorrente da infusão de dobutamina ou uma ocorrência de resposta bifásica, isto é, o aumento da contratilidade miocárdica em baixas doses e disfunção segmentar em altas doses de dobutamina<sup>109</sup>. A RMC de estresse com dobutamina é uma técnica estabelecida, caracterizada principalmente pela boa qualidade de imagem em comparação com os outros métodos de imagem, além da alta reprodutibilidade dos resultados<sup>110</sup>. A RMC de estresse com dobutamina se mostrou muito efetiva para o diagnóstico de DAC no grupo de pacientes inadequados para a avaliação pela ecocardiografia, devido à janela acústica subótima<sup>111</sup>. A avaliação quantitativa da função regional pela RMC tem o potencial de melhorar ainda mais a acurácia diagnóstica do método, especialmente nos casos de DAC uniarterial<sup>112,113</sup>. Meta-análise de Nadalur e cols.<sup>114</sup> demonstraram sensibilidade de 83% e especificidade de 86% para diagnóstico de lesões coronárias significativas em pacientes de alto risco para DAC. Sua utilização também já foi testada em populações específicas, como pacientes com disfunção segmentar já estabelecida<sup>115</sup>, e indivíduos com antecedente de intervenção percutânea e implante de *stent*. Além de valor diagnóstico, a avaliação da isquemia miocárdica pela RMC também tem importante valor prognóstico. Quando a RMC de estresse com dobutamina é normal, os pacientes apresentam baixa taxa de eventos, enquanto na presença de isquemia, a taxa de eventos é alta<sup>116,117</sup>. A presença de disfunção segmentar identifica pacientes de risco para IAM e morte de causa cardíaca<sup>117</sup>. O diagnóstico de isquemia determinado pela alteração de motilidade na RMC de estresse com dobutamina é preditor independente de eventos cardíacos (*Hazard Ratio* - HR de 5,42 em 3 anos;  $p < 0,001$ )<sup>118,119</sup>. As principais limitações

dessa técnica são a dificuldade na monitorização contínua do ECG e os dados vitais do paciente durante o exame, além das contraindicações próprias da infusão da dobutamina.

Outra forma avaliação de isquemia pela ressonância se faz por meio da análise da perfusão miocárdica (primeira passagem do gadolínio pelo coração, em condições de estresse e/ou repouso). Os protocolos para o estudo de isquemia com perfusão miocárdica pela ressonância são similares aos utilizados em cintilografia. Os agentes vasodilatadores mais utilizados são a adenosina (estimula diretamente os receptores A2, causando vasodilatação arterial) e o dipiridamol (inibe a reabsorção e a inativação da adenosina), sendo esse último o fármaco mais utilizado no Brasil<sup>107</sup>. As contraindicações ao uso de dipiridamol e adenosina são pacientes pneumopatas graves e estenose aórtica importante. Em geral, emprega-se estresse farmacológico com dipiridamol (0,56 mg/kg peso corporal) em 4 minutos. No pico de ação do dipiridamol, cerca de 3 minutos após o término de sua infusão, injeta-se o gadolínio (0,05 mmol/kg peso corporal), sendo então adquiridas imagens de primeira passagem do meio de contraste pelo miocárdio. Os defeitos perfusionais presentes apenas no estresse, e não no repouso, em área sem infarto, correspondem a áreas de heterogeneidade de fluxo, que são relacionadas, com boa acurácia, a áreas miocárdicas com irrigação por coronárias com obstruções significativas. Em outras palavras, os defeitos perfusionais correlacionam-se com áreas de isquemia miocárdica.

A acurácia diagnóstica da RMC de perfusão foi validada extensivamente diante de outros métodos de imagem já consagrados na avaliação de DAC. Estudos unicêntricos demonstraram alta acurácia diagnóstica em relação à angiografia invasiva<sup>120</sup> e à RFF (sigla do inglês *Fractional Flow Reserve*, Reserva de Fluxo Fracionada)<sup>121</sup>, superioridade ou não inferioridade em relação ao SPECT (sigla do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*)<sup>122,123</sup>, e similaridade em relação ao PET-CT (sigla do inglês *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*)<sup>124</sup>. Duas meta-análises foram publicadas avaliando acurácia da RMC com perfusão. Em 2007, Nandalur e cols.<sup>114</sup> publicaram análise de 1.183 pacientes com prevalência de DAC de 57,4%. A sensibilidade e a especificidade média da RMC de perfusão foi 91% e de 81%, respectivamente. Já em 2010, Hamon e cols.<sup>125</sup> ( $n = 2.125$ ) demonstraram sensibilidade (89%) e especificidade (80%) da RMC com perfusão na identificação de estenoses coronárias  $\geq 70\%$ .

Recentemente, foi publicado o estudo CE-MARC. Trata-se de um trabalho prospectivo que avalia a acurácia da RM para o diagnóstico de estenose coronária significativa detectada pelo cateterismo cardíaco e sua comparação com o SPECT<sup>126</sup>. É o maior estudo prospectivo envolvendo esses dois métodos diagnósticos numa população de risco intermediário. Os autores verificaram maior acurácia diagnóstica da RMC em relação ao SPECT para detecção de estenose  $\geq 70\%$  pelo cateterismo, com área sob a curva ROC (do inglês *Receiver Operator Characteristic Curve*) de 0,89 (IC95% = 0,86 - 0,91) vs. 0,74 (IC95% = 0,70 - 0,78), com  $p < 0,001$ . Resultado semelhante foi obtido para o

diagnóstico de estenoses  $\geq 50\%$ : a área sob a curva ROC foi de 0,84 (IC95% = 0,81 - 0,87) para a ressonância vs. 0,65 (IC95% = 0,65 - 0,73) para o SPECT, com  $p < 0,001$ . Tal diferença na acurácia se deveu especialmente à maior sensibilidade da ressonância (86,5% para a RM vs. 66,5% para o SPECT), muito em virtude de sua maior resolução espacial.

A capacidade prognóstica da avaliação de isquemia miocárdica pela ressonância também tem sido amplamente demonstrada nos últimos anos<sup>118,127,128</sup>. Bodi e cols.<sup>129</sup>, em um grande estudo prospectivo e multicêntrico, ressaltaram a importância da RMC de perfusão com dipiridamol na avaliação prognóstica de pacientes com suspeita de angina. Tanto a avaliação de perfusão como a indução de disfunção segmentar durante infusão de dipiridamol foram fatores independentes na determinação de eventos adversos cardíacos ao longo de 308 dias. Pacientes com disfunção segmentar induzida por dipiridamol apresentam alto risco para eventos adversos maiores e parecem ter maior benefício ao serem revascularizados.

A utilização da RM para a pesquisa de isquemia miocárdica já encontra respaldo em diversas diretrizes clínicas e de métodos de imagem, sendo uma ferramenta importante para o estabelecimento diagnóstico e o prognóstico de pacientes com suspeita ou diagnóstico de doença miocárdica isquêmica estável<sup>86,130,131</sup>.

### b) Realce tardio

O diagnóstico e a caracterização das regiões de infarto/necrose/fibrose do miocárdio pela RMC baseia-se na técnica do realce tardio<sup>132-139</sup>. Por meio dessa técnica, a RMC permite avaliar não apenas os pacientes com infarto do miocárdio na fase aguda, mas também aqueles nas fases subaguda e crônica, sendo hoje uma ferramenta indispensável na avaliação da viabilidade miocárdica – sendo considerada o padrão-ouro nesta avaliação.

A técnica de realce tardio se baseia numa sequência de pulsos do tipo gradiente-eco rápida ponderada em T1, com um pré-pulso de inversão-recuperação e um Tempo de Inversão (TI) ajustado para anular o sinal do miocárdio normal, após a infusão do contraste baseado em gadolínio (0,02 a 0,04 mmol/kg). O gadolínio não penetra membranas celulares íntegras e, desse modo, tem distribuição extracelular. Nas regiões de infarto, ocorre ruptura das membranas dos miócitos necróticos e, assim, o gadolínio pode se distribuir livremente (há maior volume de distribuição)<sup>140,141</sup>. Além disso, a necrose dos miócitos também causa uma alteração da cinética de distribuição do contraste, de modo que a saída do gadolínio das áreas de infarto ocorre mais lentamente (*delayed washout*)<sup>142</sup>. Esses dois fatores fazem com que a concentração do contraste, cerca de 10 a 20 minutos após a injeção, seja muito maior nas regiões necróticas do que no tecido miocárdico normal<sup>143</sup>, tornando as áreas de infarto brancas (sinal intenso) nas imagens de realce tardio. No caso dos infartos antigos, a fibrose, e não a necrose, é o fenômeno patológico subjacente. Nesses casos, o maior espaço extracelular verificado no tecido fibrótico, quando comparado ao miocárdio normal, é a causa do maior volume de distribuição e da alteração da cinética dogadolínio<sup>143</sup>.

Vários estudos demonstraram que a RMC apresenta excelente acurácia na avaliação dos pacientes com infarto prévio<sup>132,134,137,144-148</sup>. Em especial, Kim e cols.<sup>132</sup> demonstraram correlação quase exata entre os valores de massa infartada obtidos pela RMC e pela anatomia patológica, tanto nos infartos agudos ( $R = 0,99$ ;  $p < 0,001$ ) e subagudos ( $R = 0,99$ ;  $p < 0,001$ ) quanto nos crônicos ( $R = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ). Devido à sua excelente resolução espacial, a RMC permite a caracterização detalhada não apenas dos grandes infartos transmuralis, mas também dos pequenos infartos subendocárdicos<sup>145,146</sup>. Isso é extremamente importante, pois a correta identificação dos infartos, assim como a demonstração da área infartada (expressa como um percentual da massa do ventrículo esquerdo), têm importante valor prognóstico<sup>147,149</sup>. Kelle e cols.<sup>150</sup> demonstraram que o tamanho da área de infarto tardio pela ressonância (acometendo ao menos seis segmentos do VE) foi um preditor de eventos mais forte do que a própria fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes com miocardiopatia isquêmica<sup>150</sup>. Adicionalmente, a RMC permite identificar regiões de obstrução microvascular (fenômeno de *no-reflow*)<sup>144,147,151</sup>, um marcador de lesão miocárdica grave, que também está associado a pior prognóstico pós-IAM<sup>147,151</sup>. Estudos recentes demonstraram ainda que a caracterização das regiões de borda, na interface entre o miocárdio íntegro e o tecido infartado (área cinzenta), permite a estratificação do risco de arritmia ventricular pós-infarto e proporciona informações prognósticas importantes em pacientes com infarto prévio<sup>152,153</sup>.

Pela técnica do realce tardio, é possível a identificação não apenas da área de infarto crônico, mas também da área não infartada, sendo a relação entre a extensão dessas duas áreas na parede ventricular fundamental para se determinar uma possível recuperação funcional ou não do miocárdio<sup>154</sup>. A avaliação da extensão transmural (“transmuralidade”) das regiões de necrose e/ou fibrose do miocárdio permite prever com excelente acurácia a probabilidade de recuperação da função regional após a revascularização, seja ela cirúrgica ou percutânea. Kim e cols.<sup>148</sup> demonstraram que segmentos disfuncionais que apresentassem área de realce tardio com extensão  $< 50\%$  do mesmo segmento apresentavam grande probabilidade de recuperação funcional após a revascularização e, portanto, foram considerados viáveis. Por outro lado, apenas uma pequena proporção dos segmentos com realce tardio com  $\geq 50\%$  (considerado como acometimento transmural) apresentavam recuperação funcional após o procedimento de revascularização e foram, desse modo, considerados não viáveis<sup>148</sup>. Graças a essa capacidade única de permitir a visualização de extensão de ambos os tecidos infartados e normais, a RMC tem alta sensibilidade e especificidade, com acurácia de 72 a 77%, e valores preditivos positivos e negativos de 66 a 85% e de 82 a 92%, respectivamente, para determinação da recuperação funcional de segmentos do miocárdio pós-revascularização<sup>148,155,156</sup>. Segmentos do miocárdio com menos de 50% de extensão da parede, com presença de realce tardio, têm alta probabilidade de melhora funcional, enquanto segmentos com mais de 50% de extensão do infarto têm baixa probabilidade de recuperação. Esses resultados são

ainda superiores quando aplicados apenas em pacientes com disfunção ventricular grave<sup>157</sup> ou analisando-se segmentos que já apresentam hipocinesia importante ou acinesia<sup>148</sup>.

A capacidade única de identificação da presença e da extensão das regiões de infarto<sup>138</sup>, da presença ou não de obstrução microvascular<sup>147</sup>, da área peri-infarto<sup>152,153</sup> e da contratilidade regional<sup>151,158,159</sup> fazem com que a RMC se torne uma ferramenta cada vez mais importante não apenas na avaliação diagnóstica, mas também na avaliação prognóstica dos pacientes<sup>150,160,161</sup>.

### c) Angiorressonância das artérias coronárias

A visualização adequada das artérias coronárias pela RMC é um grande desafio, em virtude de vários fatores que prejudicam a qualidade das imagens, como a movimentação cardíaca e respiratória, o fino calibre e a complexidade anatômica coronariana. Diversas técnicas têm sido desenvolvidas para superar essas dificuldades<sup>162-167</sup>. Apesar de alguns estudos promissores<sup>168-170</sup>, seu uso clínico atualmente se concentra na avaliação de anomalias congênitas de origem e trajeto das artérias coronárias<sup>171,172</sup>.

### Recomendações da ressonância magnética

#### Grau de recomendação I, Nível de evidência A

Avaliação da função ventricular global, volumes e massa (esquerda e direita)

Deteção de isquemia.

- Avaliação da perfusão miocárdica sob estresse com vasodilatadores.
- Avaliação da contratilidade ventricular sob estresse com dobutamina.
- Infarto do miocárdio (agudo e crônico).
- Deteção e quantificação de fibrose miocárdica e massa infartada.
- Avaliação da viabilidade miocárdica.

#### Grau de recomendação I, Nível de evidência B

Diferenciação de cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas. Angio-RMC de artérias coronárias.

- Avaliação de anomalias congênitas.

### Recomendações da ressonância magnética

#### Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B

Angio-RMC de artérias coronárias.

- Deteção de estenose luminal coronária.
- Avaliação de patência de enxertos.

## 3. Estratificação do risco cardiovascular na DAC

As mesmas estratégias e métodos utilizados no diagnóstico da DAC também provêm informações sobre a gravidade da doença, com implicações na estratégia da realização dos métodos complementares invasivos, como coronariografia, e decisão terapêutica.

A história clínica com angina de início recente, angina progressiva ou limitante, e insuficiência cardíaca de provável causa isquêmica e identificam pacientes de alto risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

O ECG, quando apresenta alterações indicativas de infarto prévio ou isquemia, já descritas anteriormente, também mostra pacientes que estão sob risco maior do que aqueles que apresentarem ECG normal.

Quanto ao RX de tórax, os casos que apresentarem achados radiológicos de cardiomegalia, aneurisma de ventrículo esquerdo e congestão venosa pulmonar estarão comumente associados a um pior prognóstico em relação aos que não apresentarem alteração radiológica.

Os demais testes funcionais também são utilizados para avaliar o risco do paciente com DAC, conforme se segue.

### Teste ergométrico para avaliação do prognóstico da doença aterosclerótica coronariana

#### Grau de recomendação I, Nível de evidência B

Pacientes com probabilidade intermediária ou alta de DAC, após avaliação inicial; pacientes que apresentem modificações de sintomas.

#### Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B

Pacientes portadores de pré-excitação, depressão do segmento ST > 1 mm no ECG de repouso, ritmo de marca-passo e bloqueio completo de ramo esquerdo.

#### Grau de recomendação IIa, Nível de evidência C

Pacientes revascularizados com sintomas sugerindo isquemia.

#### Grau de recomendação III, Nível de evidência C

Pacientes portadores de graves comorbidades (artrites, amputações, doença arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica e reduzida capacidade funcional).

Nos pacientes com DAC capazes de ultrapassar o terceiro estágio do protocolo de Bruce, a taxa de mortalidade anual é ao redor de 1%, em contraste com aqueles incapazes de ultrapassar os 5 mets, cuja mortalidade anual gira em torno de 5%<sup>36,173</sup>.

Outras variáveis de alto risco são: depressão do segmento ST em múltiplas derivações; depressão persistente do segmento ST na recuperação > 5 minutos;

inadequada resposta cronotrópica; queda da pressão arterial sistólica durante o esforço ou curva achatada; e arritmia ventricular grave em nível baixo de esforço, na presença de depressão do segmento ST ou de dor anginosa. Outra forma de estratificar o risco de portadores de angina estável é a utilização de equações matemáticas (escores prognósticos) desenvolvidas por meio de variáveis clínicas e ergométricas<sup>174-176</sup>. Pode-se utilizar o escore de Duke<sup>177</sup>, que resulta da equação: tempo do exercício (em minutos) – 5 x depressão do ST (em milímetros) – 4 x índice anginoso (1 para ausência de angina, 2 para presença de angina e 3 para angina como causa de interrupção do exercício). Valor  $\geq 5$  representa baixo risco, com mortalidade anual  $\leq 1\%$ . Valor compreendido entre 4 e -10 representa risco intermediário, com mortalidade anual estimada entre 1 a 3%. Valor  $< -10$  representa risco elevado de futuros eventos.

O ecocardiograma para avaliação do prognóstico da DAC leva em conta principalmente a função ventricular esquerda, e a presença ou ausência de isquemia miocárdica induzida sob estresse físico ou farmacológico, avaliados pela ecocardiografia. Esse dois aspectos têm influência importante no prognóstico em longo prazo, com maior mortalidade associada à diminuição da FE ventricular. Já a presença de resultado negativo para isquemia está associada ao baixo risco de eventos cardiovasculares durante o acompanhamento. Em pacientes com infarto miocárdico prévio, a ecocardiografia sob estresse pode ser útil na avaliação da presença, distribuição e gravidade da isquemiamiocárdica, com importantes implicações prognósticas<sup>27-36</sup>. A ecocardiografia também pode servir na avaliação da presença de viabilidade miocárdica, já que, em pacientes com DAC, a função contrátil miocárdica pode estar deprimida, devido à necrose miocárdica ou como resultado do miocárdio hibernado. Assim, em pacientes com doença multiarterial e função ventricular esquerda deprimida, a melhora da contração miocárdica segmentar durante baixas doses de dobutamina é considerada indicativa de reserva contrátil, sendo preditora de melhora da função ventricular após Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM). Em pacientes assintomáticos submetidos à CRM com sucesso, a avaliação rotineira pela ecocardiografia sob estresse não é necessária nem indicada. A identificação de isquemia residual em pacientes assintomáticos não melhora sua evolução. Entretanto, quando os sintomas persistem ou recorrem após CRM, a ecocardiografia sob estresse pode ser útil na identificação de obstrução do enxerto, desenvolvimento de novas lesões obstrutivas ou mesmo na localização e na avaliação da gravidade da isquemia residual, em casos de revascularização incompleta<sup>27-36,178</sup>.

A CMP para a avaliação de gravidade, estratificação de risco e prognóstico visa identificar pacientes com risco de morte e com de infarto não fatal. O grupo de risco intermediário de DAC é o que melhor se beneficia da CMP, havendo uma excelente relação custo-benefício, estratificando adequadamente o paciente, e direcionando-o para o tratamento clínico ou invasivo. Os aspectos cintilográficos ou pela RMC mais importantes

na análise da estratificação de risco e prognóstico da DAC são a extensão da lesão e a FE. Associados a esses dois fatores, muitas situações clínicas interferem na estratificação de risco de maneira relevante, tais como: idade, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, hipertrofia ventricular esquerda, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e outros. Vários estudos demonstraram que as principais variáveis cintilográficas ou de RMC, que influenciam na decisão do manejo, são a detecção da isquemia induzida; a localização da isquemia, correlacionando-a com a coronária acometida; a análise da extensão e a concomitância com outras paredes comprometidas; e a identificação da associação de isquemia e necrose. Outras variáveis importantes na estratificação de risco são a presença de captação pulmonar na CMP com tálío e o aumento transitório do ventrículo esquerdo<sup>41-45</sup>.

### Resultados de testes não invasivos e risco anual de morte

#### Alto risco (> 3% morte/ano)

- Disfunção do ventrículo esquerdo em repouso grave (FE  $< 0,35$ ).
- Escore de risco elevado ao TE (escore de Duke  $< -11$ ).
- Disfunção ventricular esquerda grave ao teste de imagem com estresse ( $< 0,35$ ).
- Grandes defeitos de perfusão durante teste de imagem com estresse.
- Múltiplos defeitos de perfusão de tamanho moderado durante teste de imagem com estresse.
- Grandes defeitos fixos de perfusão com dilatação do ventrículo esquerdo ou aumento na captação pulmonar, usando a angiografia com radionuclídeos com tálío.
- Moderados defeitos com dilatação do ventrículo esquerdo ou aumento na captação pulmonar durante teste de imagem com estresse, utilizando o tálío.
- Defeitos em mais de dois segmentos com baixa frequência cardíaca ( $< 120$  bpm) ou com baixa dose de dobutamina ( $= 10 \mu\text{g/kg/minuto}$ ) durante teste do ecocardiograma com estresse.
- Evidência de isquemia extensa durante ecocardiograma com estresse.

#### Moderado risco (1 a 3% morte/ano)

- Leve a moderada disfunção ventricular esquerda em repouso (FE 0,49 a 0,35).
- Risco intermediário no TE (escore de Duke entre 4 e -10).
- Moderados defeitos de perfusão sem dilatação ventricular esquerda ou captação pulmonar durante teste de imagem com estresse.
- Defeitos de perfusão limitados, envolvendo dois segmentos e com doses de dobutamina  $> 10 \mu\text{g/kg/min}$  durante teste de ecocardiograma com estresse.

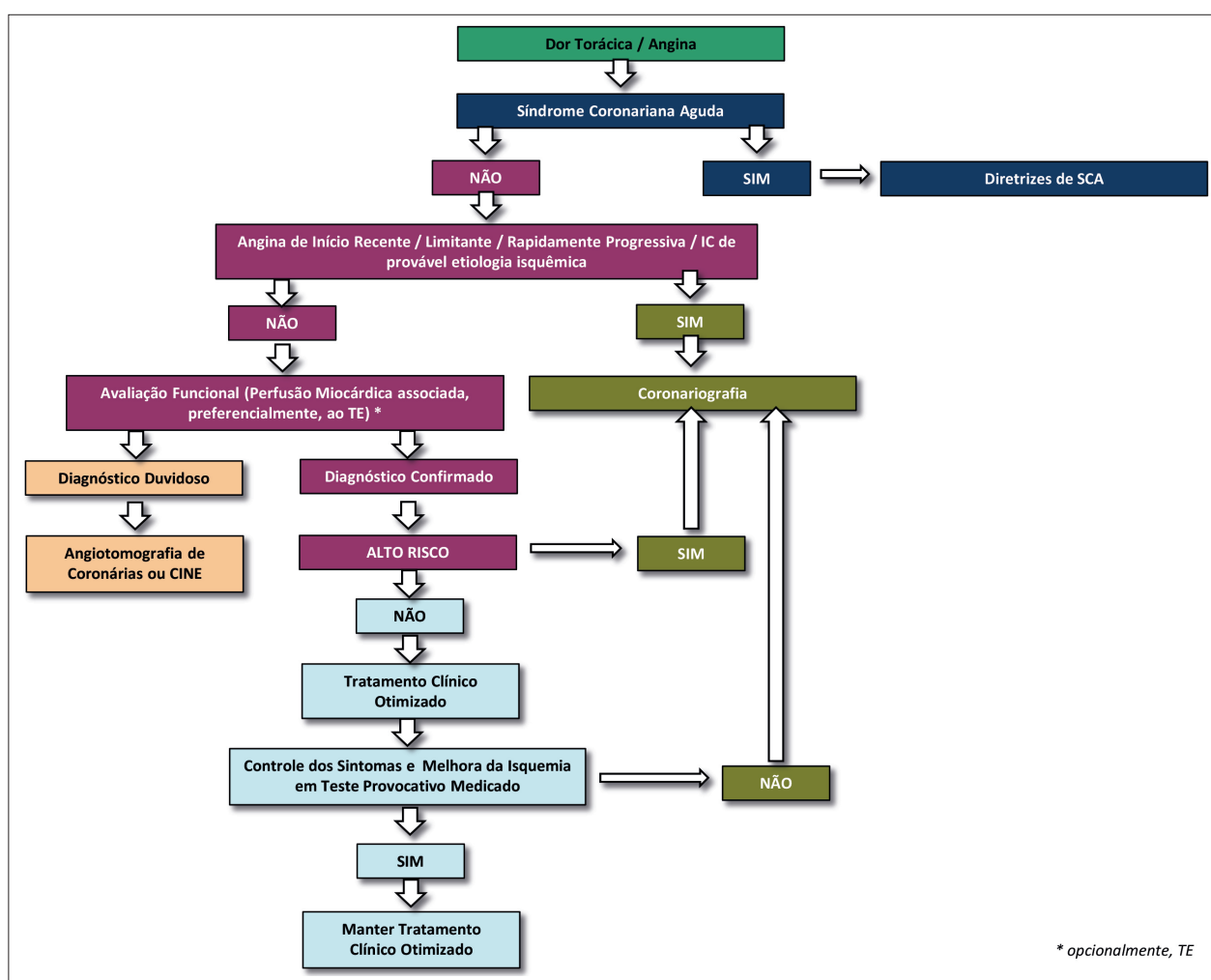


Figura 1 – Algoritmo de diagnóstico e estratificação da DAC. \*Teste opcional. DAC: doença aterosclerótica coronariana.

#### Baixo risco (< 1% morte/ano)

- Escore baixo ao TE (escore de Duke >5).
- Teste normal ou pequenos defeitos de perfusão em repouso ou em teste de imagem com estresse.
- Contração miocárdica normal ou nenhuma mudança em limitada porção do miocárdio durante teste do ecocardiograma com estresse.

#### 3.a. Estratégias para o diagnóstico e estratificação da doença aterosclerótica coronariana

Conforme já apresentado, tanto o diagnóstico de pacientes com suspeita de doença isquêmica do coração, como a estratificação do risco da DAC podem ser feitos de diversas maneiras. Dentre elas, uma estratégia é baseada na visualização direta e anatômica da lesão coronariana pela cinecoronariografia; outra baseia-se na detecção dos efeitos funcionais da obstrução coronariana, por meio de estudos não invasivos. Um estudo funcional normal, realizado com protocolo adequado de estresse, carrega o mesmo prognóstico que um estudo cineangiografado normal. Em grupos assim estudados, constata-se a evolução livre de eventos em cerca de 99% deles,

no decorrer de 1 ano, mesmo quando os indivíduos têm teste de esforço positivo ou doença coronariana detectável pela coronariografia. A utilização desses métodos está indicada conforme a apresentação clínica e a estimativa da probabilidade pré-teste de doença, conforme apresentado na figura 1.

## PARTE II – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

### 1. Linhas gerais

Os objetivos fundamentais do tratamento da DAC incluem: (1) prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade; (2) reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, propiciando melhor qualidade de vida.

Para se conseguirem esses objetivos, há diversos meios, sempre começando por orientação dietética e de atividade física, ambas abordadas na I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular<sup>10</sup>; terapêutica medicamentosa, que será agora abordada, exclusivamente os medicamentos comercializados em nosso país; e terapêutica cirúrgica e a intervencionista – além das novas opções de tratamento em desenvolvimento.

Quanto à terapêutica medicamentosa, antiagregantes plaquetários, hipolipemiantes, em especial as estatinas, bloqueadores beta-adrenérgicos após IAM e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina I (iECA) reduzem a incidência de infarto e aumentam a sobrevida, enquanto os nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e trimetazidina reduzem os sintomas e os episódios de isquemia miocárdica, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. A ivabradina, o mais recente dos antianginosos, mostrou-se especialmente benéfica nos pacientes com disfunção ventricular e frequência cardíaca > 70 bpm, a despeito do uso de betabloqueadores. Dessa forma, é prioritário e fundamental iniciar o tratamento com medicamentos que reduzem a morbimortalidade e associar, quando necessário, medicamentos que controlem a angina e reduzem a isquemia miocárdica.

## 2. Tratamento para reduzir risco de infarto do miocárdio e mortalidade

### 2.a. Antiagregantes plaquetários

**a) Ácido Acetilsalicílico (AAS):** os efeitos antitrombóticos advêm da inibição irreversível da ciclo-oxigenase-1, com consequente bloqueio da síntese do tromboxano A<sub>2</sub>. Na última meta-análise sobre o uso da aspirina, feita pelo *Antithrombotic Trialists' Collaboration*<sup>179</sup>, dentre um total de mais de 350 mil indivíduos randomizados em mais de 280 estudos comparando aspirina vs. placebo ou outro antiagregante, aproximadamente 3.000 pacientes eram portadores de angina estável e, nestes, a aspirina reduziu, em média, em 33% o risco de eventos cardiovasculares (morte, infarto e Acidente Vascular Cerebral - AVC). No *Physicians' Health Study*<sup>180</sup>, a aspirina, na dose de 325 mg em dias alternados, reduziu a incidência de infarto do miocárdio numa população assintomática e sem doença conhecida. No estudo SAPAT (*Swedish Angina Pectori sAspirin Trial*)<sup>181</sup>, a adição de aspirina ao sotalol, na dose de 75 mg/dia, em portadores de doença coronariana crônica, reduziu em 34% a incidência dos eventos primários de infarto do miocárdio e morte súbita, e em 32% a incidência de eventos secundários. Assim, a aspirina continua sendo o antiagregante plaquetário de excelência, devendo ser sempre prescrito — exceção a raros casos de contraindicação (alergia ou intolerância, sangramento ativo, hemofilia e úlcera péptica ativa) ou alta probabilidade de sangramento gastrointestinal ou geniturinário. A aspirina está indicada para todos os pacientes. **Grau de recomendação I, Nível de evidência A.**

**b) Derivados tienopiridínicos:** a ticlopidina e o clopidogrel são antagonistas da ativação plaquetária mediada pela Adenosina Difosfato (ADP), importante via para agregação plaquetária. Também reduzem ao nível de fibrinogênio circulante e bloqueiam parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio e ao fator von Willebrand. A ticlopidina teve efeitos melhores

do que os da aspirina para prevenção de episódios isquêmicos cerebrais, nos estudos comparativos em indivíduos com AVC progressivo, embora as reações hematológicas adversas, como a neutropenia e plaquetopenia, sejam mais comuns e geralmente regredam com a suspensão do medicamento. A púrpura trombocitopênica é uma complicação séria, sendo algumas vezes fatal, porém, ocorre em apenas 0,029% dos pacientes. Os estudos que avaliaram os efeitos da ticlopidina incluíram apenas pacientes submetidos à angioplastia transluminal coronariana com colocação de stents<sup>182</sup>. Não existem estudos que tenham comparado os efeitos da aspirina aos da ticlopidina na sobrevida de pacientes com doença coronariana crônica. Os efeitos do clopidogrel são semelhantes aos da ticlopidina, contudo, a ligação entre o ADP e os receptores plaquetários da glicoproteína IIb/IIIa é inibida de forma seletiva e irreversível por esse último. Estudos que compararam os efeitos antiagregantes desse medicamento aos da aspirina incluíram somente pacientes com IAM, AVC e/ou doença arterial periférica<sup>183,184</sup> porém não avaliaram especificamente os portadores de doença coronariana crônica. Todavia, especificamente no estudo CAPRIE7, embora os pacientes tivessem tido infarto há menos de 1 ano, eles foram seguidos por mais de 2 anos e passaram a se comportar como aqueles com doença crônica, mas com evento progressivo. Estudo que comparou os efeitos benéficos do clopidogrel e da ticlopidina associados aos da aspirina demonstrou resultados semelhantes, porém o perfil de segurança do clopidogrel foi superior ao da ticlopidina<sup>185</sup>. Novos antiagregantes, como o prasugrel e o ticagrelor, ainda não têm estudos finalizados em pacientes com DAC estável, e, desse modo, não têm indicação até o momento. Assim, o uso desses derivados, na doença coronariana crônica, fica classificado da maneira que segue.

#### Clopidogrel

Na contraindicação absoluta do uso de aspirina; e associado com aspirina após intervenção com stents, por, pelo menos, 30 dias. **Grau de recomendação I, Nível de evidência B.**

#### Ticlopidina

Na contraindicação absoluta ao uso de aspirina; e associado com aspirina após intervenção com stents, por 30 dias. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

**c) Dipyridamol:** é um derivado pirimidínico, cujos efeitos antiagregantes e vasodilatadores advêm da inibição da fosfodiesterase, levando à ativação da adenilciclase e inibição da entrada intracelular de adenosina nos eritrócitos e células do endotélio vascular. Por via oral, em doses habituais, o dipyridamol pode induzir à isquemia miocárdica em pacientes com angina estável. Isoladamente, o dipyridamol não acrescenta benefícios terapêuticos, e sua associação com a aspirina não aumenta os benefícios dela. O dipyridamol, no tratamento da DAC, não é mais indicado. **Grau de recomendação III, Nível de evidência B.**

**d) Anticoagulantes:** as modificações da atividade fibrinolítica no plasma sanguíneo, em pacientes com doença coronariana crônica, têm motivado a realização de estudos que incluíram os anticoagulantes orais na prevenção de eventos isquêmicos agudos. Nos pacientes de alto risco, a associação de aspirina com varfarina, na prevenção do IAM e da mortalidade cardiovascular, foi mais eficaz do que a monoterapia desses medicamentos<sup>186</sup>. A varfarina aumenta a incidência de AVC hemorrágico, e seu uso deve ser restrito aos pacientes com elevado risco trombótico, como quando há episódios repetidos de AVC ou periférico. O uso de varfarina pode ser considerado como substituto à aspirina, na total intolerância a essa última, da mesma forma que o são os outros antiagregantes plaquetários. A posologia diária dos varfarínicos deve ser guiada pelos valores da Razão Normalizada Internacional (INR). Nos pacientes com DAC, os valores de INR devem ser mantidos por volta de 2,0, no uso isolado ou associado com aspirina em pacientes de maior risco.

Presença de alto risco trombótico, para ser usada associada à aspirina; especialmente após infarto do miocárdio. **Grau de recomendação I, Nível de evidência A.**

Como alternativa à completa intolerância à aspirina. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência A.**

Para situações específicas e para pós-tratamento com stents revestidos com antiproliferativos, deve-se consultar a Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia<sup>187</sup>.

## 2.b. Prevenção secundária: hipolipemiantes

Sempre se indicam medidas de Mudança do Estilo de Vida (MEV), que envolvem alterações nos hábitos da atividade física e alimentar, para todos os pacientes com DAC. Especificamente nos casos de hipertrigliceridemia, a mudança do hábito alimentar é fundamental. Por meio de meta-análises com estudos de prevenção primária, a redução dos níveis séricos de colesterol diminui a incidência de doença arterial coronária. Nos ensaios clínicos, a redução de 1% nos níveis séricos de colesterol propiciou 2% de redução de eventos cardiocirculatórios. Nos estudos de prevenção secundária, a redução da Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol (LDL-c) com agentes hipolipemiantes diminuiu o risco de

eventos coronarianos em pacientes com DAC. Baseados nesses estudos, que estão contemplados nas meta-análises<sup>188-190</sup>, as metas recomendadas para os portadores de DAC pela I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular<sup>10</sup> incluem: para pacientes considerados de alto risco, LDL-c < 70 mg/dL e não HDL-c < 100 mg/dL; e para aqueles de risco intermediário, LDL-c < 100 mg/dL e colesterol não HDL-c < 130 mg/dL. Essas metas frequentemente são atingidas com o uso de medicamentos hipolipemiantes, juntamente com orientações de MEV (Quadro 1).

**a) Estatinas:** constituem a melhor opção terapêutica para o controle dos níveis séricos da LDL-c, sendo os medicamentos de escolha para reduzi-lo em adultos. Assim, para o tratamento adequado, devem ser atingidas as metas de LDL-c propostas. As vastatinas devem ser suspensas, caso haja aumento das aminotransferases maior que três vezes os valores normais, ou se houver dor muscular ou aumento da creatinoquinase maior que dez vezes o valor normal.

**b) Fibratos:** são indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena, quando houver falha das MEV ou quando a hipertrigliceridemia for muito elevada (> 500 mg/dL). Utilizar doses dos fibratos (genfibrosila 600 a 1.200 mg; bezafibrato 600 mg/dia e 400 mg da forma de subtração lenta; etofibrato 500 mg/dia; fenofibrato micronizado 200 mg/dia; fenofibrato 250mg/dia; e ciprofibrato 100 mg/dia).

**c) Ezetimibe:** atua inibindo a absorção do colesterol nas vilosidades intestinais, inibindo a enzima Acetil-Coenzima-A, Acilcolesterol-Transferase (A-CAT)<sup>191</sup>. Os estudos mostram reduções de até 20% no LDL-c e no colesterol total, e a dose de 10 mg é a única indicada, pois doses maiores não acrescentam diminuição adicional na colesterolemia. Tem ação intensamente sinérgica, quando usado associadamente às estatinas em suas doses menores (10 mg para todas), levando a reduções de até 50 a 60% no LDL-c<sup>192-195</sup>. Até o momento, as avaliações citadas anteriormente tiveram como objetivo verificar a segurança e a tolerabilidade desse fármaco, com o seguimento dos pacientes expostos não ultrapassando 12 semanas. Embora pareça bastante seguro e eficaz, é preciso mais tempo de seguimento para se poder indicá-lo como substituto de

**Quadro 1 – Recomendações para o tratamento farmacológico das dislipidemias**

Indicação	Classe-Nível de evidência
Estatinas como primeira opção medicamentosa na prevenções primária e secundária	I-A
Uso de fibratos em monoterapia ou em associação à estatina para prevenção de doenças microvasculares em diabéticos tipo 2	I-A
Associação de ezetimibe ou resinas às estatinas quando a meta de LDL-c não é alcançada	IIa-C
Associação de niacina às estatinas	III-A
Uso de ácidos graxos ômega-3 para prevenção cardiovascular	IIII-A

Fonte: Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular<sup>10</sup>.

outros hipolipemiantes. No entanto, há situações nas quais o ezetimibe pode ser uma alternativa interessante, como, por exemplo, quando há intolerância à estatina e essa tem que ser reduzida, situação na qual a estatina pode ser associada com ezetimibe, ou nos casos em que as estatinas, fibratos e o ácido nicotínico não são tolerados pelo paciente.

**d) Ácidos graxos ômega-3:** ácidos graxos ômega-3 são poli-insaturados derivados do óleo de peixes e de certas plantas e nozes. O óleo de peixe contém tanto o Ácido Docosa-exaenoico (DHA) quanto o Ácido Eicosapentaenoico (EPA), mas os óleos de origem vegetal contêm predominantemente o Ácido Alfa-Linolênico (ALA). Em altas doses (4 a 10 g ao dia), reduzem os triglicérides e aumentam discretamente o HDL-c, mas podem aumentar também o LDL-c. Meta-análises não mostram benefício na redução de eventos clínicos<sup>196</sup>, não sendo recomendados, assim, para prevenção cardiovascular.

**e) Resinas:** as resinas podem ser associadas às estatinas, quando a meta de LDL-c não é alcançada, apesar do uso de estatinas potentes em doses efetivas. Entretanto, não há estudo que tenha comprovado benefício clínico adicional dessa medida. A redução do LDL-c é dose-dependente, variando de 5 a 30% nas doses de 4 a 24 g/dia, podendo ocorrer aumento dos triglicérides em indivíduos com hipertrigliceridemia acentuada (> 400 mg/dL). No Brasil está disponível somente a colestiramina, testada contra placebo com redução de 19% no desfecho primário combinado de morte por doença coronariana e infarto do miocárdio<sup>197</sup>.

**f) Niacina:** é usada para redução dos triglicérides e aumento do HDL-c. O estudo *Coronary Drug Project*<sup>198</sup>, realizado na década de 1970, demonstrou que o tratamento com niacina em sua forma cristalina pode reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. O tratamento com formulações mais toleráveis, como as formas estendidas, reduziu a espessura mediointimal, mesmo em pacientes em uso de estatinas, mas não se observa benefício cardiovascular na associação de niacina à estatina, em pacientes dentro da meta preconizada de LDL<sup>199</sup>.

## 2.c. Bloqueio do sistema renina-angiotensina

**a) iECA:** os benefícios dos iECA no tratamento da DAC foram comprovados a partir de ensaios clínicos que incluíram pacientes assintomáticos com FE reduzida<sup>200</sup> e indivíduos com disfunção ventricular após IAM<sup>200,201</sup>. Nos indivíduos com maior risco, houve benefício de redução de mortes e eventos, especialmente na presença de diabetes mellitus<sup>202,203</sup>. A melhora do perfil hemodinâmico, da perfusão subendocárdica e da estabilização de placas ateroscleróticas justificaria seu uso de rotina em todos os pacientes com DAC, independentemente de infarto do miocárdio prévio, de diabetes melito ou disfunção ventricular. O estudo EUROPA<sup>204</sup>, randomizado e duplo-cego, mostrou que o iECA perindopril reduziu o desfecho primário combinado (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou parada cardíaca), além dos

secundários (AVC e a piora da função renal) em pacientes com DAC (6.110 com perindopril vs. 6.108 com placebo, medicados em média por 4,2 anos), e também na ausência de insuficiência cardíaca, de disfunção ventricular, independentemente de outros fatores presentes, como doença vascular periférica. Mais de 60% deles usavam betabloqueadores, a metade usava estatina e 92% usavam antiagregante plaquetário. O desfecho maior do estudo reduziu de 10%, no grupo placebo, para 8%, no grupo perindopril, com necessidade de tratar 50 pacientes por 4 anos para evitar um desses eventos. Assim, confirma-se o benefício dos iECAs mesmo em população com DAC considerada de risco menor. Os benefícios são expressivos para os iECAs como classe e assim consideramos.

De rotina, quando há disfunção ventricular, e/ou insuficiência cardíaca e/ou diabetes melito. **Grau de recomendação, I Nível de evidência A.**

De rotina em todos os pacientes com DAC. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

**b) Bloqueadores do receptor de angiotensina:** são alternativa para os pacientes que não toleram iECA, já que nenhum estudo foi realizado com esse grupo de fármacos na doença coronária estável. Em outras situações, não há benefício que se acresça comparado aos iECAs, que reduzem infarto.

## 3. Tratamento para reduzir os sintomas e a isquemia miocárdica

**a) Bloqueadores beta-adrenérgicos:** isoladamente ou em associação com outros agentes antianginosos, os bloqueadores beta-adrenérgicos constituem os medicamentos de primeira escolha no tratamento da angina estável, além de benefícios quanto à mortalidade e à redução de infarto após evento agudo coronário, situações nas quais, nos dias de hoje, com toda a terapêutica atual do infarto, é possível determinar uma redução em torno de 13% do risco de morte cardiovascular e reinfarcto, considerando o estudo COMMIT<sup>205</sup>. Esses fármacos diminuem a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica, a condução atrioventricular e a atividade ectópica ventricular. Mais ainda, podem aumentar a perfusão em áreas isquêmicas por aumento no tempo de diástole e da resistência vascular em áreas não isquêmicas. As propriedades farmacológicas, denominadas atividade simpaticomimética intrínseca, lipossolubilidade e cardiosseletividade diferenciam os bloqueadores beta-adrenérgicos entre si, de tal forma que, embora todos eficazes, suas propriedades farmacológicas devem ser adequadas às doenças concomitantes dos pacientes com DAC. Estudos clínicos randomizados que avaliaram os efeitos dos bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da DAC em vigência de sintomas ou de isquemia mensuraram a redução do número de crises de angina, do grau de isquemia e o aumento da tolerância ao esforço físico. No estudo ASSIST (*Atenolol Silent Ischemic Study*)<sup>206</sup>, a incidência de episódios isquêmicos registrados pelo ECG contínuo de 48 horas pelo sistema Holter, após 4 semanas de tratamento com atenolol, foi significativamente menor do que no grupo placebo. No grupo atenolol, houve redução

significativa de episódios isquêmicos, menor incidência de arritmias ventriculares complexas, menor número de internações, infarto do miocárdio e necessidade da CRM, em pacientes portadores de doença coronariana crônica. O estudo TIBBS (*Total Ischemia Burden Bisoprolol Study*)<sup>207</sup> comparou os efeitos do bisoprolol aos da nifedipina em pacientes com isquemia miocárdica silente e/ou sintomática. O número total de episódios isquêmicos, sintomáticos ou assintomáticos, registrados pelo Holter de 48 horas, foi significativamente menor nos pacientes medicados com bisoprolol. No estudo IMAGE (*International Multicenter Angina Exercise Study*)<sup>208</sup>, os efeitos do metoprolol foram comparados aos da nifedipina. Indistintamente, pacientes tratados com metoprolol ou nifedipina tiveram redução do número de crises de angina, além de aumento do tempo de exercício para o mesmo desnível do segmento ST. Contudo, o grupo tratado com metoprolol atingiu estágios mais elevados no TE. Ress e cols.<sup>209</sup> compararam os efeitos da monoterapia (atenolol ou nifedipina GITS) em pacientes com angina estável. O número de episódios isquêmicos foi registrado pelo Holter de 24 horas. Os pacientes tratados com atenolol tiveram menor incidência de episódios isquêmicos, e a associação medicamentosa (atenolol + nifedipina GITS) não trouxe benefícios adicionais. Stone e cols.<sup>210</sup> compararam os efeitos anti-isquêmicos do propranolol AP, diltiazem SR e nifedipina em pacientes com angina estável. A frequência cardíaca e o número de episódios isquêmicos foram registrados pelo Holter de 24 horas. O propranolol AP foi o mais eficaz em reduzir a frequência cardíaca e o número de episódios isquêmicos. Na população com angina estável, até um terço dos episódios isquêmicos é sintomático. Davies e cols.<sup>211</sup> compararam os efeitos do atenolol aos do anlodipino na redução da isquemia miocárdica sintomática e silente. Nos episódios isquêmicos sintomáticos registrados pelo Holter, os efeitos de ambos os medicamentos foram satisfatórios e semelhantes; no entanto, o atenolol foi mais eficaz na redução da frequência cardíaca. Durante o TE, o anlodipino foi mais efetivo, retardando significativamente o tempo para o aparecimento das mesmas alterações isquêmicas. A terapêutica combinada trouxe benefícios adicionais.

Vale salientar que os betabloqueadores são contraindicados na angina vasoespástica.

Como agente de primeira linha em pacientes com angina estável sem infarto do miocárdio prévio e/ou disfunção de VE. **Grau de recomendação I, Nível de evidência B.**

Como agente de primeira linha em pacientes com angina estável com infarto do miocárdio prévio e/ou disfunção de VE até após 2 anos. **Grau de recomendação I, Nível de evidência A.**

Para alívio sintomático em pacientes com angina vasoespástica. **Grau de recomendação III, Nível de evidência C.**

**b) Antagonistas dos canais de cálcio:** constituem um grupo heterogêneo de medicamentos cujos efeitos farmacológicos incluem relaxamento da musculatura

lisa, redução da pós-carga, efeitos inotrópicos negativos (em algumas formulações) e redução do consumo de oxigênio. Os derivados diidropiridínicos (nifedipina, anlodipino e outros), os benzotiazepínicos (diltiazem) e as fenilalquilaminas (verapamil) constituem os três principais subgrupos de antagonistas dos canais de cálcio que bloqueiam especificamente os canais de cálcio tipo L. Os efeitos farmacológicos diferenciam esses três subgrupos quanto às suas capacidades vasodilatadora, redutora da contratilidade miocárdica e redutora da velocidade de condução do impulso no nó atrioventricular. O verapamil reduz a condução atrioventricular, tem efeito inotrópico negativo e relaxa a musculatura lisa vascular, aumentando o fluxo coronariano e reduzindo a pós-carga. As diidropiridinas relaxam a musculatura lisa vascular, não modificam a velocidade da condução atrioventricular e, por mecanismos reflexos, aumentam a frequência cardíaca. O diltiazem tem efeitos similares aos do verapamil, exceto a depressão miocárdica, que é menos intensa no subgrupo benzodiazepínico. Distintamente dos bloqueadores beta-adrenérgicos, os antagonistas dos canais de cálcio não reduzem a mortalidade, quando utilizados após o infarto do miocárdio, embora se mostrem bastante eficazes na redução da isquemia miocárdica, tanto a angina do peito, quanto a isquemia silenciosa<sup>209-216</sup>, e também na angina vasoespástica<sup>217-218</sup>. Há também acréscimo na melhora dos sintomas anginosos com o uso combinado desses fármacos com um betabloqueador<sup>216,219</sup>. Os preparados farmacológicos de curta duração têm sido proscritos no tratamento da angina estável. Salvo quando especificado, as indicações a seguir são válidas tanto para os diidropiridínicos de ação prolongada, quanto para o diltiazem e o verapamil. O uso de diltiazem ou verapamil, associado a betabloqueadores, deve ser evitado, pelo risco de bradicardia grave, diante de outras opções disponíveis. Por outro lado, estão contraindicados na presença de disfunção ventricular.

Como agentes de primeira linha para alívio sintomático em pacientes com angina vasoespástica. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

Em pacientes com angina estável sintomática em uso de betabloqueadores (diidropiridínicos). **Grau de recomendação I, Nível de evidência B.**

Em pacientes com angina estável sintomática em uso de betabloqueadores (verapamil ou diltiazem). **Grau de recomendação III, Nível de evidência B.**

Em pacientes com angina estável e contraindicação ao uso de betabloqueadores (preferencialmente verapamil ou diltiazem). **Grau de recomendação I, Nível de evidência B.**

Em pacientes com angina estável sintomática (diidropiridínicos de ação rápida). **Grau de recomendação III, nível de evidência: B.**

#### c) Nitratos:

- **Nitratos de ação rápida:** os nitratos sublinguais ou *spray* de ação rápida exercem efeitos farmacológicos

imediatos (1 a 3 minutos após sua dissolução), e os efeitos vasodilatadores perduram durante 30 a 45 minutos. O alívio dos sintomas advém da venodilatação, da redução da pós-carga e da dilatação coronariana. Os nitratos de ação rápida e curta duração continuam sendo a primeira opção para tratar as crises anginosas. Quando as crises ocorrem, o paciente deve repousar na posição sentada, uma vez que em ortostase há risco de hipotensão e/ou síncope, e deitado, aumenta-se o retorno venoso e o trabalho cardíaco. Administra-se 5 mg isossorbida ou propatilnitrato 10 mg por via sublingual. Alternativamente, os nitratos de ação rápida podem ser usados profilaticamente, diante de situações sabidamente provocadoras de angina, como relação sexual, estresse emocional etc.<sup>220</sup>.

Para alívio sintomático das crises agudas de angina.

#### **Grau de recomendação I, Nível de evidência B.**

- **Nitratos de ação prolongada:** o uso contínuo de nitratos de ação prolongada induz à tolerância medicamentosa, que, supostamente, pode ser contornada por meio de prescrições assimétricas, de tal forma a promover um período de 8 a 10 horas livre de nitrato. Apesar de largamente utilizados, descreveu-se piora da disfunção endotelial como potencial complicação do uso crônico dos nitratos de ação prolongada por ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de aumento da produção de endotelina, da produção de superóxido e da atividade da fosfodiesterase. Mesmo com o uso assimétrico. Assim, a prática comum do uso rotineiro de nitratos de ação prolongada como agentes de primeira linha deve ser revista diante de outras opções disponíveis atualmente<sup>221</sup>. Dessa forma, nitratos de ação prolongada devem ser restritos aos pacientes com angina não controlada por outros agentes antianginosos. No tratamento de pacientes com angina vasoespástica, os nitratos podem ser associados aos bloqueadores de canais de cálcio, para controle sintomático, se necessário.

Como agente de primeira linha em pacientes com angina estável. **Grau de recomendação III, Nível de evidência C.**

Como agente de terceira linha em pacientes com angina estável ainda sintomáticos após o uso de outros agentes antianginosos associados. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

Para alívio sintomático em pacientes com angina vasoespástica após o uso de bloqueadores dos canais de cálcio. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

Complementando, do ponto de vista de proteção quanto a eventos cardiovasculares, nos estudos ISIS-4<sup>222</sup> e GISSI-3<sup>223</sup>, os nitratos não modificaram a morbimortalidade 4 a 6 semanas após o infarto do miocárdio. Extensa revisão dos efeitos dos nitratos<sup>224</sup>, especificamente da nitroglicerina IV,

do mononitrato e do dinitrato de isosorbitol, que se embasou em estudos experimentais e em humanos, como já aqui citado, a importante disfunção endotelial, e a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema simpático com liberação de vasopressores colocam em cheque o uso de nitrato de ação prolongada e ao longo do tempo para tratar pacientes com angina<sup>225-230</sup>.

Esses estudos demonstram que a tolerância que se instala rapidamente com o uso mantido está relacionada a tais alterações. Dessa forma, somente quando a angina é refratária, deveríamos utilizar nitratos de ação prolongada por via oral. Essas evidências suportam a utilização de outros antianginosos, que não o nitrato, como primeira opção, para tratar angina a longo prazo. Além disso, em pacientes após infarto, a única evidência mais robusta que existe é a de um trabalho japonês, que avaliou em mais de 1.700 pacientes de forma não cega, mas com randomização, o uso de nitrato por via oral ou transdérmica, em seguimento de pelo menos 60 meses, demonstrando uma pior taxa de eventos (morte, infarto não fatal e insuficiência cardíaca) com uso de nitratos do que sem nitrato<sup>231</sup>, inclusive com essa tendência no subgrupo com angina. Assim, das evidências existentes, esta é a mais robusta para o NÃO uso a longo prazo de nitratos na angina do peito.

**d) Trimetazidina:** é uma substância com efeitos metabólicos e anti-isquêmicos sem qualquer efeito na hemodinâmica cardiovascular. Seus benefícios têm sido atribuídos a: (1) preservação dos níveis intracelulares de Trifosfato de Adenosina (ATP) e da fosfocreatina, com o mesmo oxigênio residual<sup>232</sup>; (2) redução da acidez<sup>225</sup>, sobrecarga de cálcio<sup>233</sup> e acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia<sup>234</sup>, e (3) preservação das membranas celulares<sup>235</sup>. A administração desse agente não modifica a frequência cardíaca e a pressão arterial durante o repouso ou esforço físico, podendo ser utilizado como monoterapia<sup>236,237</sup> ou em associação com outros medicamentos. Vários estudos mostraram que sua associação com bloqueadores beta-adrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio reduziu a angina e a isquemia induzida pelo esforço físico<sup>237,238</sup>. Os resultados dessa associação foram superiores aos da monoterapia. A trimetazidina também pode ser utilizada isoladamente, e seus efeitos benéficos foram semelhantes aos da monoterapia com bloqueadores beta-adrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio, no tratamento da angina crônica estável<sup>238</sup>. Estudo recente, retrospectivo, observacional, mostrou que o uso de trimetazidina, associado à terapia otimizada, em pacientes com insuficiência cardíaca, promoveu redução do risco de mortalidade cardiovascular e mortalidade global<sup>239,240</sup>. A redução de hospitalizações por causas cardiovasculares em pacientes com disfunção de VE e em uso de trimetazidina foi demonstrada em recente meta-análise<sup>241</sup>. Finalmente, um estudo sul-coreano mostrou redução de eventos cardiovasculares (incluindo morte em pacientes após evento coronariano agudo) em pacientes em uso de trimetazidina comparativamente ao tratamento convencional<sup>242</sup>. Embora retrospectivos e observacionais,

esses estudos sinalizam a possibilidade de redução de eventos cardiovasculares com o uso de trimetazidina associado à terapia medicamentosa otimizada. O uso de trimetazidina previamente a procedimentos de revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica reduziu a liberação de marcadores de necrose miocárdica periprocedimento, além de preservar a função ventricular esquerda<sup>243</sup>. O uso de trimetazidina como medicação adjuvante à terapia padrão, durante procedimentos de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica), levou à menor liberação de marcadores de necrose miocárdica, à redução do estresse oxidativo e à melhora da função ventricular esquerda<sup>244-249</sup>.

Em pacientes com angina estável sintomática em uso de betabloqueadores isoladamente ou associados a outros agentes antianginosos. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

Em pacientes com angina estável e disfunção de VE associado à terapia clínica otimizada. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

Em pacientes com angina estável durante procedimentos de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica). **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

**e) Ivabradina:** é um inibidor específico da corrente  $I_f$  no nó sinusal (X). Como resultado, trata-se de uma droga exclusivamente redutora da frequência cardíaca, sem afetar os níveis pressóricos, a contratilidade miocárdica, a condução intracárdica e a repolarização ventricular. Seu efeito ocorre ao esforço e no repouso. Em estudos de não inferioridade, sua eficácia antianginosa foi semelhante à do atenolol e à do amlodipino<sup>250,251</sup>. O estudo BEAUTIFUL<sup>252</sup> demonstrou que a ivabradina reduz a ocorrência de infarto, bem como a necessidade de revascularização, em um subgrupo de pacientes – aqueles com DAC associada à disfunção ventricular e com frequência cardíaca em repouso  $\geq 70$  bpm. No entanto, na população geral do estudo, incluindo indivíduos com menor frequência cardíaca em repouso e de até 60 bpm, não houve redução da ocorrência do desfecho primário, que era de morte cardiovascular, admissão hospitalar por IAM e insuficiência cardíaca. A ivabradina pode ser utilizada como alternativa em pacientes que não toleram betabloqueadores e naqueles com diabetes, pois não interfere no metabolismo da glicose, e também como associada a betabloqueador. O principal efeito colateral é uma alteração visual, chamada de fosfenos, que corresponde a sensações de brilhos luminosos, especialmente ao sair de ambiente escuro para claro, o qual é reversíveis, na maioria das vezes, ao longo do tempo ou com a suspensão do uso do fármaco.

Em pacientes com angina estável sintomática em uso de betabloqueadores, isoladamente ou associados a outros agentes antianginosos e frequência cardíaca  $> 60$  bpm. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

Em pacientes com angina estável sintomática intolerantes ao uso de betabloqueadores, isoladamente ou associado a

outros agentes antianginosos. **Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B.**

Em pacientes com angina estável, disfunção de VE (FEVE  $< 40\%$ ) e frequência cardíaca  $\geq 70$  bpm em terapia clínica otimizada. **Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.**

**f) Alopurinol:** trata-se de um inibidor da xantina oxidase capaz de reduzir os níveis de ácido úrico em indivíduos com gota; também possui propriedades antianginosas. Em um estudo, a dose de 600 mg/dia de alopurinol aumentou o tempo para depressão do segmento ST e o tempo para aparecimento de angina<sup>253,254</sup>.

Em pacientes com angina estável sintomática em uso de terapia antianginosa maximamente tolerada. **Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B.**

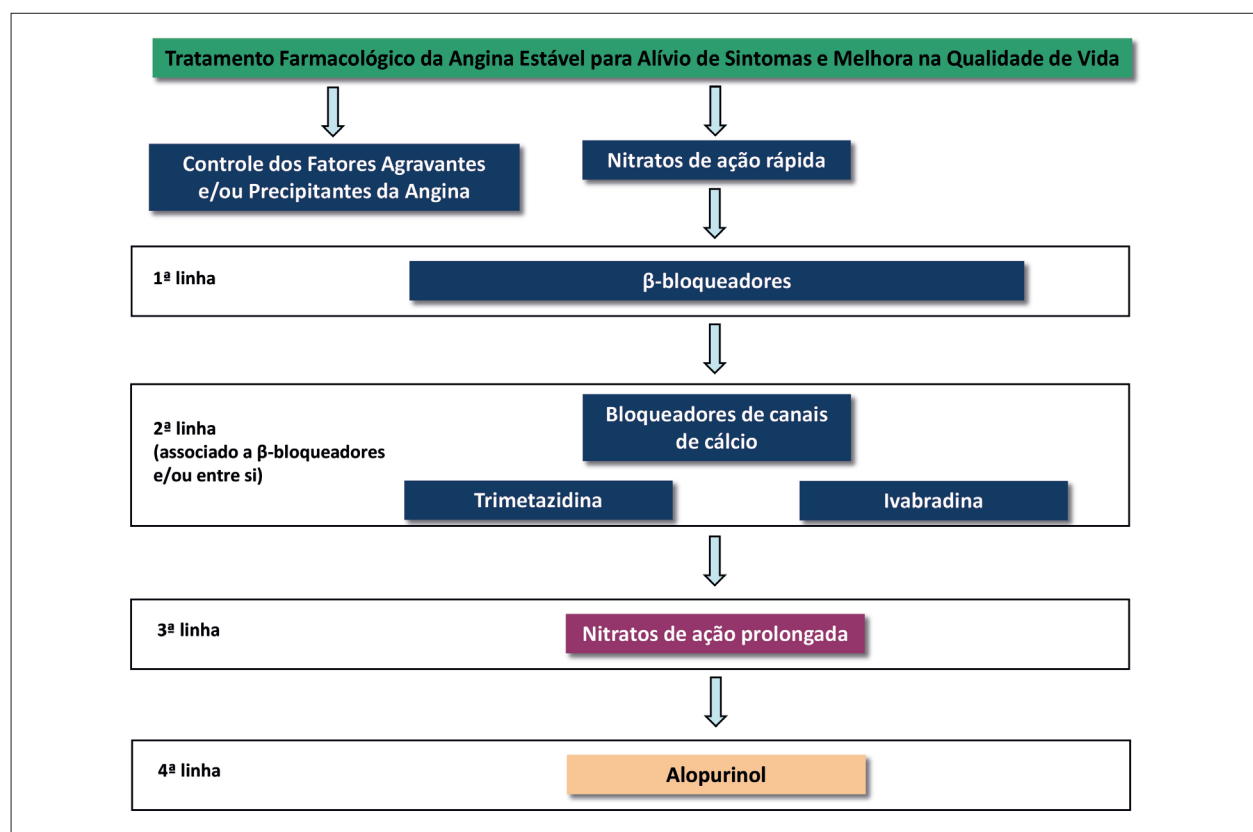
**g) Nicorandil:** é um derivado da nicotinamida, com duplo mecanismo de ação. Ele é um ativador do canal de potássio e também compartilha a ação de relaxamento da musculatura lisa com os nitratos, causando vasodilatação e redução da pré-carga. Essa droga também reduz a pós-carga e promove a expressão da Óxido Nítrico-Sintetase (NO-sintetase) do endotélio.

Estudos demonstram melhora na tolerância o exercício, bem como aumento no tempo para início das alterações eletrocardiográficas durante o TE. Um estudo mostrou redução dos eventos combinados – hospitalizações por angina, ocorrência de infarto e da mortalidade cardiovascular, sem efeitos sobre os eventos morte e infarto isoladamente<sup>255</sup>.

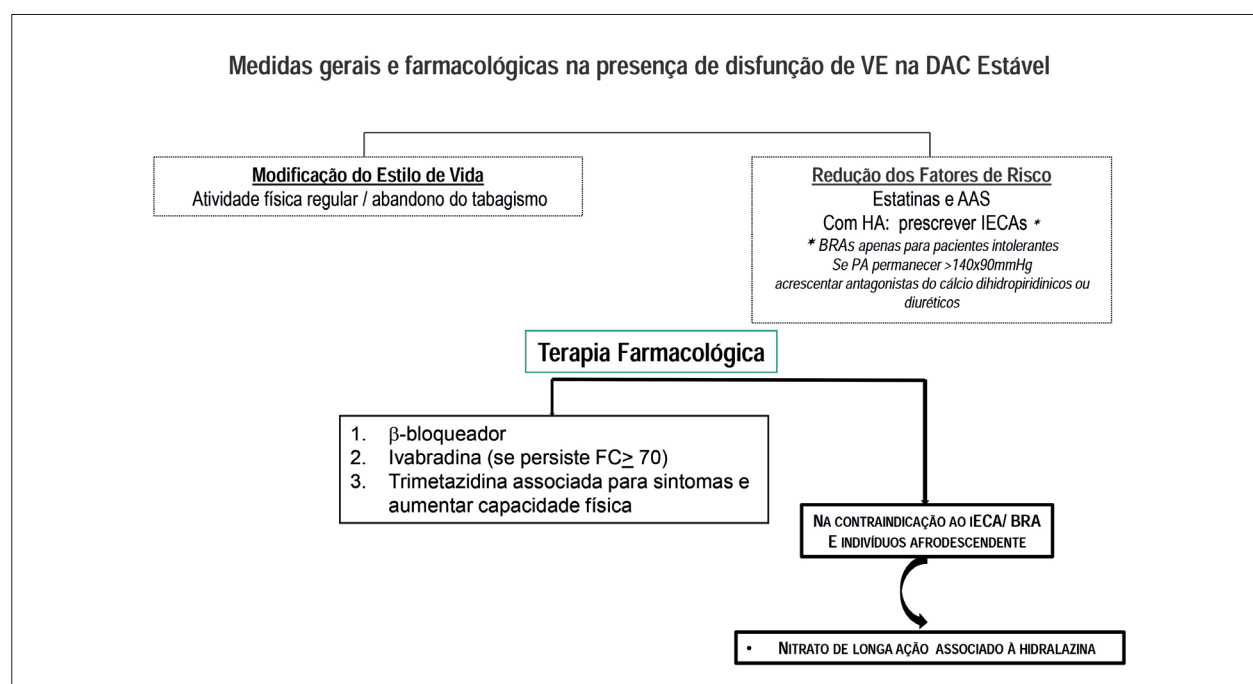
**h) Ranolazina:** é um derivado da piperazina. Semelhante à trimetazidina, também protege da isquemia por meios do aumento do metabolismo da glicose em relação aos ácidos graxos. Porém, seu maior efeito parece ser a inibição da corrente tardia de sódio. Essa corrente é ativada em situação de isquemia, levando a uma sobrecarga de cálcio intracelular no tecido isquêmico e aos consequentes aumento da rigidez da parede ventricular, redução da complacência e compressão dos capilares. Dessa forma, a inibição dessa corrente pela ranolazina, durante o insulto isquêmico, melhora a função miocárdica. Sua eficácia antianginosa foi demonstrada com seu uso em monoterapia, bem como em associação com outros fármacos anti-isquêmicos. Há incremento na tolerância ao exercício, redução do número de episódios isquêmicos e redução do consumo de nitratos. A metabolização dessa droga ocorre no fígado (citocromo CYP3A4), motivo pelo qual se recomenda cautela com potenciais interações medicamentosas (sinvastatina, digoxina, diltiazem, verapamil, entre outros). Também pode ocorrer aumento do intervalo QT. Semelhantemente à trimetazidina, a ranolazina não reduz as principais complicações cardiovasculares<sup>256</sup>.

As figuras 1 e 2 apresentam algoritmos para facilitar a compreensão das opções terapêuticas medicamentosas na DAC estável.

# Diretrizes



**Figura 1** – Algoritmo de utilização de agentes antianginosos para alívio de sintomas e melhora na qualidade de vida. Detalhes, graus de recomendação e nível de evidência: vide texto correspondente.



**Figura 2** – Algoritmo para redução de eventos cardiovasculares na presença de disfunção ventricular esquerda. Detalhes, graus de recomendação e nível de evidência: vide texto correspondente. AAS: ácido acetilsalicílico; HA: hipertensão arterial; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina I; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca.

## Parte III – Tratamento com medidas invasivas

### 1. Tratamento com medidas invasivas

#### 1.a. Cirurgia de revascularização direta

A revascularização direta do miocárdio, utilizando enxertos para as artérias coronárias, a partir da aorta, ou utilizando a própria artéria nativa, revolucionou o tratamento da angina do peito na década de 1970. Desde então, inúmeros estudos foram realizados com o intuito de identificar os indivíduos que, mesmo com pouca limitação diária pela angina do peito e até assintomáticos, poderiam se beneficiar da revascularização, aumentando o tempo de vida e ampliando o tempo sem eventos coronários. A Diretriz da Cirurgia de Revascularização Miocárdica<sup>257</sup> contempla as técnicas do procedimento, as alternativas e o que se pratica na atualidade, além de revisar, de forma sumária, os estudos clássicos, comparando as estratégias do tratamento cirúrgico vs. tratamento clínico vs. Intervenção Coronária Percutânea (ICP)<sup>258-261</sup>. Dois estudos de fundamental importância foram realizados em nosso país. O estudo MASS<sup>262</sup> randomizou pacientes uniarteriais com angina estável, lesão proximal na artéria interventricular anterior e função ventricular normal para um dos três tratamentos: clínico, cirúrgico ou intervenção coronária percutânea; o estudo MASS-II<sup>263</sup> randomizou com o mesmo delineamento pacientes multiarteriais e, no braço do tratamento por angioplastia, na maioria dos pacientes com lesão >70%, utilizou *stents*. Além desses, o subestudo do MASS-II<sup>264</sup>, sobre custos, mostrou menor custo com a estratégia inicial de somente tratar clinicamente os pacientes, comparativamente aos dois outros tratamentos, no primeiro ano de seguimento.

Após 10 anos de seguimento, o estudo MASS<sup>265</sup> mostrou também que os pacientes com doença multiarterial submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica tiveram resultados superiores àqueles submetidos ao tratamento percutâneo ou medicamentoso para a prevenção de novos eventos cardiovasculares, necessidade de revascularização adicional e IAM. Entretanto, a longo prazo, as taxas de mortalidade entre os três grupos foram estatisticamente semelhantes.

Recentemente, os estudos SYNTAX<sup>266</sup> e FREEDOM<sup>267</sup> trouxeram novas informações quanto à indicação da cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes portadores de DAC triarterial e nos pacientes diabéticos.

O estudo SYNTAX (SYNergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery)<sup>266</sup>, multicêntrico, realizado em 62 centros europeus e 23 centros nos Estados Unidos, comparou as estratégias de revascularização miocárdica cirúrgica e percutânea em pacientes com doença coronária aterosclerótica triarterial ou com lesão de tronco. Num total de 3.075 pacientes, 1.800 foram considerados passíveis de ambos os tratamentos, percutâneo ou cirúrgico, e foram randomizados em dois grupos: 903 para realização de ICP com *Stents Farmacológicos* (SF) Taxus® de primeira geração e 897 para CRM. A comparação de não inferioridade

foi avaliada por meio dos desfechos primários de Eventos Cardiovasculares Maiores (ECM), que incluíram a mortalidade por todas as causas, AVC, IAM e necessidade de nova revascularização. Ao final de 5 anos de seguimento, não houve diferença quanto à mortalidade geral (13,9% no grupo submetido à ICP vs. 11,4% no grupo que realizou CRM;  $p = 0,1$ ), porém foi demonstrada maior mortalidade cardiovascular no grupo ICP (9,0% vs. 5,3%;  $p = 0,003$ ). Não foi observada maior incidência de eventos cerebrovasculares no grupo que realizou CRM (3,7% para a CRM vs. 2,4% para a ICP;  $p = 0,09$ ). A incidência de IAM foi maior no grupo ICP (9,7% no grupo que realizou ICP e 3,8% para o grupo CRM;  $p < 0,001$ ). A necessidade de nova revascularização foi maior no grupo ICP (25,9% vs. 13,7% na CRM;  $p < 0,001$ ). A taxa de ECM ao final de 5 anos foi de 37,3% no grupo ICP e de 26,9% no grupo CRM. Nesse estudo, a CRM foi superior à ICP em pacientes com anatomia coronária complexa e com escore Syntax intermediário e elevado. Todavia, a ICP trouxe resultados semelhantes aos da CRM em pacientes com lesões de baixa complexidade.

O estudo FREEDOM<sup>267</sup> randomizou 1.900 pacientes portadores de diabetes e doença arterial coronária multiarterial documentada angiograficamente. Todos tinham indicação de revascularização miocárdica (angina ou evidência de isquemia); CRM com ou sem circulação extracorpórea, ou ICP multivascular com uso de SF e infusão de abciximabe. O padrão arterial deveria incluir pacientes com indicação para ambas as técnicas de revascularização. Todos receberam Tratamento Clínico Otimizado (TCO). O desfecho primário, ao final de 5 anos, composto por mortalidade global, IAM não fatal ou AVC ocorreu em 205 pacientes (26,6%) submetidos à ICP com *stent* recoberto e em 147 pacientes (18,7%) submetidos à CRM ( $p = 0,005$ ). O escore Syntax médio da população foi de 26, indicando dificuldade moderada ao tratamento com ICP e, pelo EuroSCORE, a média do escore foi de 2,7, sugerindo baixo risco cirúrgico. Além disso, em pacientes com diabetes e doença coronária avançada, a CRM foi superior à ICP; menor taxa de morte e IAM, porém, maior incremento de AVC.

#### 1.a.1. Recomendações para cirurgia de revascularização direta

##### Grau de recomendação I <sup>46,268-270</sup>

- 1 Estenose  $\geq 50\%$  em TCE ou na situação de tronco equivalente (Descendente Anterior – DA e Cx no óstio, ou antes da saída de ramos importantes)<sup>268</sup>. **Nível de evidência A.**
- 2 Estenoses proximais ( $> 70\%$ ) nos três vasos principais, com ou sem envolvimento de DA proximal, principalmente nos pacientes com FE  $< 50\%$ , ou com prova funcional mostrando isquemia moderada a importante<sup>268</sup>. **Nível de evidência B.**
- 3 Estenose em dois vasos principais, com lesão proximal de DA, em pacientes com FE  $< 50\%$ , ou com prova funcional com isquemia de grau moderado a importante<sup>269</sup>. **Nível de evidência B.**

# Diretrizes

4. Estenoses em uma ou duas artérias principais, sem envolvimento da DA, mas com prova funcional com isquemia de grau importante<sup>270</sup>. **Nível de evidência B.**
5. Angina incapacitante, com qualquer número de artérias envolvidas, esgotadas todas as opções terapêuticas não invasivas, mesmo sendo artéria secundária, e na impossibilidade técnica de tratamento por cateter. **Nível de evidência B.**
6. Estenoses em uma ou duas artérias, sem comprometimento da DA, após evento de morte súbita reanimada ou taquicardia ventricular sustentada. **Nível de evidência B.**

## Grau de recomendação IIa

1. Estenoses de artérias e enxertos em pacientes já operados, com isquemia a menos moderada em testes funcionais ou angina incapacitante, com comprometimento do enxerto para a DA e na impossibilidade técnica de tratamento com cateter. **Nível de evidência C.**
2. Utilização de enxerto arterial de mamária esquerda para pacientes com estenose significativa (> 70%) em DA proximal e evidência de isquemia em território extenso, visando à melhora de sobrevida. **Nível de evidência B.**
3. Realização de CRM em detrimento de ICP para pacientes com DAC multivascular e diabetes melito, particularmente com utilização de enxerto arterial de mamária esquerda para DA proximal. **Nível de evidência B.**
4. Realização de CRM em detrimento de ICP para pacientes com DAC multivascular complexa (por exemplo, escore Syntax > 22), com ou sem comprometimento de DA proximal. **Nível de evidência B.**

## Grau de recomendação III

1. Assintomáticos, com função ventricular normal e sem áreas extensas de isquemia, especialmente sem comprometimento proximal da DA. **Nível de evidência C.**
2. Pacientes assintomáticos sem lesões coronárias significativas anatômicas (< 70%, ou < 50% no TCE) ou funcionais (por exemplo: RFF > 0,8 ou isquemia discreta em provas não invasivas). **Nível de evidência C.**
3. Uma ou duas artérias comprometidas, exceto DA proximal, sem nenhuma área importante de isquemia em teste funcional ou com irrigação de pequena área de miocárdio viável. **Nível de evidência B.**
4. Lesões moderadas (entre 50 a 60%), exceto TCE, sem isquemia pelo menos moderada, demonstrável em teste funcional.
5. Lesões insignificantes (< 50%).

### 1.a.2. Conceito “time do coração” para decisão de revascularização miocárdica

#### Classe I<sup>46</sup>

Uma equipe composta por cardiologista, hemodinamista e cirurgião é recomendada para individualizar a decisão do

melhor tratamento nos pacientes com lesões de TCE ou DAC complexa. **Nível de evidência C<sup>266</sup>.**

#### Classe IIa

O cálculo do escore Syntax e do escore STS é adequado para pacientes com lesões de TCE ou DAC complexa. **Nível de evidência B<sup>46,266</sup>.**

### 1.b. Cirurgia de revascularização transmiocárdica a laser

- a) Uso de raios laser no músculo cardíaco.
- b) Estudos comparativos com laser de CO<sub>2</sub>.
- c) Indicações da Revascularização Transmiocárdica Cirúrgica a Laser (RMCL).
- d) Perspectivas futuras.

### 1.b.1. Novas abordagens terapêuticas - revascularização transmiocárdica a laser

#### 1.b.1.1. Introdução

A maioria dos pacientes com angina estável tem seus sintomas controlados por fármacos antianginosos, ICP e/ou por CRM. No entanto, existe um grupo seleto de pacientes com extensa aterosclerose coronária, cujos sintomas persistem a despeito da terapia medicamentosa, e com impossibilidade de revascularização percutânea ou cirúrgica. Nesse grupo, classificado como portador de angina refratária, a RMCL e a Revascularização Miocárdica Percutânea a Laser (RMPL) vêm surgindo como opção terapêutica.

A RMCL, descrita por Mirhoseini e cols.<sup>271</sup> em 1983, foi introduzida no Brasil por Galantier e cols.<sup>272</sup> em 1995, sendo realizada após toracotomia anterior lateral e sem circulação extracorpórea. A maioria dos estudos utilizou três tipos de lasers de alta energia (Holmium YAG laser, CO<sub>2</sub> laser e XeCl excimer laser) capazes de criar canais transmuralis com cerca de 1 mm de diâmetro, do epicárdio para o endocárdio do ventrículo esquerdo, distribuídos na área de miocárdio isquêmico. A RMCL pode ser associada ou não à revascularização miocárdica, com enxertos venosos ou arteriais. A princípio, o mecanismo proposto era de que esses microcanais seriam responsáveis por perfusão direta do miocárdio isquêmico. No entanto, ficou demonstrado que esses microcanais estavam ocluídos por tecido necrótico e cicatricial algumas semanas após o procedimento<sup>273,274</sup>. Outras teorias propostas para explicar o mecanismo de ação são o surgimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e/ou a denervação das fibras epicárdica simpáticas do miocárdio, embora não se possa descartar também um efeito placebo associado<sup>273,274</sup>.

#### 1.b.1.2. Estudos observacionais

Vários estudos observacionais foram realizados para avaliar a eficácia e segurança da RMCL em pacientes com angina refratária. A maioria dos estudos observacionais mostrou redução da classe angina, melhora na capacidade funcional e aumento da tolerância ao exercício. Por outro lado,

os resultados da análise da perfusão miocárdica por imagem, durante a evolução dos pacientes, são conflitantes; chama a atenção que a mortalidade cirúrgica variou de 3 a 20% e que um terço dos pacientes apresentou alguma complicação relacionada ao procedimento<sup>274,275</sup>.

### 1.b.1.3. Estudos randomizados

Sete estudos prospectivos, randomizados e abertos avaliaram a RMCL isolada comparada com o TCO da época<sup>276-281</sup>. Recentemente uma revisão sistemática do banco de dados Cochrane avaliou esses sete estudos, que incluiu 1.137 participantes, dos quais 559 randomizados para RMCL<sup>282</sup>. É de ressaltar que a revisão considerou que nenhum dos estudos preencheu todos os critérios de qualidade estabelecidos, basicamente por serem estudos abertos, com grande potencial de vieses na análise do desfecho primário alívio da angina.

Não se observou diferença significativa na sobrevida aos 12 meses de seguimento entre os dois grupos. Cerca de 44% dos pacientes randomizados para o grupo RMCL apresentaram redução de, no mínimo, duas classes de angina (*Canadian Cardiovascular Society* – CCS e *New York Heart Association* – NYHA) quando comparados a apenas 15% do grupo submetido a TMO (*Odds Ratio* – OR = 4,63; IC95% = 3,43 - 6,25). Em relação à tolerância ao exercício, embora houvesse uma melhora global aos 12 meses, não houve diferença significativa entre os dois tratamentos. Apenas dois estudos avaliaram a qualidade de vida dos pacientes; os autores observaram apenas uma discreta melhora na qualidade de vida no grupo RMCL, quando avaliada pelo *Seattle Angina Questionnaire*. A maioria dos pacientes dos dois tratamentos obtiveram uma melhora da perfusão miocárdica durante a evolução, no entanto, em seis dos sete estudos avaliados, não houve diferença na melhora da perfusão miocárdica entre os grupos RMCL e o TCO.

Não houve diferença significativa na mortalidade aos 12 meses (12,2% vs. 11,9% para os grupos RMCL e o TCO; OR = 1,12; IC95% = 0,77 - 1,63). No entanto, a mortalidade hospitalar avaliada aos 30 dias foi significativamente maior no grupo cirúrgico (6,8% vs. 0,8%; OR = 3,76; IC95% = 1,63 - 8,66). A revisão sistemática concluiu que os benefícios clínicos da RMCL não se sobrepõem aos riscos dos procedimentos, e que o procedimento esteve associado a uma maior mortalidade hospitalar. Ademais, há necessidade de estudos randomizados duplo-cegos (com cirurgias fictícias) para evitar os vieses de análise da percepção de angina no grupo clínico.

Recentemente, o NICE também fez uma análise desses estudos randomizados e ressaltou, novamente, que, embora os pacientes submetidos a RMCL tenham obtido melhores desfechos subjetivos (incluindo tolerância ao exercício, escore de angina e qualidade de vida), comparados aos pacientes submetidos ao TCO, esses resultados se contrapõem a maiores morbidade e mortalidade transoperatória; implicando assim em uma relação risco/benefício desfavorável. Concluem que a RMCL, de forma isolada, não deve ser utilizada para pacientes com angina refratária<sup>283</sup>.

### 1.b.1.4. Cirurgia de revascularização miocárdica associada à revascularização a laser

Um único estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado e duplo-cego comparou a cirurgia de CRM com a CRM associada à RMCL em pacientes com angina refratária. Nesse estudo, que incluiu 263 pacientes, não houve diferença significativa no alívio da angina e na tolerância ao esforço entre os dois métodos no curto prazo. No entanto, a mortalidade operatória foi significativamente menor no grupo RMCL + CRM (1,5% vs. 7,6%;  $p < 0,05$ ). No seguimento de 5 anos, embora os dois grupos tenham melhorado o alívio de angina em relação aos valores basais, o grupo CRM + RMCL teve um menor escore de angina ( $0,4 \pm 0,7$  vs.  $0,7 \pm 1,1$ ;  $p = 0,05$ ) e menor proporção de angina III/IV comparado com o grupo submetido à CRM isolada (0% [0/68] vs. 10% [6/60];  $p = 0,009$ ). A sobrevida aos 5 anos foi similar entre eles (76% vs. 80%;  $p = 0,90$ ). Os autores concluíram que, em pacientes selecionados, a associação de CRM + RMCL pode ser superior à CRM isolada no alívio de angina refratária<sup>284</sup>.

### 1.b.1.5. Revascularização transmiocárdica percutânea a laser

Em 1997, Kim e cols.<sup>285</sup> conseguiram demonstrar a criação dos microcanais por meio da superfície endocárdica utilizando um sistema de cateteres introduzidos pela punção da artéria femoral. A RMPL surgiu como alternativa à RMCL com a hipótese de manter os supostos benefícios observados no alívio da angina, porém com menores taxas de morbimortalidade e eliminando a necessidade de toracotomia. O mecanismo de ação seria o mesmo proposto pela RMPL (microcanais, angiogênese microvascular, denervação cardíaca e efeito placebo).

Alguns estudos observacionais também demonstraram a eficácia da RMPL em pacientes com angina refratária, reduzindo a classe de angina, aumentando a tolerância ao exercício e a qualidade de vida, sem, no entanto, observar as altas taxas de complicações de estudos com cirurgia aberta<sup>286,287</sup>.

### 1.b.1.6. Estudos randomizados com revascularização miocárdica percutânea a laser

Após os resultados animadores dos estudos observacionais, alguns estudos prospectivos e randomizados compararam a RMPL com o TCO em pacientes com angina refratária sem opções terapêuticas. Recentemente, uma meta-análise avaliou o resultado de sete dos maiores estudos randomizados com RMPL<sup>288</sup>. O número total de pacientes foi de 1.213, sendo 651 alocados no grupo RMPL. Todos os estudos utilizaram Holmium YAG laser por meio de três tipos de cateter (Eclipse System, Coaxial Cardiogenesis System e Axcis PMLR) por via percutânea; incluíram pacientes com angina refratária CCS III/IV e avaliaram a melhora na classe de angina, tolerância ao exercício e análise da qualidade de vida durante o seguimento.

Os autores observaram que pacientes submetidos a RMPL obtiveram maior redução na classe de angina (OR = 2,13; IC95% = 1,22 - 3,73), melhora na qualidade

de vida avaliando a diferença do desvios das médias (SMD); (SMD = 0,29; IC95% = 0,05 - 0,52), na percepção de doença (SMD = 0,37; IC95% = 0,14 - 0,61) e tolerância ao esforço (SMD = 0,29; IC95% = 0,05 - 0,53) quando comparados aos pacientes em TCO. Não houve impacto na mortalidade aos 12 meses de seguimento. Concluiu-se que os pacientes com angina refratária sem opções terapêuticas podem se beneficiar da RMPL para redução de sintomas anginosos e melhora na qualidade de vida, sem impactar na mortalidade. No entanto, chamaram a atenção os fatos de que nem todos estudos eram duplo-cegos e de que haveria necessidade de avaliar os eventos adversos relacionados ao procedimento, devido à heterogeneidade dos ensaios incluídos.

É interessante notar que, nos dois maiores estudos (439 pacientes) randomizados e duplo-cegos que utilizaram procedimento percutâneo fictício no grupo randomizado para TCO (no intuito de evitar o efeito placebo do procedimento), não se observou diferença estatisticamente significativa em nenhum dos desfechos clínicos avaliados<sup>289,290</sup>. Isso sugere que os benefícios anteriormente encontrados com a RMPL e a RMCL estariam relacionados mais a um efeito placebo do procedimento do que da terapia (RMPL) em si.

O NICE também realizou uma análise desses sete estudo com RMPL<sup>283</sup>. Embora também tenham observado alguma melhora nos desfechos secundários (tolerância ao esforço e sintomatologia anginosa), o NICE enfatizou que pouco poderia ser concluído tendo em vista a grande heterogeneidade dos estudos. Mais ainda, ressaltou que, embora a mortalidade transoperatória tenha sido baixa, considerou demasiadamente altas as taxas de complicações não fatais, como infarto do miocárdio (7%), perfuração ventricular (1 a 4%), tamponamento cardíaco (até 3%) e Acidente Vascular Encefálico (AVE – 2%). Assim, a RMPL parece não ser tão eficaz em reduzir a sintomatologia anginosa ou em melhorar a capacidade funcional, além de ser associada a taxas de complicações não fatais inaceitáveis

#### 1.b.1.7. Conclusão

Nos últimos 10 anos, observamos uma grande evolução na técnica de RMCL, cirúrgica ou percutânea, com resultados animadores de alguns ensaios clínicos isolados. No entanto, estudos mais qualificados, randomizados, duplo-cegos com procedimentos fictícios no grupo controle, além das recentes evidências das meta-análises

e revisões sistemáticas, não dão suporte para o uso generalizado dessa técnica.

#### 1. RMCL isolada.

Classe III, Nível de evidência A (meta-análise e revisão sistemática)

#### 2. RMCL associada a enxertos cirúrgicos.

Classe IIB, Nível de evidência B (um estudo randomizado)

#### 3. RMPL

Classe III, Nível de evidência A (meta-análise e revisão sistemática)

### 1.c. Revascularização por cateter: indicações clínicas

#### 1.c.1. Pacientes uniarteriais

Os avanços nas técnicas, equipamentos, stents e terapia adjuvante estabeleceram a Intervenção Percutânea por Cateter (IPC) como um procedimento de rotina e seguro em pacientes portadores de DAC crônica estável com anatomia coronariana adequada e favorável. O risco de mortalidade associado a esse procedimento, nessa situação clínica, é de 0,5%<sup>291-293</sup>. A eficácia da IPC em comparação com as terapias medicamentosa e CRM tem sido objeto de extensa avaliação.

O avanço tecnológico, incluindo equipamentos, dispositivos e terapia adjunta, tem estabelecido a ICP como um procedimento rotineiramente empregado em pacientes com DAC estável, desde que a anatomia seja adequada ao procedimento. O risco associado de mortalidade nesse contexto é de 0,5%<sup>291-293</sup>. A eficácia, comparada à terapia farmacológica otimizada e à CRM, tem sido objeto de avaliação extensa.

A decisão para revascularização de um paciente deve se basear na presença de estenose significativa de artéria coronária, na quantidade de isquemia relacionada e no benefício esperado para o prognóstico e/ou sintomas. Há vários fatores clínicos, anatômicos, técnicos e ambientais que devem ser considerados e discutidos pela equipe médica, visando à escolha do tratamento mais adequado para cada caso (Quadro 1). Quando tecnicamente viável, com taxa de risco aceitável e boa expectativa de vida, a revascularização do miocárdio por meio de ICP ou CRM é indicada na angina crônica refratária ao tratamento farmacológico otimizado.

### Quadro 1 – Fatores considerados na tomada de decisão da melhor estratégia de tratamento na DAC estável

Anatômicos	DAC uniarterial/multiarterial/TCE, DAC em vaso derradeiro, DAC em DA proximal, OTC, e escore Syntax
Clínicos	Idade, sexo, diabetes melitos, comorbidades, fragilidade, função ventricular, tolerância a fármacos e escores clínicos
Técnicos	Revascularização completa/incompleta, pós-CRM, pós-ICP, tortuosidade e/ou calcificação extensas
Ambientais	Volume/qualidade do centro/operador, preferência do paciente, custos locais, disponibilidade e lista de espera

DAC: doença aterosclerótica coronária; TCE: tronco da coronária esquerda; DA: descendente anterior; OTC: oclusão total coronária; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea.

Estudos observacionais do registro CASS e meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados de CRM vs. Terapia Médica Otimizada (TMO), totalizando 2.649 pacientes, sugeriu vantagem de sobrevivência de pacientes com doença de três vasos (ou doença em TCE) submetidos à cirurgia, mas não houve diferença em pacientes comuns ou com dois vasos, com exceção daqueles com envolvimento da artéria DA proximal mais um outro grande vaso.

Ao todo, sete grandes ensaios clínicos (com número expressivo de sujeitos:  $n > 200$ ) randomizados de revascularização do miocárdio vs. TMO na DAC crônica estável foram publicados nos últimos 10 anos. Normalmente, as populações desses estudos foram selecionadas após angiografia e demonstraram pelo menos uma estenose significativa em artéria coronária epicárdica principal em pacientes com angina, com ou sem isquemia do miocárdio documentada, em geral com boa função ventricular e com anatomia angiográfica favorável, sem comorbidades, sem DAC em TCE ou multiarterial, e sem CRM prévia. Os resultados desses estudos comparativos têm demonstrado maior alívio dos sintomas e menor frequência de revascularização urgente naqueles submetidos à revascularização, porém não houve vantagem dessa estratégia sobre TMO na redução de mortalidade em pacientes portadores de DAC estável, reconhecendo a possibilidade de cruzamento de TMO para intervenção durante o seguimento. Embora as técnicas intervencionistas e cirúrgicas tenham sido aperfeiçoadas nas últimas duas décadas, a terapia médica também prosperou ao longo do mesmo período. Como consequência, a TMO pode melhorar substancialmente os resultados em longo prazo de pacientes tratados de forma conservadora e também daqueles submetidos à ICP/CRM, reduzindo o impacto da própria revascularização sobre a sobrevivência.

Na DAC estável de baixo risco, depois de documentação de isquemia e seleção clínica/angiográfica cuidadosas, a estratégia inicial de TMO é segura e deve ser a abordagem padrão. Cardiologistas, intervencionistas e cirurgiões precisam respeitar período adequado de TMO antes da tomada de decisão sobre revascularização, especialmente em casos de comorbidades

de alto risco, anatomias desfavoráveis, pacientes levemente sintomáticos ou sem isquemia extensa.

Quando a TMO inicial falha e os pacientes permanecem sintomáticos, ou quando a área de isquemia é importante, as opções precisam ser discutidas, e as vantagens/limitações de cada estratégia e conselhos da equipe médica devem ser apresentados ao paciente.

As implicações de revascularização são bem conhecidas: infarto do miocárdio periprocedimento, trombose ou reestenose intra-stent (reduzidas diante dos SF de segunda geração) após ICP, além de infarto do miocárdio perioperatório, AVC, disfunção cognitiva, infecção de ferida operatória, hospitalização prolongada e reabilitação após CRM. As vantagens potenciais de uma estratégia inicial de revascularização (ICP ou CRM) incluem um maior alívio dos sintomas sem aumento de mortalidade, menos drogas, menos visitas ao hospital e menos revascularização no primeiro ano, com melhor qualidade de vida. A vantagem de revascularização sobre TMO, no alívio dos sintomas, é, no entanto, enfraquecida ao longo do tempo. TMO é mais segura em curto prazo e tão segura quanto a revascularização até 5 anos em pacientes de baixo risco. No entanto, a TMO requer doses/número maiores de medicamentos, que podem ter um impacto direto sobre a adesão ao tratamento, efeitos colaterais, interações medicamentosas, qualidade de vida e custos em longo prazo.

Os resultados de ensaios clínicos e revisões sistemáticas de ICP vs. TMO podem ser sintetizados como segue:

- ICP reduz a incidência de angina<sup>265,294-296</sup>;
- ICP não demonstrou melhorar sobrevivência de pacientes estáveis<sup>297-299</sup>;
- ICP aumenta o risco de infarto do miocárdio em curto prazo<sup>294,298,300,301</sup>;
- ICP não diminui o risco de infarto do miocárdio em longo prazo<sup>294,297-299,301</sup>.

Diante dos conhecimentos atuais, revascularização na DAC estável em pacientes uniarteriais está indicada quando objetivam-se melhora do prognóstico e/ou sintomas em determinados contextos, os quais podem ser contemplados no quadro 2.

**Quadro 2 – Contextos de indicação para intervenção coronária percutânea/cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com DAC estável uniarterial<sup>85</sup>**

Indicação (em pacientes assintomáticos, a decisão é guiada pela extensão de isquemia em testes de estresse)	Melhorar prognóstico		Melhorar sintomas	
	Classe	Evidência	Classe	Evidência
Estenose > 50%* em TCE	I	A	I	A
Estenose > 50%* em DA proximal	I	A	I	A
Estenose > 50%* em vaso derradeiro	I	C	I	A
Área isquêmica no VE > 10%**	I	B	I	B
Estenose > 50% e angina limitante a despeito de TMO	NA	NA	I	A
Estenose > 50% relacionada com isquemia/viabilidade > 10%** e sinais de ICC	IIb	B <sup>302,303</sup>	IIa	B

\* Isquemia documentada ou reserva de fluxo fracionada < 0,80 nas estenoses angiográficas entre 50 e 90%; \*\*avaliação por teste não invasivo (SPECT, ressonância magnética, ecocardiograma de estresse). DAC: doença aterosclerótica coronária; TCE: tronco da coronária esquerda; DA: artéria descendente anterior; VE: ventrículo esquerdo; TMO: terapia médica otimizada; NA: não avaliado; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

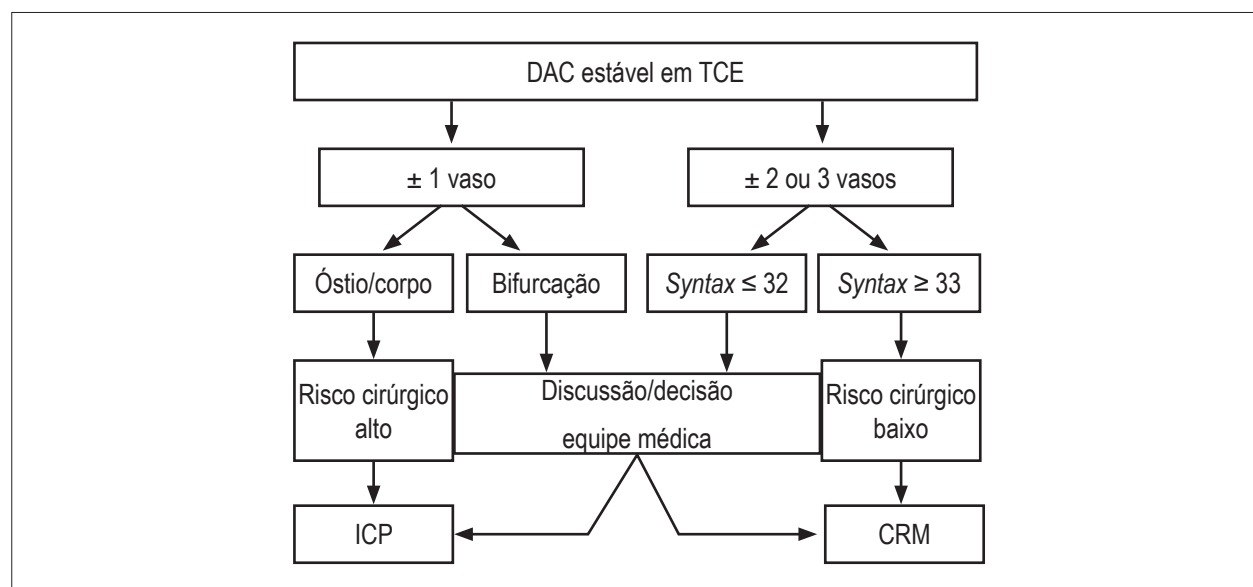
# Diretrizes

Anatomicamente, a presença de DAC em TCE ou na artéria DA proximal é importante na tomada de decisão quanto à estratégia de revascularização, conforme pode se observar nas figuras 1 e 2. Um estudo de coorte<sup>304</sup> e uma meta-análise<sup>305</sup> da década de 1990 sugeriram que CRM confere uma vantagem de sobrevivência sobre TMO para pacientes com doença em segmento proximal da DA. Estudos de coorte, estudos clínicos randomizados<sup>306-312</sup> e meta-análises<sup>305,313</sup> mostraram que ICP e CRM resultam em taxas de sobrevivência semelhantes nesses pacientes.

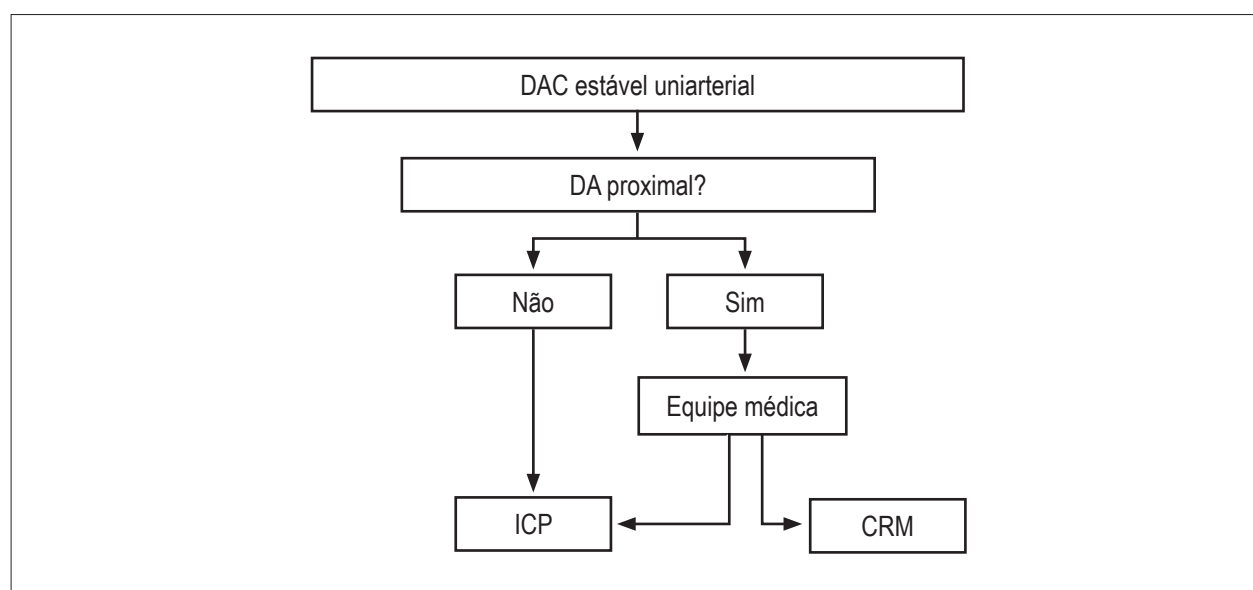
As recomendações atuais para revascularização por meio de ICP na DAC estável uniarterial podem ser resumidas como prossegue:

- **Para melhora da sobrevivência:**

- a) **Classe I:** ICP é benéfica em sobreviventes de morte súbita cardíaca com suspeita de taquicardia ventricular isquêmica presumidamente causada por estenose significativa ( $\geq 70\%$ ) em artéria coronária principal (**Nível de evidência C**).



**Figura 1** – ICP ou CRM em DAC envolvendo TCE (lesão > 50% com evidência de isquemia em teste funcional; lesão > 70%; ou reserva de fluxo fracionada < 0,80). DAC: doença aterosclerótica coronária; TCE: tronco da coronária esquerda; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio.



**Figura 2** – ICP ou CRM em DAC coronária uniarterial não envolvendo TCE (lesão > 50% com evidência de isquemia em teste funcional; lesão > 90%; ou reserva de fluxo fracionada < 0,80).

DAC: doença aterosclerótica coronária; DA: artéria descendente anterior; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

- b) **Classe IIb:** a utilidade da ICP é incerta em pacientes com DAC em um vaso (DA proximal) (**Nível de evidência B**<sup>294,304,314,315</sup>).
- c) **Classe III:** ICP não deve ser realizada com a intenção de melhorar a sobrevida de paciente com DAC estável e estenose coronariana que não é anatômica ou funcionalmente significativa (por exemplo: lesão < 70% em artéria coronária principal; RFF > 0,80; e isquemia ausente ou leve em teste não invasivo), em DAC apenas na artéria Cx ou artéria coronária direita, ou apenas em uma pequena área de miocárdio viável (**Nível de evidência B**<sup>304,305,316-319</sup>).
- **Para melhora dos sintomas:**

a) **Classe I:** ICP é benéfica em pacientes com estenose significativas ( $\geq 70\%$ ) em artéria coronária passível de revascularização e angina inaceitável, apesar de TMO (**Nível de evidência A**<sup>294-296,320,321</sup>).

b) **Classe IIa:**

    - ICP é razoável em pacientes com estenose significativa ( $\geq 70\%$ ) em artéria coronária passível de revascularização e angina inaceitável, para os quais TMO não pode ser implementado por causa de contraindicações/efeitos adversos de medicamentos, ou preferências do paciente (**Nível de evidência C**).
    - ICP é razoável em pacientes com CRM prévia, estenose significativa ( $\geq 70\%$ ) de artéria coronária associada à isquemia e angina inaceitável, apesar de TMO (**Nível de evidência C**).

c) **Classe III:** ICP não deve ser realizada em pacientes que não cumprem critérios anatômicos (lesão  $\geq 50\%$  em TCE ou  $\geq 70\%$  em artéria coronária principal) ou fisiológicos (por exemplo, RFF < 0,80) para revascularização (**Nível de evidência C**).

## 1.c.2. Pacientes biarteriais

### 1.c.2.1. Avaliação intracoronária de gravidade da estenose (reserva de fluxo fracionada, ultrassom intravascular e tomografia de coerência óptica)

Quando a avaliação não invasiva de isquemia por imagem for contraindicada, inconclusiva ou não disponível, a avaliação da RFF durante infusão de adenosina é particularmente útil para identificar estenoses hemodinamicamente ou funcionalmente significativas e, portanto, indutoras de isquemia que justifique a indicação de revascularização<sup>291-293</sup>.

Estudos com stent convencional demonstraram que o tratamento médico proporciona melhores resultados em comparação à revascularização imediata em pacientes com RFF > 0,80<sup>322-324</sup>. Por conseguinte, um paciente com estenose e RFF > 0,80 (duas medições ou durante a infusão de adenosina) não deve ser revascularizado. O recente estudo *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME-2) confirmou que os pacientes com DAC estável e estenoses com RFF  $\leq 0,80$ , tiveram benefício com a revascularização por ICP em comparação à TMO (benefício este impulsionado apenas pela redução da

necessidade de revascularização urgente). Por outro lado, os pacientes sem isquemia tiveram excelentes resultados quando tratados com TMO sem revascularização<sup>325</sup>. A RFF já tem seu papel como guia para ICP de uma forma clinicamente eficaz.

Embora a RFF, em geral, não seja útil em lesões angiograficamente maiores que 90% (praticamente todas essas lesões sempre terão um RFF  $\leq 0,80$ ), ela pode ajudar na decisão sobre quando revascularizar em algumas condições clínicas incertas, como em portadores de doença multiarterial, cuja apresentação ocorre de uma forma muito heterogênea. Nesses pacientes, a medição da RFF pode alterar a estratégia de revascularização (ICP vs. CRM), além da extensão desta, de acordo com a avaliação funcional das estenoses em locais críticos das coronárias.

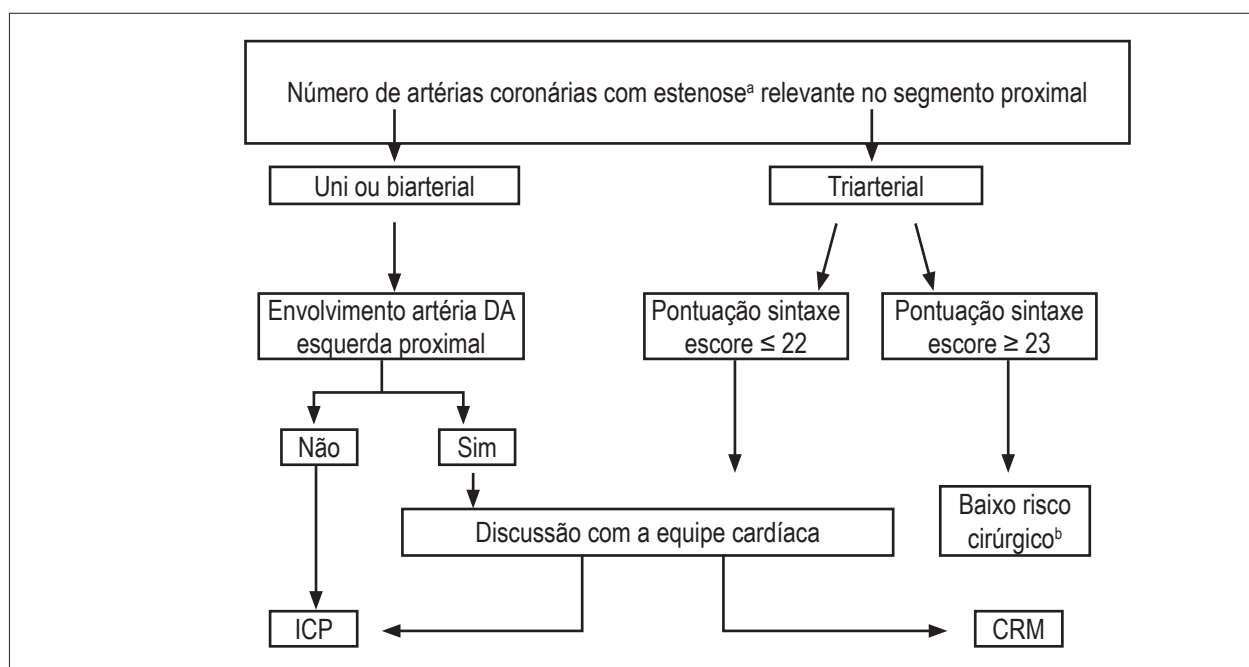
O uso do USIV tem sido amplamente investigado em DAC estável em muitos subtipos de diferentes lesões. Ao contrário da RFF, o USIV é uma ferramenta de diagnóstico por imagem e não fornece uma avaliação funcional da gravidade da estenose. Os limites de cortes previamente aceitos, de 3,5 ou 4,0 mm<sup>2</sup>, para as estenoses nas principais artérias epicárdicas, e de 6,0 mm<sup>2</sup>, para as estenoses do TCE<sup>326</sup>, demonstraram ser pobremente correlacionados e não confiáveis com RFF, com melhores resultados quando as medidas absolutas do USIV são corrigidas para o tamanho do vaso de referência. Por outro lado, uma vez que a indicação do tratamento é estabelecido e sendo necessárias mais informações, o USIV é muito superior a RFF, porque fornece uma caracterização anatômica da lesão em termos de tamanho do vaso e da composição da placa, e pode controlar a expansão e a posição de braço do stent.

Recentemente, a Tomografia de Coerência Óptica (TCO) tem sido desenvolvida como uma nova ferramenta de imagem intracoronária, com resolução superior (de 10 mm) e capaz de oferecer uma avaliação detalhada dos componentes da superfície, incluindo as medições da espessura da capa fibrosa lipídica da placa<sup>327</sup>. A utilidade do TCO em pacientes com DAC estável com prováveis placas vulneráveis ainda não foi bem estabelecida e, certamente, o tratamento de lesões graves não funcionais com base apenas na presença de elementos de instabilidade não é recomendada. Por outro lado, sua facilitada técnica de aquisição de imagens permite a otimização da expansão e da aposição do stent, além da avaliação de sua endotelização a longo prazo<sup>327</sup>.

### 1.c.2.2. Revascularização vs. terapia medicamentosa

O objetivo de revascularização em pacientes estáveis é melhorar a sobrevida e aliviar os sintomas. A decisão de revascularizar um paciente deve se basear na presença de estenose obstrutiva significativa da artéria coronariana, na quantidade de isquemia relacionada e no benefício esperado para o prognóstico e/ou sintomas (Figura 3). Há muitos fatores clínicos, anatômicos, técnicos e ambientais que devem ser considerados e discutidos antes do benefício de revascularização ser antecipado (Quadro 3, Figura 3)<sup>86,328-331</sup>. Um grande número de possíveis combinações e a heterogeneidade fazem com que recomendações absolutas não sejam possíveis para

## Diretrizes



**Figura 3** – ICP ou CRM na doença aterosclerótica coronariana estável sem envolvimento do tronco da coronária esquerda. <sup>a</sup> ≥ 50% de estenose e comprovação de isquemia, lesão > 90% por dois médicos ou reserva de fluxo fracionada de 0,80; <sup>b</sup> CRM é a opção preferida na maioria dos pacientes, a menos que eles apresentem comorbidades ou particularidades que mereçam a discussão com o Heart Team da equipe cardiológica. Conforme prática local (limitações de tempo e carga de trabalho, por exemplo), a transferência direta para a CRM pode ser permitida para pacientes de baixo risco, quando a discussão formal em uma equipe multidisciplinar não for necessária. Adaptado de: Orientações da ESC/EACTS sobre Revascularização Miocárdica de 2010. DA: descendente anterior; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

### Quadro 3 – Indicação de revascularização miocárdica em pacientes com DAC estável em terapia médica otimizada

Indicação <sup>a</sup>	Para melhorar prognóstico		Para melhorar sintomas persistente em TMO	
	Classe <sup>b</sup>	Nível <sup>c</sup>	Classe <sup>b</sup>	Nível <sup>c</sup>
A avaliação da Equipe Cardíaca para decisão sobre revascularização é recomendada em pacientes com lesão de tronco desprotegido, bi ou triarterial, diabetes ou outras comorbidades	I	C	I	C
Tronco da coronária esquerda > 50% de diâmetro de estenose <sup>d</sup>	I	A	I	A
Qualquer lesão > 50% de diâmetro de estenose em proximal <sup>d</sup>	I	A	I	A
Doença bi ou triarterial com comprometimento da função de VE/ICC	I	B	IIa	B
Lesão uniarterial remanescente (> 50% de diâmetro de estenose <sup>e</sup> )	I	C	I	A
Grande área de isquemia comprovada (> 10% VE <sup>e</sup> )	I	B	I	B
Qualquer estenose significativa com sintomas limitantes ou sintomas não responsivo/intolerantes a OMT	NA	NA	I	A
Presença de dispnéia/insuficiência cardíaca com > 10% de isquemia/viabilidade <sup>e</sup> causado por uma estenose > 50%	IIb	B <sup>429,430 f</sup>	IIa	B
Ausência de sintomas limitantes com OMT em lesões outras que do tronco da coronária esquerda ou AIAE proximal ou lesão remanescente isolada ou lesão responsável por área de isquemia < 10% do miocárdio ou com RFF ≥ 0,80	III	A	III	C

Adaptado de: ESC /EACTS 2010 Orientações<sup>172</sup>. TMO: tratamento médico otimizado; VE: ventrículo esquerdo; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AIAE: artéria interventricular anterior esquerda; RFF: reserva de fluxo fracionada.

<sup>a</sup> em pacientes assintomáticos, a decisão é guiada pelo grau de isquemia em testes de estresse; <sup>b</sup> classe de recomendação; <sup>c</sup> nível de evidência; <sup>d</sup> com isquemia documentada ou RFF < 0,80 para estenoses com diâmetro angiográfico entre 50 e 90%; <sup>e</sup> avaliada pelo teste não invasivo (SPECT, ressonância magnética e ecocardiograma de estresse) referências de suporte para os níveis de evidência.

o manejo de cada situação clínica. Assim, para um dado paciente em um dado hospital, o julgamento clínico na tomada de decisão deve ser consensual e não individual, de preferência após discussão com o *Heart Team* da equipe cardiológica (nos casos mais difíceis), levando em conta também a preferência do paciente. Entretanto, essa decisão tem que ser individualizada, uma vez que, em muitos pacientes, a abordagem preferida muitas vezes é bastante clara. Quando tecnicamente viável, com um nível aceitável de risco e uma boa expectativa de vida, a revascularização é indicada em pacientes com angina refratária à TMO e DAC crônica estável.

Embora os tratamentos intervencionistas contemporâneos tenham reduzido o risco de reestenose, em comparação com as técnicas anteriores (até 40%), meta-análises não demonstraram que a introdução do stent convencional conferiu vantagem, em relação à sobrevida sobre o angioplastia com balão<sup>291,293,322</sup>, assim como o uso de stents recobertos também não conferiu nenhuma vantagem sobre os stents convencionais, em relação à sobrevida<sup>323</sup>.

#### 1.c.2.3. Revascularização em população de baixo-risco

Pacientes biarteriais: os estudos clássicos, que compararam a revascularização miocárdica com o tratamento medicamentoso da época, demonstraram um ganho na sobrevida em pacientes biarteriais com envolvimento da artéria DA, principalmente aqueles com disfunção ventricular esquerda e comprometimento proximal da DA<sup>58,298,301,332-334</sup>. Estudos que confrontaram os resultados da CRM com os da ICP com stents de primeira geração em multiarteriais demonstram que as duas modalidades de intervenção exibem resultados semelhantes em relação à sobrevida tardia e às taxas de infarto do miocárdio, tendo a diferença, basicamente, se relacionado a um maior número de revascularização subsequente nos pacientes submetidos a ICP<sup>294,304,316,335-337</sup>.

#### 1.c.2.4. Intervenção coronária percutânea vs. tratamento clínico

Até o momento, nenhum estudo foi capaz de demonstrar que a ICP em pacientes com DAC estável melhora as taxas de sobrevida<sup>58,301,332,333,265,294,316,335-339</sup>. Os três estudos mais recentes comparando a revascularização com TMO são os maiores e os mais informativos atualmente, com tratamento médico contemporâneo e otimizado. Eles também não demonstraram nenhuma vantagem em sobrevida com a ICP. O estudo COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), que avaliou 2.287 pacientes, comparou ICP + TMO vs. TMO isolado em pacientes com DAC estável ou isquemia e lesões coronárias adequadas para ICP<sup>294</sup>. A população-alvo do estudo foi de pacientes com angina pectoris crônica classe I-III do CCS pós-infarto do miocárdio estável e pacientes assintomáticos com evidência objetiva de isquemia miocárdica. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de DAC por angiografia com pelo menos um vaso com indicação classe I ou II da AHA/ACC para ICP. Destes, 30% eram uniarterial e 39% biarteriais. Pacientes com estenose > 80% em um ou mais vasos, subtendendo uma grande área do miocárdio sob risco, puderam

participar mesmo na ausência de isquemia documentada. O desfecho primário de morte geral ou infarto do miocárdio não fatal não diferiu entre os dois grupos durante um seguimento médio de 4,6 anos<sup>294</sup>. No entanto, nos pacientes tratados de forma invasiva, o tempo livre de angina foi significativamente melhor em 3 anos de acompanhamento. Em um subestudo, entretanto, pacientes com > 10% de isquemia na cintilografia miocárdica de perfusão com estresse tiveram uma maior taxa de morte ou IAM. Além disso, o grupo ICP + TMO apresentou redução de isquemia significativa (33 vs. 19%;  $p = 0,0004$ ) e aqueles com redução de isquemia tiveram um risco menor não ajustado para morte ou infarto do miocárdio, principalmente se a isquemia basal fosse moderada a severa<sup>316</sup>.

O estudo BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*), com  $n = 2.368$ , avaliou se ICP ou CRM (escolha deixada ao critério do cardiologista), combinadas com a TMO, seria melhor que TMO sozinha em pacientes com DAC crônica estável e diabetes melito tipo 2<sup>335</sup>. O alvo da população do estudo foram os pacientes com diagnóstico de diabetes tipo 2 e DAC documentada angiograficamente, cuja revascularização não era necessária para o controle imediato de angina grave ou instável. Pacientes com estenose > 70% apresentando sintomas de angina foram elegíveis para randomização, mesmo sem isquemia documentada. Em contraste, cerca de 30% dos pacientes eram assintomáticos com um teste de esforço positivo. A carga aterosclerótica biarterial foi de 69% e apenas 13,2% com comprometimento proximal da descendente anterior. O desfecho primário de mortalidade geral em 5 anos de seguimento não diferiu entre as duas estratégias de tratamento e nem as taxas de infarto do miocárdio ou de AVC. Os pacientes com doença mais grave foram selecionados para CRM em vez de ICP, e formaram um grupo de maior risco, o que levou a um maior benefício de revascularização precoce (redução de infarto do miocárdio em comparação com a TMO)<sup>336</sup>.

No estudo FAME-2 (*Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation*), 888 pacientes com DAC estável e estenose funcionalmente significativa ( $RFF \leq 0,80$ ) foram aleatoriamente designados para ICP guiada pelo RFF mais TMO ou TMO sozinha, sendo 34,9% de biarteriais com pelo menos uma lesão significativa em descendente anterior proximal ou média<sup>324,325</sup>. A população-alvo do estudo foram pacientes que tiveram pelo menos uma estenose funcionalmente significativa e, em média, grandes áreas de isquemia miocárdica (valor médio de RFF de 0,68), enquanto os pacientes de baixo risco, com RFF não isquêmico, não foram randomizados, mas acompanhados separadamente como um registro. O estudo foi interrompido prematuramente pelo Conselho de Monitoramento de Segurança devido a uma redução muito significativa na taxa de readmissão hospitalar e de revascularização urgente no grupo de  $RFF \leq 0,80$ -ICP em comparação ao grupo  $RFF \leq 0,80$ -TMO. Não houve diferença nas taxas de morte ou infarto entre as duas estratégias. Em pacientes sem isquemia (registro), a evolução e os desfechos foram favoráveis para o grupo tratado apenas com TMO<sup>325</sup>.

Em resumo, ao todo sete grandes ensaios clínicos randomizados de revascularização vs. a terapia médica na DAC crônica estável foram publicados nos últimos 10 anos<sup>265,294,325,335,337-339</sup>. Sumariamente, para pacientes com DAC estável, de baixo risco, depois de documentação de isquemia e uma seleção clínica e angiográfica cuidadosa, a estratégia de TMO inicial é segura e deve ser a abordagem padrão. Enquanto o período da TMO não for adequadamente conduzido, os cardiologistas e os cirurgiões devem ser mais conservadores na tomada de decisão sobre a revascularização, especialmente no caso de comorbidades de alto risco, anatomias difíceis, pacientes levemente sintomáticos ou sem extensa isquemia induzida. Estudos têm mostrado que, apesar de passagens frequentes para revascularização, a maioria dos pacientes permanecem apenas em TMO durante a realização dos mesmos.

Entretanto, quando a TMO inicial falhar e os pacientes permanecerem sintomáticos, ou quando o risco de isquemia parecer importante, as várias opções precisam ser discutidas (reforço da TMO ou revascularização). As vantagens, as limitações e as opiniões do cirurgião, do clínico e do intervencionista devem ser totalmente apresentadas na discussão com o paciente.

Os primeiros perigos da revascularização são bem conhecidos: infarto do miocárdio periprocedural, trombose ou reestenose tardia (muito reduzido agora, com os stents de segunda geração) após ICP; infarto do miocárdio perioperatório, AVC, disfunção cognitiva, infecção da ferida operatória, prolongada hospitalização e reabilitação após a revascularização do miocárdio. As vantagens potenciais de uma estratégia de revascularização inicial (ICP ou CRM) incluem um maior alívio dos sintomas e nenhum excesso de mortalidade significativa, menos drogas, menos visitas hospitalares e menor chance de uma nova revascularização no primeiro ano, consequentemente com melhor qualidade de vida.

A vantagem de revascularização sobre a TMO em relação ao alívio dos sintomas é, no entanto, atenuada ao longo do tempo. A TMO é mais segura no curto prazo e tão segura quanto a revascularização para a mortalidade até 5 anos em pacientes que preenchem os critérios de inclusão de baixo risco desses estudos. No entanto, a TMO requer doses e números de medicamentos maiores, o que pode ter um impacto direto sobre a adesão ao tratamento, os efeitos colaterais, as interações medicamentosas, de qualidade de vida e os custos de longo prazo para os pacientes e o sistema de saúde.

Os resultados desses estudos que compararam a revascularização do miocárdio com a TMO confirmam que, exceto para melhor alívio dos sintomas e menor frequência de revascularização de urgência, não há nenhuma vantagem da revascularização sobre a TMO isolada para reduzir a mortalidade em pacientes selecionados angiograficamente com DAC crônica estável com características de baixo risco (por exemplo, biarteriais e função ventricular preservada), reconhecendo-se a possibilidade de cruzamento da terapia medicamentosa para intervenção durante o acompanhamento.

Por último, vale ressaltar que embora as técnicas intervencionistas e cirúrgicas tenham melhorado nas duas décadas passadas, a terapia medicamentosa

também melhorou muito em relação ao mesmo período. Como resultado, a TMO pode melhorar substancialmente os resultados a longo prazo dos doentes tratados de forma conservadora, além dos pacientes submetidos à revascularização, reduzindo o impacto da progressão da doença sobre a sobrevida e os eventos futuros, mesmo nos revascularizados. Portanto, o tratamento da DAC crônica estável é um *continuum*, sendo a TMO a base do tratamento e a revascularização miocárdica a coadjuvante e complementar, em algum momento da evolução da doença.

#### 1.c.2.5. Intervenção coronária percutânea vs. revascularização direta

Durante as duas últimas décadas, cerca de 20 estudos clínicos sobre ICP vs. CRM vêm consistentemente relatando nenhuma diferença na sobrevida global entre as duas técnicas intervencionistas, resultados estes possivelmente relacionados com o baixo risco das populações estudadas<sup>304,314,340-342</sup>. Em contraste, vários registros de propensão-pareados têm consistentemente demonstrado um benefício de sobrevida com a revascularização cirúrgica, em relação à intervenção por cateter, acompanhada de uma acentuada redução na necessidade de intervenção repetida, embora tais resultados ainda ser suscetíveis a fatores de confusão<sup>265,343,344</sup>.

As indicações relativas para ICP e RCM, em pacientes com DAC crônica estável, foram claramente definidas pelas recentes recomendações<sup>86,328-331</sup>. Houve um reconhecimento crescente do valor do *Heart Team* da equipe cardíaca em definir consensualmente sobre se, quando e como revascularizar os pacientes. A figura 3 e o quadro 3 mostram os algoritmos sugeridos para simplificar o processo de tomada de decisão. As diretrizes enfatizam a importância da TMO em todos os pacientes e para ambos os procedimentos.

Em relação ao diabetes, mesmo em biarteriais, o estudo FREEDOM (*Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease*), demonstrou recentemente uma redução significativa no desfecho isquêmico primário em 5 anos em 1.900 pacientes tratados com CRM vs. ICP (16% biarterial)<sup>267</sup>, confirmando os estudos anteriores, que sugeriam um significativo benefício sobre mortalidade com a CRM vs. ICP em pacientes diabéticos com doença de múltiplos vasos, quando as duas opções de revascularização são tecnicamente viáveis<sup>345</sup>, ainda que ao preço de um risco aumentado de acidente vascular cerebral não fatal. Lembrando que, naquele estudo, todos os pacientes submetidos à ICP receberam stents recobertos e inibidores de glicoproteínas durante o procedimento, além de regime antiplaquetário duplo por, pelo menos, 1 ano e controle otimizado dos fatores de risco em ambos os grupos.

Por último, os resultados de grandes registros pareados por escore de propensão, comparando resultado de ICP vs. RCM, são consistentes a favor da RCM<sup>346-348</sup>. De fato, em recente estudo publicado com 7.235 pacientes, pareados por numerosas características basais, as taxas de sobrevida global em 8 anos foram de 78,0% para CRM e de 71,2% para o ICP [Razão de Risco (RR) = 0,68; IC95% = 0,64 - 0,74;  $p < 0,001$ ]. Para grupos anatômicos, o risco relativo variou

de 0,53 ( $p < 0,001$ ), para pacientes com doença de três vasos que envolviam a artéria DA esquerda proximal, a 0,78 ( $p = 0,05$ ) para pacientes com doença de dois vasos, mas sem doença da artéria descendente anterior. Um menor risco de morte após CRM foi observado em todos os subgrupos estratificados por diferentes fatores de risco basal<sup>348</sup>.

Mais recentemente, Weintraub e cols.<sup>349</sup> relataram a sobrevivência em 86.244 pacientes submetidos à CRM (19,7% biarteriais) e 103.549 à ICP (68,9% biarteriais) pareados por escore de propensão com DAC bi (53%) ou triarterial. Em 4 anos de acompanhamento, houve aumento da mortalidade com a ICP, em comparação com CRM. Apesar do ajuste estatístico, esse enorme registro não pôde eliminar variáveis de confusão, além do fato de que provavelmente os pacientes mais doentes devem ter sido encaminhados à ICP<sup>349</sup>.

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de individualização na decisão de cada caso, com avaliação de risco com escores disponíveis tanto para intervenção percutânea como cirúrgica (Syntax e EuroSCORE) e benefícios para cada caso, com avaliação de custo-benefício e preferência do paciente, para se evitar o uso indiscriminado e indevido de intervenções percutâneas. Para tal, além de bom senso, responsabilidade e ética, critérios de adequação de indicação de revascularização existem e foram recentemente revisados para nos orientar nessa tarefa e no manejo de pacientes com DAC crônica estável. Vale lembrar que uma questão não contemplada nas diretrizes atuais e que merece uma reflexão, no contexto da DAC crônica ser também levada em conta na decisão de intervir ou não, é a questão do efeito do tratamento intervencionista – nesse caso, da ICP, sobre a qualidade de vida dos pacientes<sup>295,350</sup>.

Alguns comentários sobre a trombose tardia dos novos stents não poderiam deixar de serem feitos. O risco de trombose é dramaticamente aumentado em pacientes que interrompem prematuramente a dupla inibição plaquetária,

e trombose de stent está associada com uma taxa de mortalidade de 20% a 45%<sup>351</sup>. Portanto, a capacidade de o paciente tolerar e respeitar o período de pelo menos 30 dias de tratamento com dupla inibição plaquetária, para os stents convencionais, e de 12 meses, para os stents recobertos, deve ser um fator importante na decisão de optar por ICP para tratar pacientes com DAC estável.

Em conclusão, as ICP são uma alternativa à CRM em pacientes biarteriais quando houver indicação apropriada de revascularização, conforme o quadro 4. A avaliação do paciente de forma global, considerando comorbidades, risco cirúrgico, isquemia e anatomia coronariana, é fundamental para melhor decisão quanto ao método mais adequado para revascularização individualizada de cada paciente.

#### 1.c.2.6. Adequada utilização de revascularização

Crítérios de adequação são baseados em consenso entre os especialistas sobre quando um procedimento é apropriado, incerto ou inapropriado<sup>352,353</sup>. A revascularização coronariana é considerada apropriada quando os benefícios esperados, em termos de sobrevivência ou de *status* geral (sintomas, *status* funcional e/ou qualidade de vida), ultrapassarem as consequências negativas esperadas do procedimento<sup>329</sup>. Do mesmo modo, a revascularização é considerada inapropriada quando o procedimento muito provavelmente não acarretará algum benefício para a sobrevida e/ou a evolução clínica do paciente<sup>299,329</sup>.

Isto é, contudo, uma importante e complexa área de preocupação, uma vez que o custo da imagem e da revascularização vem sob crescente, mas apropriado, escrutínio. Além disso, o número exagerado e inapropriado de indicações de ICP nos últimos anos, não levando a nenhum benefício ao paciente e podendo causar muitas vezes até complicações, urge por diretrizes mais rígidas com

#### Quadro 4 – Atualização dos critérios de adequação para revascularização coronariana: novas indicações ou revisadas

Método de revascularização: DAC multiarterial, angina $\geq$ classe III CCS e/ou evidência de achados de risco intermediário a alto de isquemia em testes não invasivos		
	Escore de adequação ICP	CABG (1-9)
1. Uni ou biarterial sem envolvimento proximal da artéria DA e/ou sem teste não invasivo	I (3)	I (3)
Biarterial com estenose proximal de artéria DA	A (7)	A (8)
2. Triarterial com baixa carga aterosclerótica (por exemplo: três estenoses focais, baixa pontuação no syntax escore)	A (7)	A (9)
3. Triarterial com syntax escore de intermediário a elevado risco (por exemplo: múltiplas lesões difusas, presença de OCT ou alta pontuação no escore)	U (4)	A (9)
4. Lesão de tronco da coronária esquerda isolada	U (6)	A (9)
5. Lesão de tronco e adicional doença de baixo risco (por exemplo: envolvimento uni ou biarterial adicional, baixo Syntax escore)	U (5)	A (9)
6. Lesão de tronco e adicional doença de intermediário a alto risco (por exemplo: envolvimento de três vasos, presença de OCT ou alta pontuação de escore de syntax)	I (3)	A (9)

Fonte: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASCN/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update.

DAC: doença aterosclerótica coronária; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: Cirurgia de Revascularização Miocárdica; DA: descendente anterior; I: inadequado; A: adequado; OCT: oclusão crônica total; U: incerto.

# Diretrizes

critérios adequados de indicação de intervenção no contexto de DAC crônica estável.

Recentemente, Chan e cols.<sup>352</sup>, aplicando esses critérios a pacientes submetidos a ICP no contexto de angina estável nos Estados Unidos, encontraram que apenas metade dos casos seria considerada apropriada, 38% seriam incertos e 12% seriam inapropriados. Por outro lado, Ko e cols.<sup>353</sup>, em Ontário, observando pacientes com DAC estável, encontraram que 68% de todos os revascularizados tinham uma indicação apropriada, 18% incerta e 14% inapropriada. Dentre os casos de indicação incerta ou inapropriada, 86 e 82% receberam ICP, respectivamente<sup>353</sup>.

Portanto, as ICP são uma alternativa à CRM em pacientes biarteriais quando houver indicação apropriada de revascularização, conforme quadro 4. A avaliação do paciente, de forma global, considerando comorbidades, risco cirúrgico, isquemia e anatomia coronariana, é fundamental para melhor decisão quanto ao método mais adequado para revascularização individualizada de cada paciente.

Em conclusão, vale lembrar que, mesmo na era dos stents contemporâneos, o papel da ICP é beneficiar a redução da incidência de angina, mas não reduzir o risco de infarto do miocárdio ao longo prazo, podendo inclusive aumentá-lo em curto prazo, e não tem sido demonstrada melhora na sobrevida em relação ao tratamento medicamentoso otimizado em pacientes com angina estável. As indicações estão resumidas a seguir.

## Indicação de ICP em biarteriais para melhorar sobrevida:

### Grau de recomendação Ib, Nível de evidência B

1. Benefício incerto em biarteriais com envolvimento ou não da artéria descendente anterior, sintomáticos ou não, com função ventricular normal e não diabéticos.
2. Sem lesão significativa na DA, quando associada a uma grande área de miocárdio em risco ou moderada área de miocárdio em risco.

### Grau de recomendação I, Nível de evidência C

1. CRM ou ICP para melhorar sobrevida são benéficas para sobreviventes de morte súbita, cuja causa seja a princípio decorrente de taquicardia ventricular mediada por isquemia, causada por lesão significativa (> 70%) em pelo menos uma artéria principal coronariana.
2. Em lesões anatômica e funcionalmente não significantes (lesão < 70% ou RFF > 80) sem ou com discreta isquemia (teste não invasivo), envolvendo a artéria Cx e a coronária direita e/ou com pequena área viável.

## Indicação de ICP em triarteriais para melhorar sintomas

### Grau de recomendação I, Nível de evidência A

Para melhora de sintomas, CRM ou ICP são benéficas para pacientes com uma ou mais artérias envolvidas com

lesão significativa (estenose > 70%), que sejam passíveis de tratamento e que apresentem angina refratária, apesar do tratamento medicamentoso otimizado.

### Grau de recomendação IIa, Nível de evidência C

1. CRM ou ICP para melhorar sintomas é razoável em pacientes com uma ou mais lesões significativas (> 70% diâmetro) e angina refratária, para quem a otimização do tratamento clínico não for possível, ou por contraindicação, ou por efeito colateral, ou por preferência do paciente.
2. ICP para melhorar sintomas é razoável em pacientes com CRM prévia, com uma ou mais lesões significativas (> 70% de diâmetro) associadas com isquemia e angina refratária, apesar do tratamento medicamentoso otimizado.

### Grau de recomendação III, Nível de evidência C

CRM ou ICP para melhorar os sintomas não devem ser realizadas em pacientes que não preencham critérios anatômicos (> 50% diâmetro no TCE ou > 70% de estenose em qualquer outra artéria) ou fisiológico (RFF > 0,80) para revascularização.

### Grau de recomendação III, Nível de evidência B

ICP com implante de stents coronarianos (convencional ou recoberto) não deve ser executada, se for provável que o paciente não é capaz de tolerar e/ou respeitar a duração da terapia com dupla inibição plaquetária necessária para cada tipo de stent implantado, independente do número de artérias comprometidas.

### 1.c.3. Pacientes triarteriais

Quando introduzida em 1977, a ICP mostrava-se apropriada tão somente ao tratamento de pacientes com doença em único vaso e com características angiográficas não complexas<sup>354</sup>. Desde então, tem-se observado uma gigantesca evolução nos dispositivos e na capacidade técnica para a realização desses procedimentos. A consequência natural foi a expansão das indicações e, atualmente, os pacientes com doença arterial complexa têm sido rotineiramente tratados, sobretudo com o emprego de stents coronários.

Quanto aos pacientes multiarteriais, vários estudos têm comparado os resultados da CRM aos da ICP<sup>355-360</sup>. Muitas dessas avaliações têm sido limitadas pela seleção não randomizada dos pacientes, pela inclusão de doença com menor grau de complexidade ou pelo poder estatístico insuficiente.

O estudo SYNTAX (SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) constitui-se na mais forte análise contemporânea das estratégias de revascularização em pacientes multiarteriais<sup>361</sup>. Nessa série, 1.800 pacientes com doença significativa no TCE ou com doença triarterial foram randomizados para CRM (n = 897) ou para ICP (n = 903) com o emprego do SF Taxus®, de primeira geração. O desfecho primário do estudo foi o composto dos ECM definidos como morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, AVC ou nova revascularização.

Esse estudo foi também responsável por duas importantes contribuições para a adequada revascularização desses pacientes: o escore angiográfico Syntax e o conceito do *Heart Team*. O escore Syntax baseou-se na localização, na severidade e na extensão das estenoses, avaliando o nível de complexidade anatômica da doença arterial coronária. Os pacientes foram, então, categorizados como de baixo escore se  $\leq 22$ , escore intermediário se  $\geq 23$  e  $\leq 32$  e como alto escore se  $\geq 33$ . Quanto ao *Heart Team*, a escolha da estratégia de revascularização foi decidida de forma interdisciplinar, envolvendo sempre o cirurgião cardíaco e o cardiologista intervencionista.

No estudo SYNTAX, 1.096 pacientes tinham acometimento triarterial. Ao final de 5 anos de seguimento clínico, não foi observada diferença significativa na taxa de ECM entre os pacientes triarteriais com baixo escore Syntax (zero a 22) submetidos à ICP ou à CRM (33,3% vs. 26,8%, respectivamente;  $p = 0,21$ )<sup>362</sup>. Já nos pacientes com escore Syntax intermediário (23 a 32) e que foram randomizados para a ICP, evidenciou-se taxa de ECM significativamente maior, comparados aos da CRM (37,9% vs. 22,6%, respectivamente;  $p = 0,0008$ ). O desempenho da ICP tornou-se ainda mais desfavorável aos pacientes definidos como de alto escore Syntax ( $\geq 33$ ), tendo sido observado aumento na taxa de ECM de 57% nos pacientes alocados para essa estratégia (41,9% vs. 24,1%, respectivamente;  $p = 0,0005$ ).

Nesse momento, a CRM segue como estratégia preferencial aos pacientes triarteriais com características clínicas e angiográficas com maior gravidade (idade avançada, baixa FE, disfunção renal, doença vascular periférica, diabetes melito ou escore Syntax  $> 22$ ). No entanto, quanto aos pacientes com menor risco, a ICP demonstra um perfil de segurança equivalente ao da CRM e pode ser postulada como estratégia de revascularização inicial para esses pacientes<sup>294,314,315,363</sup>. Deve-se ressaltar, como fundamento de maior relevância na escolha da melhor opção terapêutica para esses pacientes, o fato da individualização de cada caso. A observância ao conceito do *Heart Team*, a avaliação clínica detalhada, a análise da experiência dos operadores e do local da realização do procedimento, além do respeito às escolhas do paciente após os esclarecimentos necessários, são pontos absolutamente imprescindíveis à obtenção de melhores resultados.

#### **Portanto, a ICP tem as indicações que seguem**

##### **Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B**

Pacientes triarteriais, com ou sem doença proximal da artéria DA, com anatomia favorável, escore Syntax  $\leq 22$  e possibilidade de revascularização completa.

##### **Grau de recomendação III, Nível de evidência A**

Pacientes triarteriais com escore Syntax  $> 22$  e impossibilidade de revascularização completa.

#### **1.c.4. Pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda**

A presença de uma estenose  $> 50\%$  localizada no TCE foi classicamente indicativa de revascularização cirúrgica do miocárdio durante as últimas décadas. Apenas os pacientes com doença no TCE com elevado risco cirúrgico eram considerados para ICP. Recentemente, no entanto, a ICP para tratamento de estenoses significativas em TCE não protegido tem se tornado uma alternativa ao tratamento cirúrgico, uma vez que uma série de estudos clínicos demonstrou, de maneira consistente, a factibilidade, a segurança e a eficácia da ICP com implante de stents nesse contexto, principalmente com o uso de Stents Farmacológicos (SF). Associada à evolução dos dispositivos de tratamento percutâneo, da abordagem técnica e do tratamento farmacológico adjunto, a ICP mostrou-se um procedimento menos invasivo e associado a menores taxas de complicações intraprocedimento, bem como a menor tempo de hospitalização<sup>364</sup>.

De maneira singular, a doença obstrutiva do TCE pode apresentar-se com diferentes graus de complexidade, dependendo principalmente de sua localização, envolvendo ou não a bifurcação, e abrangendo a origem das artérias DA e Cx. Dessa forma, podem-se dividir as estenoses do TCE segundo o acometimento do óstio, “corpo” ou bifurcação. Vários estudos demonstraram melhor prognóstico clínico da ICP quando não existe comprometimento da bifurcação, sendo este um fator determinante para a escolha da estratégia e da técnica de revascularização. Em geral, quando comparada à CRM, a ICP no TCE não protegido tem demonstrado altas taxas de sucesso do procedimento e perfil de segurança semelhante no seguimento a longo prazo, mas maior incidência de Revascularização da Lesão-Alvo (RLA) no seguimento tardio (2 a 38%), sendo que a maior parte da evidência científica deriva de estudos retrospectivos e registros uni- ou multicêntricos, comparações não randomizadas e subanálises pré-especificadas de estudos randomizados. Mesmo assim, já se considera o tratamento percutâneo de TCE não protegido em cenários de menor complexidade anatômica, sem o comprometimento significativo da bifurcação, como uma alternativa à abordagem cirúrgica<sup>364</sup>.

Entretanto, antes de encaminhar um paciente para revascularização do miocárdio, quer seja cirúrgica ou percutânea, é imprescindível a confirmação da presença de obstrução aterosclerótica significativa, uma vez que espasmo ou mesmo artefatos gerados pelo posicionamento do cateter-guia ou pela projeção angiográfica não são raros e podem levar à conclusão incorreta do grau de comprometimento do TCE. Logo, além da avaliação clínica detalhada, recomenda-se a realização de Ultrassom Intracoronário (USIC) para confirmar a presença de estenose significativa no TCE. Tal avaliação é, obviamente, mais importante nos casos de estenose moderada, aferida pela CATE, e deve incluir a mensuração dos diâmetros e áreas mínimas, da carga e distribuição da placa aterosclerótica. A Área Mínima da Luz (AML)  $> 6 \text{ mm}^2$  denota segurança para não revascularização do TCE<sup>365</sup>. Já AML de  $4,8 \text{ mm}^2$

correlacionou-se com RFF < 0,80 e AML de 4,1 mm<sup>2</sup> com RFF < 0,75, significando comprometimento funcional<sup>366</sup>. Uma subanálise do estudo MAIN-COMPARE avaliou o emprego do USIC para guiar a ICP em TCE não protegido. Em geral, 756 pacientes foram guiados pelo USIC vs. 219 pacientes guiados apenas pela angiografia. Após a utilização de escore de propensão, verificou-se uma menor taxa de mortalidade aos 3 anos associada ao uso de USIC, mas sem atingir significância estatística ( $p = 0,06$ ). No entanto, quando considerados os pares tratados com SF, a taxa de mortalidade foi menor de maneira significativa naqueles guiados pelo USIC (4,7 vs. 16,0%;  $p = 0,048$ )<sup>367</sup>.

O impacto da ICP, assim como dos SF, nas lesões de TCE não protegido, foi demonstrado em alguns estudos. O registro LE MANS (*Left Main Coronary Artery Stenting*)<sup>368</sup> incluiu 252 pacientes com lesão em TCE tratados com Stents Não Farmacológicos (SNF) e SF (36,2%). Aos 30 dias, a taxa de Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM) e de AVE foi 4,8%, incluindo 1,5% de mortalidade. No seguimento médio de 3,8 anos, as taxas de ECAM + AVE e morte foram de 25,4 e 13,9%, respectivamente. Aos 5 e 10 anos de seguimento, as taxas de sobrevida foram, respectivamente, 78,1 e 68,9%. Importante, as taxas de ECAM foram significativamente menores com SF vs. SNF ( $p = 0,04$ ). No estudo observacional multicêntrico MAIN-COMPARE (*Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty versus Surgical Revascularization*)<sup>357</sup>, 2.240 pacientes com lesões significativas em TCE não protegido foram tratados por ICP ou CRM (SNF = 318; SF = 784; CRM = 1.138). No geral, os pacientes eram submetidos à ICP se a anatomia fosse favorável ao implante de stent, nos casos de recusa ou alto risco para CRM. Nos pacientes submetidos à ICP, a taxa de complicações, durante a hospitalização, foi de 2,7%, com mortalidade de 0,8%. No seguimento tardio (~ 3 anos), não houve diferença entre ICP e CRM em 542 pares concernente à sobrevida (92,2 vs. 92,1%;  $p = 0,45$ ) e à sobrevida livre de morte + IAM + AVE (90,8 vs. 90,7%;  $p = 0,61$ ), respectivamente. Porém, pacientes submetidos à ICP tiveram mais Revascularização do Vaso-Alvo (RVA) ( $p < 0,001$ ). Também no seguimento muito tardio (média 5,2 anos), após ajustes com escore de propensão, não houve diferença significativa na ocorrência de morte ( $p = 0,35$ ) e morte + IAM + AVE ( $p = 0,59$ ) para ICP vs. CRM, mas a RVA continuou maior na ICP, tanto com SNF como com SF. Finalmente, a meta-análise de Pandya e cols.<sup>369</sup>, que incluiu 44 estudos e 10.342 pacientes tratados com SF vs. SNF, evidenciaram taxas de mortalidade, IAM e nova RVA em 8,8, 4 e 8% daqueles com SF vs. 12,7, 3,4 e 16,4% daqueles com SNF, respectivamente. Considerando-se apenas nove estudos com análise comparativa ( $n = 5.081$ ), os SF apresentaram menores taxas de eventos adversos aos 3 anos de seguimento vs. SNF, incluindo mortalidade ( $p = 0,01$ ), IAM ( $p = 0,03$ ) e RVA ( $p < 0,001$ )<sup>369</sup>. Diante do exposto, se indicada ICP no TCE, esta, preferencialmente, deverá ser realizada com o emprego de SF.

O ensaio prospectivo, randomizado e multicêntrico SYNTAX<sup>370</sup> comparou a ICP com SF vs. CRM em pacientes multiarteriais complexos com ou sem comprometimento

do TCE, sendo que uma subanálise pré-especificada envolvendo 705 pacientes avaliou o impacto das duas estratégias de tratamento na doença de TCE. Resultados clínicos do seguimento de 5 anos demonstraram taxas semelhantes de mortalidade total (12,8 vs. 14,6%;  $p = 0,53$ ), mortalidade cardíaca (8,6 vs. 7,2%;  $p = 0,46$ ), IAM (8,2 vs. 4,8%;  $p = 0,10$ ) e o desfecho composto de morte + AVE + IAM (19,0 vs. 20,8%;  $p = 0,57$ ) para os grupos ICP vs. CRM. Já as taxas de AVE foram significativamente menores no braço ICP (1,5 vs. 4,3%;  $p = 0,03$ ). Entretanto, o braço cirúrgico esteve associado a menores taxas de nova RVA (26,7 vs. 15,5%;  $p < 0,01$ ). Quando estratificados os resultados pela complexidade anatômica, observaram-se resultados comparáveis e até mesmo favoráveis à ICP nos subgrupos com escore Syntax baixo (< 23) e intermediário (23 a 32), incluindo morte total (7 vs. 11,3%;  $p = 0,28$ ), AVE (1,8 vs. 4,1%;  $p = 0,28$ ), IAM (6,2 vs. 3,1%;  $p = 0,32$ ), morte total + AVE + IAM (13,9 vs. 15,2%;  $p = 0,71$ ) e RVA (23 vs. 20,3%;  $p = 0,65$ ) com escore baixo, e morte total (8,9 vs. 19,3%;  $p = 0,04$ ), AVE (1,0 vs. 3,6%;  $p = 0,23$ ), IAM (6,0 vs. 4,6%;  $p = 0,71$ ), morte total + AVE + IAM (15,7 vs. 24,9%;  $p = 0,11$ ) e RVA (22,2 vs. 16,6%;  $p = 0,40$ ) com escore intermediário para os braços de ICP vs. CRM, respectivamente. Já no subgrupo com escore alto (> 32), as taxas de eventos foram comparáveis para morte total (20,9 vs. 14,1%;  $p = 0,11$ ), AVE (1,6 vs. 4,9%;  $p = 0,13$ ), IAM (11,7 vs. 6,1%;  $p = 0,40$ ) e morte total + AVE + IAM (26,1 vs. 22,1%;  $p = 0,33$ ). No entanto, a taxa de RVA foi maior no braço ICP (34,1 vs. 11,6%;  $p < 0,001$ ). No geral, o estudo SYNTAX demonstrou que a doença coronária multivascular, em pacientes submetidos à ICP para tratamento de TCE não protegido, é fator de pior prognóstico clínico, principalmente quando existe a associação de doença em TCE e mais dois ou três vasos. Da mesma forma, a presença associada de doença da artéria coronária direita (principalmente se oclusão total) mostrou-se um preditor de mortalidade no seguimento tardio de pacientes submetidos à ICP de TCE<sup>371,372</sup>.

Ademais, o estudo prospectivo PRE-COMBAT randomizou 600 pacientes com doença do TCE não protegido para tratamento com ICP vs. CRM. Ao final de 1 ano, o desfecho composto de morte, IAM, AVE e RVA guiada por isquemia ocorreu em 8,7% no grupo ICP vs. 6,7% no grupo CRM ( $p < 0,001$  para não inferioridade). Contudo, tal incidência esteve abaixo do valor considerado no cálculo de tamanho de amostra. Consequentemente, isso deixou o estudo sem poder estatístico para responder adequadamente à hipótese testada<sup>373</sup>.

O escore angiográfico Syntax mostrou-se bom discriminador para a ICP, mas não para a CRM, uma vez que não incluiu fatores clínicos reconhecidamente importantes para o prognóstico de pacientes submetidos à CRM e já contemplados em escores de risco cirúrgico, como EuroSCORE, Parsonnet e o da *Society of Thoracic Surgeons* (STS). Dessa forma, não deveria ser utilizado isoladamente na tomada de decisão clínica. Logo, o escore Syntax II foi recentemente introduzido, levando-se em consideração oito variáveis fortemente associadas à mortalidade aos 4 anos no estudo SYNTAX.

Além do escore Syntax angiográfico original, as outras sete variáveis são: idade, creatinina, função ventricular esquerda, doença do TCE não protegido, doença vascular periférica, sexo feminino e doença pulmonar obstrutiva crônica. Em um estudo de validação, Farooq e cols.<sup>374</sup> demonstraram maior poder preditivo do escore Syntax II vs. o escore puramente angiográfico Syntax, fato que poderia, em tese, facilitar o processo de decisão clínica de pacientes multarteriais e com doença do TCE não protegido.

De acordo com as evidências atuais, os seguintes fatores devem ser considerados no processo de decisão da estratégia de tratamento para TCE não protegido:

- idade, sexo, fatores de risco/comorbidades associados, apresentação clínica (EuroSCORE, Parsonnet, STS, Syntax II);
- função ventricular esquerda;
- envolvimento da bifurcação do TCE;
- extensão da doença e complexidade anatômica (Syntax);
- dispositivos disponíveis (SF,USIC);
- experiência/resultados do operador/Serviço de ICP;
- experiência/resultados do cirurgião/Serviço de CRM.

Portanto, o advento de SF e os avanços nas técnicas de abordagem suportaram a ICP como alternativa viável à CRM no tratamento de lesão no TCE não protegido. Ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes candidatos para ambas as estratégias de tratamento, CRM ou ICP, forneceram dados em relação a factibilidade, segurança e eficácia da ICP, nesse cenário. Atualmente, é razoável considerar ICP no TCE não protegido em pacientes clinicamente estáveis, visando melhorar a sobrevida, seguindo as recomendações seguintes:

- **Classe IIa, Nível de evidência B:** pacientes estáveis com estenose significativa ( $\geq 50\%$ ) no TCE com: (1) condições anatômicas associadas a risco baixo de complicações na ICP e probabilidade alta de bom resultado a longo prazo (lesão em óstio ou “corpo” do TCE; Syntax  $\leq 22$ ) e (2) características clínicas que preveem risco cirúrgico elevado (STS  $\geq 5\%$ ).
- **Classe IIb, Nível de evidência B:** pacientes estáveis com estenose significativa ( $\geq 50\%$ ) no TCE com: (1) condições anatômicas associadas a risco baixo/intermediário de complicações na ICP e probabilidade intermediária/alta de bom resultado a longo prazo (lesão em bifurcação do TCE; Syntax  $< 33$ ) e (2) características clínicas que preveem aumento do risco cirúrgico (STS  $> 2\%$ ).

## 1.d. Novas abordagens terapêuticas

### 1.d.1. Terapia gênica e celular

#### a) Terapia gênica

Terapia gênica pode ser definida como uma intervenção médica na qual técnicas de transferência de material genético são utilizadas para a modificação de células somáticas *in vivo*, permitindo a expressão *in situ* do gene transferido, com consequente efeito terapêutico<sup>375</sup>.

A administração de genes terapêuticos requer a utilização de um veículo, denominado vetor, capaz de carrear o gene de interesse e guiá-lo até a célula-alvo, facilitando, assim, a transferência de material genético a células somáticas *in vivo*<sup>376</sup>. Há, basicamente, dois grandes grupos de vetores de transferência gênica: virais e não virais. Entre os vetores virais, os mais utilizados para a otimização da transferência gênica são os retrovírus e os adenovírus modificado<sup>377</sup>.

Até junho de 2013, 27 protocolos de terapia gênica para doença coronária (24 estudos para insuficiência coronariana crônica e três para reestenose arterial) haviam sido submetidos ao *Office of Biotechnology Activities* do NIH dos Estados Unidos, órgão responsável pelo controle de todos os protocolos envolvendo manipulação gênica naquele país<sup>378</sup>.

O acúmulo do conhecimento sobre crescimento vascular e citocinas angiogênicas, e o desenvolvimento paralelo de vetores mais eficientes permitiram testar a hipótese de que a transferência gênica de fatores de crescimento seria capaz de amenizar os danos decorrentes da isquemia miocárdica por estimulação ao crescimento vascular – estratégia conhecida como angiogênese terapêutica<sup>379</sup>.

A partir do final dos anos 1990, Losordo e cols.<sup>380</sup>, Symes e cols.<sup>381</sup>, Rosengart e cols.<sup>382</sup>, entre outros, reportaram os resultados iniciais da transferência gênica do Fator de Crescimento Endotelial Vascular 165 (VEGF<sub>165</sub>) por injeção intramiocárdica direta em pacientes portadores de angina refratária. Durante o seguimento, os investigadores documentaram a diminuição significativa dos episódios de angina, o aumento do número de segmentos miocárdicos normalmente perfundidos e o aumento do escore de Rentrop (número de colaterais) em todos os pacientes. Não foram observados efeitos adversos relacionados ao procedimento.

Mais recentemente, o primeiro estudo multicêntrico (AGENT – *Angiogenic Gene Therapy Trial*)<sup>383</sup> incluiu 79 pacientes portadores de DAC sintomática para receberem uma de cinco doses crescentes de vetor viral codificando para FGF4 ou placebo. Embora a análise de eficácia terapêutica valendo-se do TE não tenha mostrado diferença entre os grupos, a análise do subgrupo com maior limitação funcional inicial revelou benefício da terapia gênica em aumentar a tolerância ao exercício. Estudos subsequentes como AGENT-3 e -4<sup>384</sup>, envolvendo mais de 500 pacientes em diversos países, não replicaram os resultados inicialmente obtidos de aumento da tolerância ao esforço, após administração de FGF4 em pacientes com angina estável, e foram precocemente interrompidos. Resultados semelhantes igualmente neutros foram obtidos no estudo VIVA Trial (*Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis*)<sup>385</sup>. Na avaliação realizada 120 dias após o tratamento, entretanto, o grupo que recebeu a maior dose de VEGF apresentou redução significativa de angina (melhora da classe funcional) e apenas tendência favorável de melhor desempenho ao esforço e na frequência dos episódios anginosos.

**Grau de recomendação:** não há recomendação para o uso clínico de terapia gênica até o momento, salvo dentro do contexto da pesquisa clínica experimental de acordo com as normas vigentes.

## b) Terapia celular

O transplante de células-tronco e/ou células progenitoras pode vir a ser uma opção terapêutica<sup>386-389</sup> visando à indução ao crescimento vascular (angiogênese)<sup>390-395</sup> e/ou limitar a perda miocitária pós-isquêmica<sup>396-402</sup> e, assim, reduzir, ou até prevenir, o aparecimento de insuficiência cardíaca secundária à doença isquêmica crônica do coração<sup>403-405</sup>.

Na última década, os primeiros relatos de terapia celular em pacientes portadores de DAC começaram a ser publicados<sup>406-414</sup>. Assmus e cols.<sup>415</sup> transplantaram, por infusão intracoronária, células progenitoras derivadas de medula óssea ou de sangue periférico em pacientes vítimas de infarto agudo pós-reperusão. Durante o seguimento de 4 meses, os pacientes tratados apresentaram aumento da FEVE, melhor motilidade regional na zona do infarto, diminuição do volume sistólico final e aumento da reserva de fluxo coronário na artéria relacionada ao IAM. Não foram observados eventos adversos.

O uso de células derivadas da medula óssea do adulto para o tratamento de doença isquêmica grave do coração associada à insuficiência cardíaca foi proposto por Perin e cols.<sup>416</sup> em trabalho conduzido em 14 pacientes. Os pacientes foram submetidos à injeção transendocárdica guiada por mapeamento eletromecânico em áreas viáveis<sup>417,418</sup>, porém isquêmicas (miocárdio hibernante). Os autores mostraram que, em seguimento de 4 meses, houve melhora da classe funcional, redução significativa nos defeitos perfusionais avaliados por SPECT e aumento da FE de 20 para 29%.

Stamm e cols.<sup>419</sup> propuseram a utilização combinada de injeções intramiocárdicas de células-tronco derivadas da medula óssea com potencial de indução de angiogênese à CRM em seis pacientes pós-IAM. Após 3 a 9 meses de seguimento, todos os pacientes se encontravam vivos; o aumento na motilidade global (em quatro dos seis pacientes) e na perfusão da área de infarto (em cinco dos seis pacientes) pôde ser documentado. Gowdak e cols.<sup>420</sup> adotaram estratégia semelhante para o tratamento de pacientes com DAC grave e difusa, refratários ao tratamento clínico e não passíveis de revascularização cirúrgica completa pela extensão da doença. Em 21 pacientes, células-tronco e progenitoras hematopoiéticas autólogas foram injetadas, durante a cirurgia de revascularização, naquelas áreas de miocárdio previamente identificadas como viáveis e isquêmicas. Não houve eventos adversos relacionados ao procedimento<sup>421</sup>. A análise da perfusão miocárdica nos seguimentos injetados e não revascularizados apontou para a reversão da isquemia nesses segmentos e para melhora contrátil. Grande estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo está em andamento para testar o papel da terapia celular adjuvante à CRM incompleta em pacientes com angina estável<sup>422</sup>.

O estudo RENEW, atualmente em andamento, testará a eficácia e a segurança da injeção intramiocárdica de células CD34+ autólogas em pacientes com angina refratária à TMO e não candidatos a procedimentos de revascularização<sup>423</sup>. Outro estudo recentemente iniciado, o IMPACT-CABG<sup>424</sup>, testará a segurança e a eficácia da injeção intramiocárdica de células CD133+ autólogas em pacientes submetidos à CRM.

O tecido adiposo adulto é um dos tecidos com maior plasticidade no corpo humano<sup>414</sup>, contendo duas populações celulares com funcionalidades distintas, que podem contribuir para neovascularização em tecidos isquêmicos: células endoteliais e células mesenquimais derivadas de tecido adiposo<sup>425-429</sup>. Diversos estudos clínicos foram iniciados para testar o potencial angiogênico de células mesenquimais obtidas do tecido adiposo em pacientes com doença isquêmica crônica<sup>427</sup>, infarto agudo e insuficiência cardíaca<sup>430,431</sup>. A conclusão desses importantes ensaios clínicos permitirá documentar a possibilidade de uso dessa abundante fonte celular no tratamento de pacientes com diversas cardiopatias.

Finalmente, um dos últimos tipos celulares explorados no tratamento de pacientes com cardiomiopatia isquêmica resultou da identificação de células-tronco residentes cardíacas com potencial para regeneração miocárdica<sup>432</sup>. Numerosos estudos pré-clínicos demonstraram a eficácia dessas células no tratamento da disfunção ventricular esquerda pós-infarto<sup>433,434</sup>. No estudo SCPIO<sup>435</sup>, células-tronco residentes cardíacas foram obtidas a partir do apêndice atrial direito durante a cirurgia para revascularização miocárdica. Uma vez isoladas, as células foram expandidas e infundidas por via intracoronária aproximadamente 4 meses após a cirurgia. Avaliação da função cardíaca medida por ressonância magnética mostrou aumento significativo da FEVE no grupo tratado de 27,5% (basal) para 35,1% e 41,2%, respectivamente 4 e 12 meses após a infusão das células, além de diminuição significativa da área de infarto.

**Grau de recomendação:** não há recomendação para o uso clínico de terapia celular até o momento, salvo dentro do contexto da pesquisa clínica experimental de acordo com as normas vigentes.

## 2. Estratégias de decisão no tratamento da doença aterosclerótica coronariana

Uma doença que evolui silenciosamente por muito tempo, com fatores de risco também sem se manifestarem, é a maior causa de mortes na maioria dos países, e no nosso também. Para ser revelada, essa doença necessita de uma procura ativa, por meio de métodos diagnósticos, e depende, bastante, do modo de vida da nossa população. É importante saber de sua existência e que muitos indivíduos se apresentarão com quadro agudo, especialmente em emergências, com sintomas em tórax, com alto risco de falecerem. Para essa doença, os principais indicadores prognósticos dos pacientes são o número e o local do comprometimento arterial, a área de miocárdio em risco e o estado funcional do VE.

A angina de peito de início recente ou de difícil controle medicamentoso, ou que vem acompanhada de sintomas de insuficiência cardíaca, indica risco aumentado de eventos coronarianos.

Sinais eletrocardiográficos fortemente indicadores de isquemia, durante esforço, com a presença precoce no tempo (< 4 minutos) de infradesnivelamento do segmento ST  $\geq 0,1$  mV,

ou infradesnívelamento do segmento ST > 0,2 mV em qualquer estágio do teste, são indicativos de risco aumentado para a ocorrência de eventos. Além disso, após o término do exame, quando o infradesnívelamento persiste por mais de 5 minutos e é acompanhado por queda da pressão sistólica, a indicação é de maior gravidade da condição.

No cateterismo cardíaco, a presença de aumento na pressão diastólica final do VE e no volume ventricular, com FE reduzida, é sinal de mau prognóstico. Inversamente, mesmo diante de sintomas anginosos, mas com função ventricular preservada, o prognóstico é melhor. Contudo, a presença de estenoses críticas em um, dois ou três vasos, principalmente envolvendo a artéria interventricular anterior (descendente anterior), pode determinar mortalidade após 5 anos de 2, 8 e 11%, respectivamente. Além disso, estenose crítica localizada no TCE, está associada a uma mortalidade de 15% ao ano.

Em suma, com qualquer grau de obstrução coronariana, a mortalidade está aumentada quando a função ventricular esquerda está comprometida, sendo o prognóstico influenciado pela área do miocárdio em risco.

### 3. Situações especiais

#### 3.a. Pacientes diabéticos

O diabetes melito é condição clínica cada vez mais prevalente e associada a risco aumentado de complicações cardiovasculares, em especial a mortalidade tardia. A resistência à insulina, a hiperglicemia crônica e a dislipidemia predispõem à disfunção endotelial, inflamação sistêmica e estado pró-trombótico, fatores estes associados à aterosclerose acelerada – característica desses pacientes<sup>436</sup>. A revascularização coronária é uma importante intervenção terapêutica, devido ao seu impacto sobre os sintomas e o prognóstico. O controle agressivo dos fatores de risco cardiovasculares é pilar central do tratamento, e a decisão de quando e como revascularizar o paciente com angina estável deve basear-se na gravidade dos sintomas, na carga isquêmica e na anatomia coronária<sup>329</sup>.

##### 3.a.1. Indicações para revascularização miocárdica

O estudo BARI 2D<sup>335</sup> avaliou as estratégias de revascularização miocárdica imediata e Terapia Médica Otimizada (TMO) adjunta vs. TMO isolada, em 2.368 diabéticos do tipo 2 com DAC estável e com sintomatologia de intensidade leve a moderada. Os pacientes do grupo revascularização imediata foram encaminhados para a cirurgia (CRM) ou ICP, de acordo com a complexidade da anatomia coronária. Acompanhamento de 5 anos não constatou diferença entre as estratégias nas taxas de sobrevivência (88,3% vs. 87,8%;  $p = 0,97$ ) ou sobrevivência livre de Eventos Cerebrovasculares e Cardiovasculares Maiores (ECCAM), com valores de 77,2% vs. 75,9% ( $p = 0,70$ ). No entanto, a sobrevivência livre de ECCAM no estrato CRM ( $n = 763$ ), que incluiu os pacientes de maior complexidade angiográfica, foi maior para o grupo revascularização imediata (77,6% vs. 69,5%;  $p = 0,01$ ),

uma diferença guiada pela redução de infarto do miocárdio, mas as taxas de sobrevivência foram semelhantes (86,4% vs. 83,6%;  $p = 0,33$ ). No estrato ICP ( $n = 1.605$ ), não ocorreram diferenças nas taxas de sobrevivência (89,2% vs. 89,8%;  $p = 0,48$ ) ou sobrevivência livre de ECCAM (77,0% vs. 78,9%;  $p = 0,15$ ) entre as duas estratégias.

O encaminhamento para CRM, estratificado antes da randomização, foi influenciado por fatores angiográficos incluindo doença triarterial (OR = 4,43), lesão na artéria descendente anterior  $\geq 70\%$  (OR = 2,86), lesão proximal da artéria descendente anterior  $\geq 50\%$  (OR = 1,78), oclusão total (OR = 2,35) e múltiplas lesões do tipo C (OR = 2,06) todos com  $p < 0,005$ . A ausência de ICP prévia (OR = 0,45;  $p < 0,001$ ) e da disponibilidade de SF esteve associada a menor probabilidade de escolher a CRM (OR = 0,60;  $p = 0,003$ )<sup>437</sup>.

Quando avaliada a qualidade de vida, a revascularização miocárdica imediata, percutânea ou cirúrgica, esteve associada a melhor desempenho, comparada à TMO isolada, em escores como o *Duke Activity Status Index* (1,32 pontos;  $p < 0,001$ ) e *RAND Energy* (1,36 ponto;  $p = 0,02$ ) e *Self-Rated Health* (1,77 pontos;  $p = 0,007$ ), mas não ao *Health Distress* (-0,47;  $p = 0,46$ ). Esses efeitos do tratamento foram mantidos no acompanhamento de 4 anos<sup>438</sup>.

##### 3.a.2. Comparação das estratégias de revascularização em diabéticos com doença coronária multiaarterial

Uma análise colaborativa com dados individuais de 7.812 pacientes de dez estudos clínicos randomizados compararam a eficácia da CRM com a ICP, em pacientes diabéticos e não diabéticos com DAC multiaarterial. A ICP foi realizada por meio da angioplastia com balão em seis estudos e com stents convencionais nos restantes. Em um acompanhamento médio de 5,9 anos, a mortalidade dos pacientes tratados por CRM foi semelhante à daqueles tratados com ICP (15% vs. 16%; *Hazard Ratio* – HR = 0,91; IC95% = 0,82 - 1,02;  $p = 0,12$ ). No subgrupo dos diabéticos, no entanto, a mortalidade foi menor no grupo CRM do que no grupo ICP (HR = 0,70; IC 95% 0,56-0,87), enquanto que nos não diabéticos a mortalidade foi semelhante (HR = 0,98; IC 95% 0,86-1,12;  $p = 0,014$  para a interação)<sup>340</sup>.

Os avanços no tratamento da DAC, tanto cirúrgicos como percutâneos, tornaram os resultados de estudos randomizados prévios superados. O estudo SYNTAX comparou a CRM vs. ICP com o SF de primeira geração com eluição de paclitaxel, em 1.800 pacientes com DAC complexa (doença triarterial ou lesão de TCE). Análise de subgrupo pré-especificada avaliou resultados de 5 anos em pacientes com e sem diabetes. Em pacientes diabéticos ( $n = 452$ ), as taxas de ECM (46,5% vs. 29,0%;  $p < 0,001$ ) e nova revascularização (35,3% vs. 14,6%;  $p < 0,001$ ) foram significativamente maiores para ICP. Não houve diferença para os eventos combinados óbito/AVC/infarto do miocárdio (23,9% vs. 19,1%,  $p = 0,26$ ) ou seus componentes individuais: óbito (19,5% vs. 12,9%;  $p = 0,065$ ), AVC (3,0% vs. 4,7%;  $p = 0,34$ ) ou infarto do miocárdio (9,0% vs. 5,4%,  $p = 0,20$ )<sup>439</sup>.

O único estudo especificamente desenhado para comparar técnicas contemporâneas de ICP e de CRM em diabéticos com doença multiarterial foi o FREEDOM<sup>267</sup>. A maioria (83%) dos pacientes tinha acometimento triarterial e dois terços deles tinham complexidade anatômica das lesões intermediária ou alta (escore Syntax > 22). Stents com sirolimus e paclitaxel foram utilizados exclusivamente em 51 e 43% dos pacientes no grupo ICP, respectivamente. Nesse grupo, o número de lesões tratadas foi de  $3,5 \pm 1,4$ , e a extensão total dos stents foi de  $26,1 \pm 14,2$  mm. No grupo CRM, os enxertos de artéria torácica interna esquerda foram utilizados em 94,4% dos pacientes, e o número de enxertos foi de  $2,9 \pm 0,8$ . O desfecho primário em 5 anos (óbito de qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) ocorreu com maior frequência no grupo ICP (26,6% vs. 18,7%;  $p = 0,005$ ). O benefício da CRM foi guiado por diferenças nas taxas de infarto do miocárdio (13,9% vs 6,0%;  $p < 0,001$ ) e de morte por qualquer causa (16,3% vs 10,9%;  $p = 0,049$ ). O AVC foi mais frequente no grupo CRM (2,4% vs 5,2%;  $p = 0,03$ ) e o maior número desses eventos ocorreu nos primeiros 30 dias após a randomização. A necessidade de nova revascularização em 1 ano foi maior no grupo ICP (12,6% vs. 4,8%; RR = 2,74; IC95% = 1,91 - 3,89;  $p < 0,001$ ).

Mais recentemente, meta-análise com os resultados dos estudos randomizados que compararam ICP com SF vs. CRM em diabéticos com doença multiarterial (FREEDOM, SYNTAX, CARDIA e VA CARDS) reuniu 3.052 pacientes (1.539 no braço ICP e 1.513 no braço CRM). Em um tempo médio de acompanhamento de 4 anos, o desfecho primário de óbito, infarto do miocárdio não fatal ou AVC ocorreu em 22,5% no braço ICP e 16,8% no grupo CRM (RR = 1,34; IC95% = 1,16 - 1,54;  $p < 0,0001$ ). Foram obtidos resultados similares para morte (14% vs. 9,7%; RR = 1,51; IC95% = 1,09 - 2,10;  $p = 0,01$ ), infarto do miocárdio (10,3% vs. 5,9%; RR = 1,44; IC95% = 0,79 - 2,6;  $p = 0,23$ ) e necessidade de nova revascularização (17,4% vs. 8,0%; RR = 1,85; IC95% = 1,0 - 3,40;  $p = 0,05$ ). Risco de AVC foi significativamente menor com SF (2,3% vs. 3,8%; RR = 0,59; IC95% = 0,39 - 0,90;  $p = 0,01$ ). Análise de sensibilidade mostrou que a superioridade da CRM foi mais evidente no grupo com escore Syntax alto (> 33), não havendo diferença estatisticamente significativa nos grupos com escore baixo ou intermediário<sup>440</sup>.

### 3.a.3. Aspectos da intervenção coronária percutânea em diabéticos

SF em diabéticos são recomendados para reduzir a reestenose e a necessidade de nova RVA<sup>441</sup>. Não há dados consistentes para apoiar o uso de um SF em detrimento de outro, em diabéticos. Entretanto, em cenários anatômicos associados a maior probabilidade de reestenose, como lesões longas e/ou vasos de fino calibre, é recomendada a escolha de SF de segunda geração com maior poder de inibição da hiperplasia intimal.

A terapêutica antiplaquetária dupla com AAS e um bloqueador do receptor P2Y<sub>12</sub> é componente integral do regime farmacológico peri e pós-procedimento. Os pacientes candidatos à ICP devem ser avaliados antes

da intervenção para o risco de sangramentos e orientados quanto à importância de utilizar corretamente a terapêutica antiplaquetária dupla. Pacientes que recebem SF devem utilizá-la por 12 meses e os que recebem SNF devem utilizá-la por 1 mês<sup>442</sup>.

O AAS e o clopidogrel é a combinação de antiplaquetários orais mais utilizada na terapêutica antiplaquetária dupla em nosso meio, por ser eficaz na maioria dos pacientes, ter baixo custo e estar amplamente disponível. O prasugrel<sup>443</sup> e o ticagrelor<sup>444</sup> têm demonstrado maior grau de inibição plaquetária, início de ação mais rápido e redução de eventos isquêmicos comparados ao clopidogrel, mas estão associados a maior risco de sangramentos, têm maior custo e estão aprovados para uso apenas em pacientes portadores de síndrome coronária aguda.

### 3.b. Doença cérebro-vascular: avaliação sistemática de carótidas

Nos últimos 40 anos, os dados oficiais de mortalidade no Brasil revelam que a doença cerebrovascular é responsável por mais óbitos do que a doença coronária, fato que diferencia nosso país dos demais no hemisfério ocidental. Dados do Ministério da Saúde indicam que as doenças cerebrovasculares são a primeira causa de morte no país e o AVC é a principal causa de incapacidade neurológica temporária ou permanente em adultos após os 50 anos (Tabela 1).

Os dados apresentados mostram que, apesar da tendência declinante das taxas de mortalidade por doença cerebrovascular no país, a magnitude da doença é de grande importância, principalmente considerando outras consequências da doença cerebrovascular, como a invalidez com alto custo social.

Dependendo do hemisfério cerebral em que ocorre o AVC, diferentes manifestações podem ser observadas. Oclusões à esquerda causam afasia (incapacidade de expressar ou compreender a fala), alexia (incapacidade de leitura), agrafia (incapacidade de escrever) e acalculia (incapacidade de calcular). Oclusões à direita causam negligência (falta de reconhecimento) do lado esquerdo do corpo e perda da prosódia da fala. Apraxia (dificuldade de realizar tarefas motoras previamente aprendidas, como pentear o cabelo ou trocar de roupa) pode ocorrer por lesões em ambos os hemisférios, mas principalmente à esquerda. Como ela quase sempre está associada com afasia, pode ser difícil reconhecê-la na prática.

Todos os pacientes devem realizar exames para rastreamento de doenças sistêmicas frequentemente associadas ao AVC. Os exames recomendados são hemograma, Velocidade de Hemossedimentação (VHS), glicemia, creatinina, homocisteína, fibrinogênio, sódio e coagulograma (TAP, KPTT e tempo de sangramento). Em pacientes com comportamento de risco, VDRL (sífilis) e anti-HIV devem ser considerados, tendo em vista que essas doenças podem causar doenças cerebrovasculares.

Quando o mecanismo do infarto não for explicado pela história dos fatores de risco apresentados pelo paciente e pelos exames de rotina, alguns exames especiais devem ser solicitados em laboratórios especializados: anticoagulante

lúpico, anticorpos antifosfolípidos, dímero D, proteína C, proteína S, fator V de Leiden, resistência à proteína C ativada e antitrombina III. Esses testes são idealmente requisitados após 2 a 3 semanas da fase aguda do infarto.

TC de crânio deve ser obtida o quanto antes possível em todos os pacientes com AVC, para diferenciar entre infarto e hemorragia – pois a diferenciação clínica dessas entidades pode ser muito difícil.

AVCs isquêmicos aparecem como áreas hipodensas (escuras na TC) enquanto AVCs hemorrágicos aparecem como áreas hiperdensas (claras na TC). Entretanto, embora a TC seja sempre anormal nas hemorragias, ela pode ser normal nas primeiras 24 horas de evolução do infarto. Portanto, devemos interpretar seus achados de acordo com o tempo de evolução dos sintomas. Quando normal, a TC deve ser repetida após 24 a 48 horas, para confirmar o infarto. Infartos da circulação posterior (tronco cerebral e cerebelo) podem ser difíceis de serem visualizados na TC.

Nos pacientes com hemorragia intraparenquimatosa, a TC detecta uma área hiperdensa circundada por edema.

A RMC do crânio deve ser solicitada quando a TC for normal, e um diagnóstico precoce é necessário. A RM por Difusão (DWI) permite o diagnóstico em apenas alguns minutos por meio da visualização de áreas hiperdensas. Outras vantagens da RM, em relação à TC, são a capacidade de detectar pequenas lesões, sobretudo na fossa posterior, e diferenciar lesões recentes de antigas com mais facilidade. Além disso, a RM não emite radiação ionizante. Ela é o exame de escolha para o diagnóstico de angiomas cavernosos (cavernomas).

As principais desvantagens da RM são seu alto custo, a ausência de disponibilidade em muitos centros do interior do Brasil e a necessidade de imobilização total. Pacientes com cliques metálicos de aneurismas ou marca-passos cardíacos não podem ser submetidos à RM, devido ao risco de deslocamento desses dispositivos pelo campo magnético. A angiografia por RM permite a visualização das artérias cerebrais maiores, podendo ajudar na localização de um trombo ou êmbolo, ocluindo o vaso ou na detecção de aneurismas assintomáticos.

Apesar do surgimento recente das angiografias por RM e por TC, a angiografia convencional, também conhecida como arteriografia cerebral, continua sendo o método diagnóstico de imagem preferido para a detecção de aneurismas rotos em pacientes com hemorragias meníngeas. Deve ser realizada precocemente, de preferência no primeiro dia do sangramento, para que o aneurisma seja clipado precocemente. Quando a

primeira arteriografia for normal, uma segunda e ainda uma terceira devem ser realizadas algumas semanas mais tarde para tentar detectar um possível aneurisma não observado na primeira arteriografia.

Ecodoppler de artérias carótidas e vertebrais deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de ateromas nessas artérias como possíveis fontes de embolia cerebral. O ecodoppler transcraniano é um método que permite avaliar o fluxo sanguíneo intracraniano. É um importante método complementar para a avaliação da hemodinâmica intracraniana em casos de doenças cerebrovasculares.

Avaliação cardíaca por meio de ECG e ecocardiograma deve ser considerada nos pacientes com suspeita de fontes embólicas do coração ou do arco da aorta. O ECG pode identificar uma fibrilação atrial como fonte embólica ou uma seqüela de infarto de parede anterior do ventrículo esquerdo. Já o ecocardiograma é essencial para descartar trombos intracavitários como fonte potencial de êmbolos. O ecocardiograma transesofágico é mais sensível para a visualização de trombos, principalmente os atriais.

Os exames vasculares de imagem devem ser realizados rapidamente para que sejam identificados os pacientes com estenoses arteriais importantes e que podem se beneficiar com um tratamento cirúrgico por endarterectomia ou por angioplastia. Duplex color ultrassonografia, angio-TC, angiorressonância magnética e angiografia intra-arterial costumam estar disponíveis nos hospitais de atendimento terciário. Esses exames têm baixo risco, com exceção da angiografia intra-arterial, que pode precipitar um AVC em cerca de 1 a 3% dos pacientes com doença sintomática de artérias carótidas.

Necessitam de um rápido diagnóstico clínico os pacientes com Acidente Isquêmico Transitório (AIT), pois, em cerca de 10% dos casos, eles podem apresentar um AVC dentro das primeiras 48 horas de evolução. Também aqueles pacientes com AVC não incapacitante e rápida recuperação clínica espontânea têm alto risco de AVCs recorrentes.

## Recomendações

### Classe I

1. Testes de imagem não invasivos são recomendados para detecção de Doença Extracraniana de Artérias Carótidas ou Vertebrais (DECV) em pacientes com sintomas sugestivos de comprometimento neurológico de origem isquêmica. **Nível de evidência C**

**Tabela 1 – Mortalidade de homens e mulheres por causas cardiovasculares**

	Homens n (%)	Mulheres n (%)	Total n (%)
Cerebrovascular	126.773 (27%)	119.549 (25,5%)	246.322 (52,5%)
Coronária	128.750 (27,4%)	94.102 (20,1%)	222.852 (47,5%)
Total	255.523 (54,5%)	213.651 (45,5%)	469.174 (100,0%)

2. Duplex color ultrassonografia é o exame inicial recomendado para detectar lesões estenóticas vasculares quando houver suspeita de DECV. **Nível de evidência C.**
3. Quando necessário complementar as informações iniciais coletadas ou existirem sinais focais isquêmicos neurológicos sugestivos de comprometimento das artérias carótidas e/ou vertebrais, está indicada a realização de angiorressonância magnética ou angio-TC, para melhor esclarecimento do comprometimento vascular. **Nível de evidência C.**

### Classe IIa

Em candidatos a revascularização na presença de DECV: estudo angiográfico baseado em cateter pode ser útil quando a avaliação por exames não invasivos de imagem não forem suficientes. **Nível de evidência C.**

O AVC é uma das causas principais de morbidade e mortalidade no mundo. Grandes diferenças na incidência, prevalência e mortalidade entre países têm sido atribuídas às variações nos fatores de risco, hipertensão arterial não controlada e outros fatores de risco, resultando em AVCs mais frequentes e/ou graves em alguns países. O AVC é a mais importante causa de morbidade e incapacidade física no mundo desenvolvido. É a segunda causa de demência, a causa mais frequente de epilepsia no idoso e causa frequente de depressão.

É recomendado que todo paciente com AVC seja tratado em uma unidade especializada para tratamento deste tipo de paciente. **Classe I, Nível de evidência A**

### 3.c. Insuficiência vascular periférica

A associação da DAC com Insuficiência Vascular Periférica (IVP), inclusive em pacientes assintomáticos, confere pior prognóstico no pós-operatório da CRM, provavelmente pela alta carga aterosclerótica. A concomitância de DAC com comprometimento multivascular extracardíaco tem sido foco de atenção nos últimos anos, em virtude da melhora significativa dos recursos técnicos para a CRM, contemplando principalmente os pacientes mais idosos.

Na década de 1990 vários estudos demonstraram que a IVP é um preditor independente para maior morbimortalidade perioperatória em pacientes com coronariopatia crônica submetidos à CRM. Nesses pacientes, a mortalidade hospitalar foi 2,4 a 3,6 vezes maior quando comparada com a de pacientes de outras faixas etárias<sup>445,446</sup>.

No escore de risco<sup>447</sup>, a extensa calcificação na aorta ascendente e a IVP foram incluídos entre os dez preditores independentes de mal prognóstico no pós-operatório precoce e tardio dos pacientes submetidos à CRM. Para a calcificação em aorta ascendente, OR foi de 2,09 (IC95% = 1,5 - 2,90; p = 0,0001) e para a IVP, OR foi de 1,75 (IC95% = 1,35 - 2,28; p = 0,0001).

No estudo de O'Rourke e cols.<sup>448</sup>, foram analisados dados de hospitais da região nordeste da Nova Inglaterra,

nos Estados Unidos, que incluíram um total 1.305 pacientes com DAC multivascular submetidos à CRM. No pós-operatório, os autores verificaram mortalidade 2,4 vezes maior entre aqueles que eram portadores de IVP. A aterotrombose foi imputada como a maior causa de complicações pós-operatórias, manifestadas sob a forma de óbito, AVC, disfunção cognitiva e insuficiência de múltiplos órgãos. Após 5 anos, a evolução foi desfavorável nesse grupo de pacientes; a mortalidade foi duas vezes maior, após ajustes para idade e comorbidades, em portadores de IVP. Além disso, a evolução foi mais favorável nos pacientes submetidos à CRM quando comparados àqueles submetidos à intervenção percutânea.

### 3.d. Pacientes com revascularização pregressa

Dependendo da sintomatologia clínica, avaliação funcional e complexidade anatômica, a doença coronariana anginosa estável pode ter tratamento medicamentoso otimizado, revascularização por meio de angioplastia coronariana ou cirurgia. As principais indicações para revascularização são persistência dos sintomas, apesar de TMO e/ou prognóstico. Nas últimas décadas, temos presenciado um avanço em todas as modalidades de tratamento, o que tem conduzido antigos estudos a um mero valor histórico.

Os impactos adversos quando demonstramos isquemia são muitos (morte, infarto, síndrome coronariana aguda, angina recorrente) e bem reconhecidos. Enquanto pacientes sintomáticos com nenhuma ou pouco evidência de isquemia têm pouco benefício com a revascularização, pacientes assintomáticos com muita isquemia têm claro benefício do procedimento<sup>317,449</sup>.

Em pacientes com angina recorrente após uma cirurgia prévia, repetir a revascularização terá maior impacto na sobrevida em pacientes com alto risco, tais como obstrução na artéria DA e extensa isquemia anterior<sup>450-454</sup>. Pacientes com isquemia em outros territórios, como mamária interna patente para a DA, provavelmente não terão aumento na sobrevivência em repetir a revascularização<sup>455</sup>.

Estudos de coorte comparando angioplastia e cirurgia entre os pacientes com revascularização cirúrgica prévia reportam taxas similares de sobrevivência, a médio e longo prazo, após os dois procedimentos. Pacientes com cirurgia prévia encaminhados para nova revascularização por isquemia refratária ao tratamento medicamentoso devem apresentar fatores que suportam a nova intervenção cirúrgica: impossibilidade de realizar angioplastia no vaso culpado, número de enxertos comprometidos, possibilidade de utilizar artéria mamária interna, artéria coronária cronicamente ocluída e bom leito distal no vaso nativo para receber um enxerto. Entre os fatores que favorecem a angioplastia, em relação à cirurgia, destacamos: área limitada de isquemia que causa sintomas importantes; vaso possível de realizar intervenção; mamária interna patente (enxerto pérvio); e comorbidades do paciente.

## Referências

- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-92.
- National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. 2012 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda; 2012.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-245. Erratum in: *Circulation*. 2013;127(23):e841.
- Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-61.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350-8.
- Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1993;118(2):81-90.
- Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med*. 1983;75(5):771-80.
- Sox HC Jr, Hickam DH, Marton KI, Moses L, Skeff KM, Sox CH, et al. Using the patient's history to estimate the probability of coronary artery disease: a comparison of primary care and referral practices. *Am J Med*. 1990;89(1):7-14. Erratum in *Am J Med*. 1990;89(4):550.
- Chaitman BR, Bourassa MC, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64(2):360-7.
- Simão AF, Précoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 supl. 2):1-63.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 supl. 1):1-36.
- Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends Cardiovasc Med*. 2012;22(6):161-8.
- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1659-64.
- Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40.
- Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2825-32.
- Wang X, Nie SP. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2011;1(1):37-43.
- Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(2 Pt 1):574-5.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):159-68.
- Levine HJ. Difficult problems in the diagnosis of chest pain. *Am Heart J*. 1980;100(1):108-18.
- Chatterjee K. Recognition and management of patients with stable angina pectoris. In: Goldman L, Braunwald E. (editors). *Primary cardiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 234-56.
- Mehta S, Granton J, Gordon AC, Cook DJ, Lapinsky S, Newton G, et al; Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Investigators. Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine. *Crit Care*. 2013;17(3):R117.
- McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, et al; American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008;117(14):1897-907.
- Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, Vokó Z, Kirwan BA, Fox KA, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ*. 2005;331(7521):869.
- Poole-Wilson PA, Voko Z, Kirwan BA, de Brouwer S, Dunselman PH, Lubsen J; ACTION investigators. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2007;28(16):1928-35.
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2831-40.
- Meneghello RS, Araujo CG, Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 supl 1):1-26.
- Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zogbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11(1):97-104.
- Barbosa MM, Nunes MC, Campos Filho O, Camarozano A, Rabichoffsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.3):e265-302.
- McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Karon BL, Oh JK, Miller FA, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1.325 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):144-9.
- La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):617-26.
- Mathias W Jr, Arruda AL, Andrade JL, Campos O, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion through use of contrast echocardiography. *Echocardiography*. 2002;19(2):109-14.
- Camarozano AC, Resende P, Siqueira-Filho AG, Weitzel LH, Noe R. The effects of beta-blockers on dobutamine-atropine stress echocardiography: early protocol versus standard protocol. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:30.
- Dolan MS, Kamal R, El-Shafei A, Puri S, Tamirisa K, Bierig M, et al. Effect of intravenous contrast for left ventricular opacification and border definition on sensitivity and specificity of dobutamine stress echocardiography compared with coronary angiography in technically difficult patients. *Am Heart J*. 2001;142(5):908-15.

34. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil RT, Davis R, et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease: the OPTIMIZE trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):145-52.
35. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement. *European Association of Echocardiography (EAE). Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):415-37.
36. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Peterson ED, Hendel RC, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force; American Society of Echocardiography; American College of Emergency Physicians; American Heart Association; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. ACCF/AHA/ACEP/ASA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: endorsed by the Heart Rhythm Society and the Society of Critical Care Medicine. *Circulation*. 2008;117(11):1478-97.
37. Poldermans D, Fioretti PM, Forster T, Thomson IR, Boersma E, el-Said EM, et al. Dobutamine stress echocardiography for the assessment of perioperative cardiac risk in patients undergoing major non-cardiac vascular surgery. *Circulation*. 1993;87(5):1506-12.
38. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):521-47.
39. Marcassa C, Bax JJ, Bengel F, Hesse B, Petersen CL, Reyes E, et al. Clinical value, cost effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J*. 2008;29(4):557-63.
40. Fleischmann K, Hunink M, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA*. 1998;280(10):913-20.
41. Verna E, Ceriani L, Giovannella L, Binaghi G, Garancini S. "False -positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med*. 2000;41(12):1935-40.
42. Underwood SR, Shaw LJ, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint J, et al. Myocardial perfusion scintigraphy and cost effectiveness of diagnosis and management of coronary heart disease. *Heart*. 2004;90 Suppl 5:v34-6.
43. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(1):24-33.
44. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Cardiac positron emission tomography/ computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(6):603-13.
45. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med*. 2012;53(12):1897-903.
46. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-164.
47. Wyman RM, Safian RD, Portway V, Skillman JJ, McKay RG, Baim DS. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(6):1400-6.
48. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):56-62.
49. Nakagomi A, Celermajer DS, Lumley T, Freedman SB. Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker for the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1996;78(5):516-9.
50. Canto JC, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes. myth vs reality. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2405-13.
51. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1994;120(7):559-66.
52. Mark DB, Shaw LK, DeLong ER, Califf RM, Pryor DB. Absence of sex bias in the referral of patients for cardiac catheterization. *N Engl J Med*. 1994;330(16):1101-6.
53. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, Wallace RB, Osfeld AM, Hennekens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation*. 1990;81(2):437-46.
54. Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification. *Ann Intern Med*. 2001;135(7):530-47. Erratum in *Ann Intern Med*. 2002;136(2):175.
55. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE, Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, et al. Estimating the likelihood of severe artery disease. *Am J Med*. 1991;90(5):553-62.
56. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27<sup>th</sup> Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1007-19.
57. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854-66.
58. Eleven-year survival in the Veteran Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1333-9.
59. Harris PJ, Harrell FE, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation*. 1979;60(6):1259-69.141.
60. Gersh BJ, Califf RM, Loop FD, Akins CW, Pryor DB, Takaro TC. Coronary bypass surgery in chronic stable angina. *Circulation*. 1989;79(6 Pt 2):146-59.
61. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE, Lee KL, Jones RH, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994;89(5):201-25.

62. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
63. Leape LL, Park RE, Bashore TM, Harrison JK, Davidson CJ, Brook RH, et al. Effect of variability in the interpretation of coronary angiograms on the appropriateness of use of coronary revascularization procedures. *Am Heart J*. 2000;139(1 Pt 1):106-13.
64. Erbel R, Schmermund A. Clinical significance of coronary calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(10):e172.
65. Elkeles R. Computed tomography imaging, coronary calcium and atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(8):1083-93.
66. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1996;94(5):1175-92.
67. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(1):126-40.
68. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(3):243-52.
69. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007;115(3):402-26.
70. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45.
71. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1860-70.
72. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):e584-636.
73. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(16):1986-93.
74. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
75. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
76. Cooper A, Timmis A, Skinner J; Guideline Development Group. Assessment of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c1118.
77. Yerramasu A, Lahiri A, Venuraju S, Dumo A, Lipkin D, Underwood SR, et al. Diagnostic role of coronary calcium scoring in the rapid access chest pain clinic: prospective evaluation of NICE guidance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Feb 9. [Epub ahead of print].
78. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al; American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91.
79. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):627-34.
80. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
81. Becker A, Leber A, White CW, Becker C, Reiser MF, Knez A. Multislice computed tomography for determination of coronary artery disease in a symptomatic patient population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(3):361-7.
82. Haberl R, Tittus J, Böhme E, Czernik A, Richartz BM, Buck J, et al. Multislice spiral computed tomographic angiography of coronary arteries in patients with suspected coronary artery disease: an effective filter before catheter angiography? *Am Heart J*. 2005;149(6):1112-9.
83. Drosch T, Brodoefel H, Reimann A, Thomas C, Tsiiflikas I, Heuschmid M, et al. Prevalence and clinical characteristics of symptomatic patients with obstructive coronary artery disease in the absence of coronary calcifications. *Acad Radiol*. 2010;17(10):1245-8.
84. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, et al; CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2533-40.
85. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al; Task Force Members. 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.
86. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354-471.

87. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):378-402.
88. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol*. 2009;19(4):816-28.
89. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724-32.
90. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(15):1469-75.
91. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):957-65.
92. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, Walker S, Cook J, Jia X, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess*. 2008;12(17):iii-iv, ix-143.
93. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: a Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2509-43.
94. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2135-44.
95. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; Society of Cardiovascular Computed Tomography; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiovascular Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010;122(21):e525-55.
96. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al; CONFIRM Investigators. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):849-60.
97. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1237-47.
98. van Werkhoven JM, Schuijff JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):623-32.
99. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 58(14):1414-22.
100. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1393-403.
101. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurny JT, et al; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308.
102. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148-304. Erratum in: *Circulation*. 2008;117(9):e180.
103. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2462-508.
104. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and the role of adenosine pharmacologic stress. *Am J Cardiol*. 2004;94(2A):26D-31D.
105. Botvinick EH. Current methods of pharmacologic stress testing and the potential advantages of new agents. *J Nucl Med Technol*. 2009;37(1):14-25.
106. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation*. 2004;110(7):835-42.
107. Nagel E, Lorenz C, Baer F, Hundley WG, Wilke N, Neubauer S, et al. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2001;3(3):267-81.

108. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1230-6.
109. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*. 1999;99(6):763-70.
110. Charoenpanichkit C, Hundley WG. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:59.
111. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation*. 1999;100(16):1697-702.
112. Kuijpers D, Ho KY, van Dijkman PR, Vliegthart R, Oudkerk M. Dobutamine cardiovascular magnetic resonance for the detection of myocardial ischemia with the use of myocardial tagging. *Circulation*. 2003;107(12):1592-7.
113. van Rugge FP, van der Wall EE, Spanjersberg SJ, de Roos A, Matheijssen NA, Zwinderman AH, et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and localization of coronary artery disease. Quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation*. 1994;90(1):127-38.
114. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1343-53.
115. Wahl A, Paetsch I, Roethemeyer S, Klein C, Fleck E, Nagel E. High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest. *Radiology*. 2004;233(1):210-6.
116. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapit P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation*. 2002;106(18):2328-33.
117. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1225-34.
118. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-76.
119. Wallace EL, Morgan TM, Walsh TF, Dall'Armellina E, Ntim W, Hamilton CA, et al. Dobutamine cardiac magnetic resonance results predict cardiac prognosis in women with known or suspected ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):299-307.
120. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(4):432-7.
121. Watkins S, McGeoch R, Lyne J, Steedman T, Good R, McLaughlin MJ, et al. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*. 2009;120(22):2207-13.
122. Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, Okinaka T, Isaka N, Nakano T, et al. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology*. 2003;229(1):209-16.
123. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29(4):480-9.
124. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*. 2001;103(18):2230-5.
125. Hamon M, Fau G, Née G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):29.
126. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everet CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-60.
127. Pilz G, Jeske A, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, et al. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1408-12.
128. Hartlage G, Janik M, Anadiotis A, Veledar E, Oshinski J, Kremastinos D, et al. Prognostic value of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance and dobutamine stress echocardiography in patients with low-risk chest pain. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(4):803-12.
129. Bodi V, Husser O, Sanchis J, Nunez J, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: a prospective multicenter registry. *Radiology*. 2012;262(1):91-100.
130. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MC, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614-62.
131. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406.
132. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
133. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23.
134. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation*. 1995;92(5):1117-25.
135. Azevedo Filho CF, Hadlich M, Petriz JL, Mendonça LA, Moll Filho JN, Rochitte CE. Quantification of left ventricular infarcted mass on cardiac magnetic resonance imaging: comparison between planimetry and the semiquantitative visual scoring method. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):118-24; 111-7.
136. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, et al; Gadoversetamide Myocardial Infarction Imaging Investigators. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008;117(5):629-37.

137. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2383-9.
138. Schelbert EB, Hsu LY, Anderson SA, Mohanty BD, Karim SM, Kellman P, et al. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):743-52.
139. Azevedo CF, Amado LC, Kraitchman DL, Gerber BL, Osman NF, Rochitte CE, et al. Persistent diastolic dysfunction despite complete systolic functional recovery after reperfused acute myocardial infarction demonstrated by tagged magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2004;25(16):1419-27.
140. Saeed M, Wendland MF, Masui T, Higgins CB. Reperfused myocardial infarctions on T1- and susceptibility-enhanced MRI: evidence for loss of compartmentalization of contrast media. *Magn Reson Med*. 1994;31(1):31-9.
141. Diesbourg LD, Prato FS, Wisenberg G, Drost DJ, Marshall TP, Carroll SE, et al. Quantification of myocardial blood flow and extracellular volumes using a bolus injection of Gd-DTPA: kinetic modeling in canine ischemic disease. *Magn Reson Med*. 1992;23(2):239-53.
142. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94(12):3318-26.
143. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;105(2):224-9.
144. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98(10):1006-14.
145. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374-9.
146. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet*. 2001;357(9249):21-8.
147. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-72.
148. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
149. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(10):1011-20.
150. Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1770-7.
151. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, McVeigh ER, Bluemke DA, Wu KC, et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(23):2734-41.
152. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115(15):2006-14.
153. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006;114(1):32-9.
154. Kim RJ, Shah DJ. Fundamental concepts in myocardial viability assessment revisited: when knowing how much is "alive" is not enough. *Heart*. 2004;90(2):137-40.
155. Knuesel PR, Nanz D, Wyss C, Buechi M, Kaufmann PA, von Schulthess GK, et al. Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization. *Circulation*. 2003;108(9):1095-100.
156. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Losada A, Nunez J, Pellicer M, et al. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1747-52.
157. Schwartzman PR, Srichai MB, Grimm RA, Obuchowski NA, Hammer DF, McCarthy PM, et al. Nonstress delayed-enhancement magnetic resonance imaging of the myocardium predicts improvement of function after revascularization for chronic ischemic heart disease with left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2003;146(3):535-41.
158. Azevedo CF, Amado LC, Kraitchman DL, Gerber BL, Edvardsen T, Osman NF, et al. The effect of intra-aortic balloon counterpulsation on left ventricular functional recovery early after acute myocardial infarction: a randomized experimental magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J*. 2005;26(12):1235-41.
159. Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Wu KC, Lima JA. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(9):1083-9.
160. Bingham SE, Hachamovitch R. Incremental prognostic significance of combined cardiac magnetic resonance imaging, adenosine stress perfusion, delayed enhancement, and left ventricular function over preimaging information for the prediction of adverse events. *Circulation*. 2011;123(14):1509-18.
161. Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Philips T, et al. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):825-35.
162. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med*. 1993;328(12):828-32. Erratum in *N Engl J Med*. 1993;330(2):152.
163. Post JC, van Rossum AC, Hofman MB, de Cock CC, Valk J, Visser CA. Clinical utility of two-dimensional magnetic resonance angiography in detecting coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1997;18(3):426-33.
164. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1863-9.
165. Post JC, van Rossum AC, Hofman MB, Valk J, Visser CA. Three-dimensional respiratory-gated MR angiography of coronary arteries: comparison with conventional coronary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(6):1399-404.
166. van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG, Rensing BJ, Hulshoff M, van Ooijen PM, et al. MR coronary angiography with breath-hold targeted volumes: preliminary clinical results. *Radiology*. 2000;217(1):270-7.
167. Li D, Dolan RP, Walovitch RC, Laufer RB. Three-dimensional MRI of coronary arteries using an intravascular contrast agent. *Magn Reson Med*. 1998;39(6):1014-8.
168. Jahnke C, Paetsch I, Nehrke K, Schnackenburg B, Gebker R, Fleck E, et al. Rapid and complete coronary arterial tree visualization with

- magnetic resonance imaging: feasibility and diagnostic performance. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2313-9.
169. Sakuma H, Ichikawa Y, Suzawa N, Hirano T, Makino K, Koyama N, et al. Assessment of coronary arteries with total study time of less than 30 minutes by using whole-heart coronary MR angiography. *Radiology*. 2005;237(1):316-21.
  170. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1946-50.
  171. Bunce NH, Lorenz CH, Keegan J, Lesser J, Reyes EM, Firmin DN, et al. Coronary artery anomalies: assessment with free-breathing three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology*. 2003;227(1):201-8.
  172. McConnell MV, Ganz P, Selwyn AP, Li W, Edelman RR, Manning WJ. Identification of anomalous coronary arteries and their anatomic course by magnetic resonance coronary angiography. *Circulation*. 1995;92(11):3158-62.
  173. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(3):772-9.
  174. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93(8):1520-6.
  175. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999;281(6):524-9.
  176. Stone PH, Turi ZG, Muller JE, Parker C, Hartwell T, Rutherford JD, et al. Prognostic significance of the treadmill exercise performance 6 months after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(5):1007-17.
  177. Mark DB, Hlatky MA, Harrel FE Jr, Lee KL, Calliff RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):793-800.
  178. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation*. 1995;91(3):663-70.
  179. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
  180. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-35.
  181. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340(8833):1421-5.
  182. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084-9.
  183. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigator. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102(6):624-9.
  184. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic event. *Caprie Steering Committee*. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
  185. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *Circulation*. 2000;101(6):590-3.
  186. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA*. 1999;282(21):2058-67.
  187. Serrano Jr CV, Soeiro AM, Franci A, Alves BR, Barbosa CJ, Machado Neto EA; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3supl3):1-93.
  188. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97(10):946-52.
  189. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(13):1793-802.
  190. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423.
  191. Jeu L, Cheng JW. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clin Ther*. 2003;25(9):2352-87.
  192. Kosoglou T, Meyer L, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(3):309-19.
  193. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2125-34.
  194. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut AP, et al; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2003;91(4):418-24.
  195. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-15.
  196. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):808-18.
  197. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-64.
  198. Carlson LA, Rössner S. Editorial: results of the coronary drug project--an interpretation. *Atherosclerosis*. 1975;22(3):317-23.
  199. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67.
  200. Effect of enalapril on mortality and the development of the heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685-91. Erratum in *N Engl J Med*. 1992;327(24):1768.
  201. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results on the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Trial. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
  202. Swedberg K, Held P, Kjekshe J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992;327(10):678-84.
  203. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):147-53. Erratum in *N Engl J Med*. 2000;342(10):748.

204. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril instable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8.
205. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
206. Pepine CS, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation*. 1994;90(2):762-8.
207. Von Armin T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):20-4.
208. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):311-6.
209. Röss-Jones DI, Oliver IM. A comparison of the antianginal efficacy of nifedipine alone and the fixed combination of atenolol and nifedipine. *Br J Clin Pract*. 1994;48(4):174-7.
210. Stone PH, Gibson RS, Glasson SP, DeWood MA, Parker JD, Kawanishi DT, et al. Comparison of Propranolol, Diltiazem, and Nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. Differential effects on ambulatory ischaemia exercise performance and angina symptoms. The ASIS Study Group. *Circulation*. 1990;82(6):1962-72.
211. Davies RF, Habibi H, Klink WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination in myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):619-25.
212. Vincenzi M, Braito E, Cappelletti F, Caponnetto S, De Ponti C, Distanto R, et al. [Verapamil in effort angina: a multi-centre study]. *G Ital Cardiol*. 1982;12(9):660-5.
213. Hopkinson ND, Hui KP, Smith MP, Hollinrake K. A comparison of sustained release verapamil versus atenolol for 24 h protection from exercise-induced angina pectoris. *Eur Heart J*. 1991;12(12):1273-7.
214. Findlay IN, MacLeod K, Gillen G, Elliott AT, Aitchison T, Dargie HJ. A double blind placebo controlled comparison of verapamil, atenolol, and their combination in patients with chronic stable angina pectoris. *Br Heart J*. 1987;57(4):336-43.
215. Weiner DA, McCabe CH, Cutler SS, Ryan TJ, Klein MD. The efficacy and safety of high-dose verapamil and diltiazem in the long-term treatment of stable exertional angina. *Clin Cardiol*. 1984;76(12):48-53.
216. Johnston DL, Lesoway R, Humen DP, Kostuk WJ. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris: a placebo-controlled, double-blind, randomized, crossover study. *Am J Cardiol*. 1985;55(6):680-7.
217. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N Engl J Med*. 1981;30(15):4862-6.
218. Turitto G, Pezzella A, Prati PL. [Diltiazem in spontaneous angina comparison with nifedipine and verapamil]. *G Ital Cardiol*. 1985;15(11):1079-84.
219. Strauss WE, Parisi AF. Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris. *Circulation*. 1985;71(5):951-7.
220. Henderson RA, O'Flynn N, Guideline Development Group. Management of stable angina summary of NICE guidance. *Heart*. 2012;98(6):500-7.
221. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol*. 1982;49(2):411-9.
222. ISIS-4 a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
223. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):337-44.
224. Munzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation*. 2011;123(9):2132-44.
225. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1289-95.
226. Gori T, Burstein JM, Ahmed S, Miner SE, Al-Hesayen A, Kelly S, et al. Folic acid prevents nitroglycerin-induced nitric oxide synthase dysfunction and nitrate tolerance a human in vivo study. *Circulation*. 2001;104(10):1119-23.
227. Schnorbus B, Schiewe R, Ostad MA, Medler C, Wachtlin D, Wenzel P, et al. Effects of pentaerythritol tetranitrate on endothelial function in coronary artery disease results of the PENTA study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(2):115-24.
228. Schuhmacher S, Oelze M, Bollmann F, Kleinert H, Otto C, Heeren T, et al. Vascular dysfunction in experimental diabetes is improved by pentaerythritol tetranitrate but not isosorbide-5-mononitrate therapy. *Diabetes*. 2011;60(10):2608-16.
229. Thum T, Wiebking V, Ertl G, Bauersachs J. Organic nitrates differentially modulate circulating endothelial progenitor cells and endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *Antioxid Redox Signal*. 2012;15(4):925-31.
230. Dragoni S, Gori T, Lisi M, Di Stolfo G, Pautz A, Kleinert H, et al. Pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin, but not isosorbide mononitrate, prevent endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(9):1955-9.
231. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology*. 2002;53(4):399-408.
232. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lapaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain ACoA:oxidase. *Circ Res*. 2000;86(5):580-8.
233. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW, et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol*. 1998;82(5A):42k-49k.
234. Kay L, Fenelli C, Aussedat J, Guarnieri C, Rossi A. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine effects on the energy state and mitochondrial function. *Am J Cardiol*. 1995;76(6):45B-49B.
235. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(2):148-51.
236. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkino D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(3):279-88.
237. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis*. 2003;14(2):171-9.

238. Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart*. 1997;78(4):353-7.
239. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):898-901.
240. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, Sisakian H, Di Napoli P, Alberti L, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):320-5.
241. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):913-22.
242. Kim JS, Kim CH, Chun KJ, Kim JH, Park YH, Kim J, et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(12):915-22.
243. Tsioufis K, Andrikopoulos G, Manolis A. Trimetazidine and Cardioprotection: facts and perspectives. *Angiology*. 2014 Apr 8. [Epub ahead of print].
244. Demirelli S, Karakelleoglu S, Gündoğdu F, Taş MH, Kaya A, Duman H, et al. The Impact of trimetazidine treatment on left ventricular functions and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*. 2013;43(7):462-7.
245. Labrou A, Giannoglou G, Zioutas D, Fragakis N, Katsaris G, Louridas G. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(2):143-50.
246. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, Com O, Pierre SV, Levy S, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2007;93(6):703-7.
247. Martins GF, Siqueira Filho AG, Santos JB, Assunção CR, Bottino F, Carvalho KG, et al. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):209-16.
248. Iskesen I, Kurdal AT, Eserdag M, Cerrahoglu M, Sirin BH. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2009;12(3):E175-9.
249. Iskesen I, Sarıbulbul O, Cerrahoglu M, Var A, Nazlı Y, Sirin H. Trimetazidine reduces oxidative stress in cardiac surgery. *Circ J*. 2006;70(9):1169-73.
250. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2529-36.
251. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30(5):540-8.
252. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16.
253. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7.
254. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):820-8.
255. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. *Drugs*. 2011;71(9):1105-19.
256. Kloner RA, Hines ME, Geunes-Boyer S. Efficacy and safety of ranolazine in patients with chronic stable angina. *Postgrad Med*. 2013;125(6):43-52.
257. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica, valvopatias e doenças da aorta. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(supl. 5):1-21.
258. Coronary angioplasty versus coronary artery surgery: the randomized intervention treatment of angina (RITA) Trial. *Lancet*. 1993;341(8845):573-8.
259. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:217-25. Erratum in *N Engl J Med*. 1997;336(2):147.
260. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty Versus Bypass Revascularization Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet*. 1995;346(8984):1179-84.
261. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med*. 1988;319(6):332-7.
262. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira AS, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1600-5.
263. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1743-51.
264. Favarato D, Hueb W, Gersh BJ, Soares PR, Cesar LA, da Luz PL, et al; First Year Follow-Up of MASS II Study. Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: the First Year Follow-Up of MASS II Study. *Circulation*. 2003;108Suppl 1:II21-3.
265. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.
266. Serrys PW, Morice MC, Kappetein P, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *TRIAL*. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. Erratum in *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
267. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
268. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, Myers WO, Foster ED, Passamani ER, et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS): an observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(4):513-24.
269. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, Mock MB, Holmes DR, Schaff HV, et al. Medical versus early surgical therapy in patients with triple-vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg*. 1987;44(5):471-86.
270. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 2 of 2. *Online J Curr Clin Trials*. 1994;Doc. no. 144.
271. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. Transmyocardial laser revascularization: a review. *J Clin Laser Med Surg*. 1993;11(1):15-9.
272. Galantier M, Moreira GB, Bub RF, Galantier J, Buffolo E, Carvalho AC, et al. Revascularização transmiocárdica a laser. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1996;11(2):67-74.

273. Gassler N, Wintzer HO, Stubbe HM, Wullbrand A, Helmchen U. Transmyocardial laser revascularization: histological features in human nonresponder myocardium. *Circulation*. 1997;95(2):371-5.
274. Saririan M, Eisenberg MJ. Myocardial laser revascularization for the treatment of end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):173-83.
275. Lee LY, O'Hara MF, Finnin EB, Hachamovitch R, Szulc M, Kligfield PD, et al. Transmyocardial laser revascularization with excimer laser: clinical results at 1 year. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(2):498-503.
276. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1029-36.
277. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1021-8.
278. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC, et al. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. ATLANTIC investigators: Angina Treatments—Lasers and Normal Therapies in Comparison. *Lancet*. 1999;354(9182):885-90.
279. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, et al. Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9152):519-24. Erratum in: *Lancet*. 1999;353(9165):1714.
280. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, Golf S, et al. Transmyocardial revascularization with CO<sub>2</sub> laser in patients with refractory angina pectoris: clinical results from the Norwegian randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1170-7.
281. Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC 3rd, Sapire KJ, Burkhoff D, et al. Holmium: YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(6):1596-602.
282. Briones E, Lacalle JR, Marin I. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD003712.
283. Schofield PM, McNab D; National Institute for Health and Clinical. NICE evaluation of transmyocardial laser revascularisation and percutaneous laser revascularisation for refractory angina. *Heart*. 2010;96(4):312-3.
284. Allen KB, Dowling RD, Schuch DR, Pfeffer TA, Marra S, Lefrak EA, et al. Adjunctive transmyocardial revascularization: five-year follow-up of a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(2):458-65.
285. Kim CB, Kesten R, Javier M, Hayase M, Walton AS, Billingham ME, et al. Percutaneous method of laser transmyocardial revascularization. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;40(2):223-8.
286. Oesterle SN. Laser percutaneous myocardial revascularization. *Am J Cardiol*. 1999;83:46-52.
287. Lauer B, Junghans U, Stahl F, Kluge R, Oesterle SN, Schuler G. Catheter-based percutaneous myocardial laser revascularization in patients with end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1663-70.
288. McGillion M, Cook A, Victor JC, Carroll S, Weston J, Teoh K, et al. Effectiveness of percutaneous laser revascularization therapy for refractory angina. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:735-47.
289. Stone GW, Teirstein PS, Rubenstein R, Schmidt D, Whitlow PL, Kosinski EJ, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of percutaneous transmyocardial laser revascularization in patients with nonrecanalizable chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(10):1581-7.
290. Leon MB, Kornowski R, Downey E, Weisz G, Baim DS, Bonow RO, et al. A blinded-randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1812-9.
291. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289(7):853-63. Erratum in *JAMA*. 2003;289(13):1638.
292. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al; STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355(10):1006-17.
293. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, Ting HH, Holmes DR Jr, Doyle BJ, et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(6):501-8.
294. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
295. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkovic C, et al; COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(7):677-87.
296. Wijesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):370-9.
297. Trikalinos TA, Siebert U, Lau J. Decision-analytic modeling to evaluate benefits and harms of medical tests: uses and limitations. *Med Decis Making*. 2009;29(5):E22-9.
298. Cecil WT, Kasteridis P, Barnes JW Jr, Mathis RS, Patric K, Martin S. A meta-analysis update: percutaneous coronary interventions. *Am J Manag Care*. 2008;14(8):521-8.
299. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005;111(22):2906-12.
300. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. 2004;109(11):1371-8.
301. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(2):70-6.
302. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al; STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1617-25.
303. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
304. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(5):1013-25.
305. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70. Erratum in *Lancet* 1994;344(8934):1446.
306. Goy JJ, Eeckhout E, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M, et al. Coronary angioplasty versus left internal mammary artery grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis. *Lancet*. 1994;343(8911):1449-53.

307. Ciszowski M, Drzewiecka-Gerber A, Ulczok R, Abu Samra R, Drzewiecki J, Guzy M, et al. Primary direct stenting versus endoscopic atraumatic coronary artery bypass surgery in patients with proximal stenosis of the left anterior descending coronary artery—a prospective, randomised study. *Kardiol Pol.* 2004;61(9):253-61.
308. Diegeler A, Thiele H, Falk V, Hambrecht R, Spyridis N, Sick P, et al. Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med.* 2002;347(8):561-6.
309. Drenth DJ, Veeger NJ, Middel B, Zijlstra F, Boonstra PW. Comparison of late (four years) functional health status between percutaneous transluminal angioplasty intervention and off-pump left internal mammary artery bypass grafting for isolated high-grade narrowing of the proximal left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol.* 2004;94(11):1414-7.
310. Hong SJ, Lim DS, Seo HS, Kim YH, Shim WJ, Park CG, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation vs. minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) in patients with left anterior descending coronary artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64(1):75-81.
311. Ben-Gal Y, Mohr R, Braunstein R, Finkelstein A, Hansson N, Hendler A, et al. Revascularization of left anterior descending artery with drug-eluting stents: comparison with minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):2067-71.
312. Goy JJ, Kaufmann U, Hurni M, Cook S, Versaci F, Ruchat P, et al; SIMA Investigators. 10-year follow-up of a prospective randomized trial comparing bare-metal stenting with internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis the SIMA (Stenting versus Internal Mammary Artery grafting) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):815-7.
313. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ.* 2007;334(7594):617.
314. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J.* 2001;142(1):119-26.
315. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1420-8.
316. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. 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.
317. 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. *Circulation.* 2003;107(23):2900-7.
318. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batiles D, Brunken RC, et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(6):997-1004.
319. Sawada S, Bapat A, Vaz D, Weksler J, Fineberg N, Greene A, et al. Incremental value of myocardial viability for prediction of long-term prognosis in surgically revascularized patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2099-105.
320. Benzer W, Hofer S, Oldridge NB. Health-related quality of life in patients with coronary artery disease after different treatments for angina in routine clinical practice. *Herz.* 2003;28(5):421-8.
321. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. *Randomized Intervention Treatment of Angina.* *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(4):907-14.
322. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Sievert U, Ikeno F, Van t Veer M, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.
323. Winjs W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-55.
324. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Sievert U, Ikeno F, Bornschein B, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(3):177-84.
325. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001. Erratum in *N Engl J Med.* 2012;367(18):176.
326. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongprapanut N, Leeser MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2004;110(18):2831-6.
327. Barlis P, Schmitt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *Eurointervention.* 2009;4(4):529-33.
328. 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. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(2):135.
329. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(9):857-81. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(14):1336.
330. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e123-210.
331. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(4):E266-355.

332. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcome for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1505-11.
333. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*. 1997;350(9076):461-8.
334. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70.
335. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. The BARI 2 study group. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
336. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2011;123(14):1492-500.
337. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, et al; Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators. 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 Cardiovasc Interv*. 2008;1(5):469-79.
338. Pfisterer M; Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation*. 2004;110(10):1213-8.
339. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):575-81.
340. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.
341. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(4):1420-8.
342. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(11):894-904.
343. SoS Investigators. Coronary artery-bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9338):965-70.
344. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, et al; Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1117-24.
345. Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, et al; BARI Investigators. Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1440-9.
346. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2174-83.
347. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I371-6.
348. Wu C, Zhao S, Wechsler AS, Lahey S, Walford G, Culliford AT, et al. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):2132-8.
349. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1467-76.
350. Favarato ME, Hueb W, Boden WE, Lopes N, Nogueira CR, Takiuti M, et al. Quality of life in patients with symptomatic multivessel coronary artery disease: a comparative post hoc analyses of medical, angioplasty or surgical strategies-MASS II trial. *Int J Cardiol*. 2007;116(3):364-70.
351. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al; American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115(6):813-8.
352. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011;306(1):53-61.
353. Ko DT, Guo H, Wijesundera HC, Natarajan MK, Nagpal AD, Feindel CM, et al; Cardiac Care Network (CCN) of Ontario Variations in Revascularization Practice in Ontario (VRPO) Working Group. Assessing the association of appropriateness of coronary revascularization and clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1876-84.
354. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301(2):61-8.
355. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC, et al; ARTS II Investigators. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1093-101.
356. Rodriguez AE, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, Mieres J, Rodriguez Alemparte M, Berrocal D, et al. Revascularization strategies of coronary multiple vessel disease in the Drug Eluting Stent Era: one year follow-up results of the ERACI III Trial. *EuroIntervention*. 2006;2(1):53-60.
357. Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(2):117-24.
358. Moshkovitz Y, Mohr R, Medalion B, Hyam E, Herz I, Deitch I, et al. Drug-eluting stents compared with bilateral internal thoracic artery grafts for diabetic patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1455-62.
359. Wu X, Chen Y, Liu H, Teirstein PS, Kirtane AJ, Ge C, et al. Comparison of long-term (4-year) outcomes of patients with unprotected left main coronary artery narrowing treated with drug-eluting stents versus coronary-artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):172834.

360. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
361. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121(24):2645-53.
362. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
363. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stähle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2125-34.
364. Teirstein PS, Price MJ. Left main percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17):1605-13.
365. de la Torre Hernandez JM, Hernandez Hernandez F, Alfonso F, Rumoroso JR, Lopez-Palop R, Sadaba M, et al; LITRO Study Group (Spanish Working Group on Interventional Cardiology). Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):351-8.
366. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, Song HG, Kim WJ, Park DW, et al. Intravascular ultrasound-derived predictors for fractional flow reserve in intermediate left main disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(11):1168-74.
367. Park SJ, Kim YH, Park DW, Lee SW, Kim WJ, Suh J, et al; MAIN-COMPARE Investigators. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(3):167-77.
368. Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, Bochenek A, Trela B, Konkolewska M, et al. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(16):1500-11.
369. Pandya SB, Kim YH, Meyers SN, Davidson CJ, Flaherty JD, Park DW, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery stenosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):602-11.
370. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
371. Capodanno D, Di Salvo ME, Tamburino C. Impact of right coronary artery disease on mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2010;6(4):454-60.
372. Takagi K, Ielasi A, Chieffo A, Basavarajaiah S, Latib A, Montorfano M, et al. Impact of residual chronic total occlusion of right coronary artery on the long-term outcome in patients treated for unprotected left main disease: the Milan and New-Tokyo registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(2):154-60.
373. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1718-27.
374. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639-50.
375. Anderson WF. Human gene therapy. *Nature*. 1998;392(6679 Suppl):25-30.
376. Morishita R. Perspective in progress of cardiovascular gene therapy. *J Pharmacol Sci*. 2004;95(1):1-8.
377. Baker AH. Designing gene delivery vectors for cardiovascular gene therapy. *Prog Biophys Mol Biol*. 2004;84(2-3):279-99.
378. National Institutes of Health (NIH). 2013. Human gene transfer protocols. [Accessed on 2013 Oct 29]. Available from: <http://oba.ord.nih.gov/oba/rac/protocol.pdf>
379. Hockel M, Schlenger K, Doctrow S, Kissel T, Vaupel P. Therapeutic angiogenesis. *Arch Surg*. 1993;128(4):423-9.
380. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation*. 1998;98(25):2800-4.
381. Symes JF, Losordo DW, Vale PR, Lathi KG, Esakof DD, Mayskiy M, et al. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(3):830-6.
382. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Kligfield PD, Okin PM, Hackett NR, et al. Six-month assessment of a phase I trial of angiogenic gene therapy for the treatment of coronary artery disease using direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing the VEGF121 cDNA. *Ann Surg*. 1999;230(4):466-70.
383. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, Penny W, Brinker J, Marmur JD, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2002;105(11):1291-7.
384. Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, Iskandrian AE, Rade JJ, Marrott P, et al; Angiogene GENE Therapy (AGENT-2) Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1339-47.
385. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, et al; VIVA Investigators. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*. 2003;107(10):1359-65.
386. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-7.
387. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428(6983):668-73.
388. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Säwén P, Röhl W, Hescheler J, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*. 2004;10(5):494-501.
389. Sunkomat JN, Gaballa MA. Stem cell therapy in ischemic heart disease. *Cardiovasc Drug Rev*. 2003;21(4):327-42.
390. Shantsila E, Watson T, Tse HF, Lip GY. New insights on endothelial progenitor cell subpopulations and their angiogenic properties. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):669-71.
391. Friedrich EB, Walenta K, Scharlau J, Nickenig G, Werner N. CD34-/CD133+/VEGFR-2+ endothelial progenitor cell subpopulation with potent vasoregenerative capacities. *Circ Res*. 2006;98(3):e20-5.
392. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, Murayama T, Oyama A, Silver M, et al. CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation*. 2006;114(20):2163-9.

393. Beeres SL, Bax JJ, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Fibbe WE, van der Wall EE, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2007;100(7):1094-8.
394. Rehman J, Li J, Orschell CM, March KL. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation.* 2003;107(8):1164-9.
395. Sieveking DP, Buckle A, Celermajer DS, Ng MK. Strikingly different angiogenic properties of endothelial progenitor cell subpopulations: insights from a novel human angiogenesis assay. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(6):660-8.
396. Perin EC, Silva GV. Stem cell therapy for cardiac diseases. *Curr Opin Hematol.* 2004;11(6):399-403.
397. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410(6829):701-5.
398. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korbiling M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ -enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation.* 2003;108(17):2070-3.
399. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature.* 2004;428(6983):664-8.
400. Zhang S, Wang D, Estrov Z, Raj S, Willerson JT, Yeh ET. Both cell fusion and transdifferentiation account for the transformation of human peripheral blood CD34-positive cells into cardiomyocytes in vivo. *Circulation.* 2004;110(25):3803-7.
401. Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation.* 2005;111(22):2981-7.
402. Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, Oyamada A, Nakamori S, Nishimura H, et al. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113(10):1311-25.
403. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med.* 2001;7(4):430-6.
404. Agataj, Chao L, Chao J. Kallikrein gene delivery improves cardiac reserve and attenuates remodeling after myocardial infarction. *Hypertension.* 2002;40(5):635-9.
405. Zhang S, Shpall E, Willerson JT, Yeh ET. Fusion of human hematopoietic progenitor cells and murine cardiomyocytes is mediated by alpha 4 beta 1 integrin/vascular cell adhesion molecule-1 interaction. *Circ Res.* 2007;100(5):693-702.
406. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003;361(9351):47-9.
407. Beeres SL, Bax JJ, Kaandorp TA, Zeppenfeld K, Lamb HJ, Dibbets-Schneider P, et al. Usefulness of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in patients with severe angina pectoris and stress-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2006;97(9):1326-31.
408. Tse HF, Thambar S, Kwong YL, Rowlings P, Bellamy G, McCrohon J, et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J.* 2007;28(24):2998-3005.
409. Boyle AJ, Whitbourn R, Schlicht S, Krum H, Kocher A, Nandurkar H, et al. Intra-coronary high-dose CD34+ stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: a 12-month follow-up. *Int J Cardiol.* 2006;109(1):21-7.
410. Lipinski MJ, Biondi-Zoccai GC, Abbate A, Khianey R, Sheiban I, Bartunek J, et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(18):1761-7.
411. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, Udelson JE, Veereshwarayya V, Durgin M, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;115(25):3165-72.
412. van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, Roes SD, Stokkel MP, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(19):1997-2004.
413. Wang S, Cui J, Peng W, Lu M. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina. *Cardiology.* 2010;117(2):140-7.
414. Losordo DW, Henry TD, Davidson C, Sup Lee J, Costa MA, Bass T, et al; ACT34-CMI Investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res.* 2011;109(4):428-36.
415. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation.* 2002;106(24):3009-17.
416. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation.* 2003;107(18):2294-302.
417. Kornowski R, Hong MK, Gepstein L. Preliminary animal and clinical experiences using an electromechanical mapping procedure to distinguish infarcted from healthy myocardium. *Circulation.* 1998;98(11):1116-24.
418. Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I, Sheridan D, Cheng AS, Petersen SE, et al. Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium: a magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment. *Circulation.* 2005;112(21):3289-96.
419. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet.* 2003;361(9351):45-6.
420. Gowdak LH, Schettler IT, Rochitte CE, Lisboa LA, Dallon LA, César LA, et al. Early increase in myocardial perfusion after stem cell therapy in patients undergoing incomplete coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4(1):106-13.
421. Gowdak LH, Schettler IT, Baptista E, Lopes NL, Rochitte CE, Vieira ML, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow cells as an adjunctive therapy to incomplete myocardial revascularization – safety issues. *Clinics (Sao Paulo).* 2008;63(2):207-14.
422. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH, dos Santos RR, Dohmann HF, Krieger JE, et al. Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies – MiHeart Study. *Trials.* 2007;8:2.
423. Povsic TJ, Junge C, Nada A, Schatz RA, Harrington RA, Davidson CJ, et al. A phase 3, randomized, double-blinded, active-controlled, unblinded standard of care study assessing the efficacy and safety of intramyocardial autologous CD34+ cell administration in patients with refractory angina: design of the RENEW study. *Am Heart J.* 2013;165(6):854-61.
424. Forcillo J, Stevens LM, Mansour S, Prieto I, Salem R, Baron C, et al. Implantation of CD133+ stem cells in patients undergoing coronary bypass surgery: IMPACT-CABG pilot trial. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):441-7.
425. Szöke K, Brinckmann JE. Concise review: therapeutic potential of adipose tissue-derived angiogenic cells. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(9):658-67.
426. Tocci A, Forte L. Mesenchymal stem cell: use and perspectives. *Hematol J.* 2003;4(2):92-6.

427. Qayyum AA, Haack-Sørensen M, Mathiasen AB, Jørgensen E, Eklund A, Kastrup J. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia (MyStromalCell Trial): study design. *Regen Med.* 2012;7(3):421-8.
428. Silva GV, Litovsky S, Assad JA, Sousa AL, Martin BJ, Vela D, et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model. *Circulation.* 2005;111(2):150-6.
429. Dai W, Hale SL, Martin BJ, KuanglQ, Dow JS, Wold LE, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: short- and long-term effects. *Circulation.* 2005;112(2):214-23.
430. Grauss RW, Winter EM, van Tuyn J, Pijnappels DA, Steijn RV, Hogers B, et al. Mesenchymal stem cells from ischemic heart disease patients improve left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(4):H2438-47.
431. Panfilov IA, De Jong R, Takashima S, Duckers HJ. Clinical study using adipose-derived mesenchymal-like stem cells in acute myocardial infarction and heart failure. *Methods Mol Biol.* 2013;1036:207-12.
432. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;114(6):763-76.
433. Dawn B, Stein AB, Urbanek K, Rota M, Whang B, Rastaldo R, et al. Cardiac stem cells delivered intravascularly traverse the vessel barrier, regenerate infarcted myocardium, and improve cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(10):3766-71.
434. Tang XL, Rokosh G, Sanganalmath SK, Yuan F, Sato H, Mu J, et al. Intracoronary administration of cardiac progenitor cells alleviates left ventricular dysfunction in rats with a 30-day-old infarction. *Circulation.* 2010;121(2):293-305.
435. Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Stem Cells in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2011;378(9806):1847-57.
436. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
437. Kim LJ, King SB 3rd, Kent K, Brooks MM, Kip KE, Abbott JD, et al; BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Type 2 Diabetes) Study Group. Factors related to the selection of surgical vs percutaneous revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease in the BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(5):384-92.
438. Brooks MM, Chung SC, Helmy T, Hillegass WB, Escobedo J, Melsop KA, et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Health status after treatment for coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *Circulation.* 2010;122(17):1690-9.
439. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al; SYNTAX Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(5):1006-13.
440. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(4):e000354.
441. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1331.
442. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al; American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):734-9.
443. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation.* 2008;118(16):1626-36.
444. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57.
445. Birkmeyer JD, O'Connor GT, Quinton HB, Ricci MA, Morton JR, Leavitt BJ, et al. The effect of peripheral vascular disease on in-hospital mortality rates with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Vasc Surg.* 1995;21(3):445-52.
446. Mesh CL, Cmolik BL, Van Heekeren DW, Lee JH, Whittlesey D, Graham LM, et al. Coronary bypass in vascular patients: a relatively high-risk procedure. *Ann Vasc Surg.* 1997;11(6):612-9.
447. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, et al. Risk stratification of in-hospital mortality for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):661.
448. O'Rourke DJ, Quinton HB, Piper W, Piper W, Hernandez F, Morton J, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival in patients with peripheral vascular disease after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(2):466-70.
449. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997;95(8):2037-43.
450. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. *Eur Heart J.* 2006;27(4):413-8.
451. Gurfinkel EP, Perez de la Hoz R, Brito VM, Duronto E, Dabbous OH, Gore JM, et al; GRACE Investigators. Invasive vs non-invasive treatment in acute coronary syndromes and prior bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2007;119(1):65-72.
452. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Goormastic M, Stewart RW, Novoa R, et al. The effect of coronary reoperation on the survival of patients with stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(4):605-12.
453. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, et al; Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):143-9.
454. Pfäutsch P, Frantz E, Ellmer A, Sauer HU, Fleck E. [Long-term outcome of therapy of recurrent myocardial ischemia after surgical revascularization]. *Z Kardiol.* 1999;88(7):489-97.
455. Subramanian S, Sabik JF 3rd, Houghtaling PL, Nowicki ER, Blackstone EH, Lytle BW. Decision- making for patients with patent left internal thoracic artery grafts to left anterior descending. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1392-8.

