

Ponto  
de Vista

## Estratificação dos Pacientes de Alto Risco para Eventos Cardiovasculares

# 7

### Stratification of High-Risk Patients for Cardiovascular Events

Marco Antonio de Mattos, Daniele Gusmão Toledo, Carlos Eduardo de Mattos, Bernardo Rangel Tura

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras

**Palavras-chave:** Estratificação de risco, Isquemia miocárdica, Isquemia silenciosa, Doença arterial coronariana, Alto risco cardiovascular

**Key words:** Risk stratification, Myocardial ischemia, Silent ischemia, Arterial coronary disease, High cardiovascular risk

#### Resumo

A avaliação de risco cardiovascular deve ser inicialmente realizada na visita ambulatorial, utilizando-se um Escore de risco. Cerca de 25% da população americana é categorizada como de alto risco, com uma predição de eventos em 10 anos acima de 20%, e um risco de evento coronariano grave maior que 2% ao ano. Tais pacientes são portadores de doença arterial coronariana ou são considerados como equivalentes de risco para DAC. A presença de isquemia miocárdica é um dos fatores relacionados à pior evolução dos indivíduos com ou sem DAC. A detecção de isquemia silenciosa através de testes indutores em pacientes de alto risco pode adicionar informação prognóstica, direcionar para um controle agressivo dos fatores de risco, permitir maior investigação diagnóstica e terapêutica e monitorar a eficácia das estratégias de intervenção no risco cardiovascular.

#### Abstract

Cardiovascular risk assessment begins in the physician's office with a risk score. Approximately 25% of American population belongs in high-risk category with events prediction in ten years greater than 20% and have a risk for hard coronary event greater than 2% per year. Such patients either have coronary heart disease (CHD) or are considered to have a CHD risk equivalent. Myocardial ischemia is one of the factors associated with poor outcome in asymptomatic individuals as well as those with CHD. Exercise-induced silent ischemia in high risk patients may improve prognostic information, to direct toward aggressive risk-factors control, to permit major diagnostic and therapeutic investigation and monitor the effectiveness of cardiovascular risk-intervention strategies.

#### Introdução

Pacientes de alto risco são aqueles que apresentam probabilidade de ter um evento coronariano  $\geq 20\%$  em 10 anos<sup>1</sup>. A isquemia miocárdica é preditora de doença arterial coronariana (DAC) fisiologicamente significativa, conforme demonstrado nos últimos 20 anos em diversos estudos prospectivos epidemiológicos e observacionais. Sua presença está associada à evolução adversa mesmo em indivíduos assintomáticos<sup>2-5</sup>.

A Associação Americana do Coração e o Colégio Americano de Medicina do Esporte recomendam que homens  $\geq 45$  anos e mulheres  $> 55$  anos de idade, aparentemente saudáveis, sejam submetidos a teste de esforço antes de atividade física intensa<sup>6</sup>.

Entretanto, a pesquisa rotineira de isquemia miocárdica em indivíduos assintomáticos ainda é controversa e de grande interesse de discussão na comunidade científica. A questão problemática é se os indivíduos assintomáticos com fatores de risco

para DAC devem ser submetidos a testes indutores de isquemia para a identificação do risco futuro de eventos cardíacos.

## Categorias de Risco

De acordo com a V Conferência sobre Prevenção<sup>1</sup>, a avaliação de risco deve ser feita inicialmente na visita ambulatorial, utilizando-se um modelo como o Escore de risco de Framingham<sup>7</sup> que resultará na estimativa de risco relativo e absoluto de evento cardíaco em 10 anos, de acordo com uma das três categorias de risco.

Em uma categoria estão os indivíduos sem fatores de risco (FR) clássicos para DAC, compreendendo o grupo de baixo escore de risco de Framingham. Este grupo corresponde a aproximadamente 35% da população norte-americana, com idade acima de 20 anos, com risco absoluto para eventos graves (infarto do miocárdio, insuficiência coronariana e morte por DAC) inferior a 6% e risco médio de evento coronariano agudo de 2,7% em 10 anos<sup>8</sup>.

Os indivíduos de risco intermediário compreendem 40% da população americana, com risco de evento em 10 anos entre 10-20%, e risco médio de 14,8%.

Cerca de 25% da população americana adulta é de alto risco (Quadro 1), com uma predição de eventos em 10 anos acima de 20% e risco médio de 32%. De acordo com os dados de Framingham<sup>7</sup>, estes indivíduos apresentam um risco de evento coronariano grave maior que 2% ao ano. Tais pacientes são portadores de DAC ou são considerados como equivalentes de risco para DAC<sup>9</sup>.

### Quadro 1

#### Pacientes de alto risco cardiovascular

- Doença arterial coronariana (DAC) estabelecida subclínica
- Outras formas clínicas de doença aterosclerótica
  - Doença arterial periférica
  - Doença arterial carotídea (AVE isquêmico/transitório)
  - Aneurisma de aorta abdominal
- Múltiplos fatores de risco para DAC (risco estimado em 10 anos para IAM ou morte súbita >20%)
- Diabetes mellitus, particularmente com microalbuminúria
- Síndrome metabólica

## Significado Prognóstico da Isquemia Miocárdica Silenciosa

Frente a pacientes de alto risco e assintomáticos, três questões são importantes: a) Os pacientes devem ser submetidos a teste indutor de isquemia (teste de esforço) para identificar o risco de eventos futuros? b) Que conduta tomar frente aos pacientes com testes alterados? c) O quanto estes exames alteram a conduta dos pacientes assintomáticos? Estas são perguntas clinicamente relevantes que devem ser avaliadas.

O valor prognóstico da isquemia silenciosa, detectada através do teste ergométrico, varia consideravelmente nos estudos publicados<sup>4,10-13</sup> devido provavelmente a diferentes critérios de seleção.

Diversos estudos mostram que a isquemia miocárdica esforço-induzida está relacionada ao aumento do risco futuro de eventos coronarianos em pacientes com DAC e, da mesma forma, a isquemia silenciosa também desempenha papel prognóstico semelhante em indivíduos assintomáticos de alto risco<sup>14-16</sup>.

Um dos primeiros estudos que avaliou o risco de morte de origem cardíaca foi o *Seattle Heart Watch*, incluindo prospectivamente 4000 indivíduos saudáveis. O risco anual de morte cardíaca foi 5 vezes maior naqueles pacientes que apresentaram qualquer FR clássico e pelo menos duas alterações no teste ergométrico<sup>3,4</sup>.

Em 1980, McHenry et al.<sup>17</sup> demonstraram aumento de quase 8 vezes no risco de eventos cardíacos ao estudarem 916 indivíduos com idade entre 27-35 anos, saudáveis, que apresentaram teste de esforço anormal.

Três outros estudos prospectivos avaliaram a interação entre alterações do teste ergométrico com FR clássicos. O estudo MRFIT (*Multiple Risk Factor Interventional Trial*) analisou 12422 homens saudáveis com idade média de 52,2 anos submetidos ao teste ergométrico (TE) e seguidos por 7 anos. Aqueles com teste alterado apresentaram mortalidade por DAC 4 vezes maior em relação aos indivíduos com teste normal (7,6 vs 2 por 1000 indivíduos-ano). Este resultado sugere que o TE possa identificar os indivíduos de alto risco que se beneficiariam da redução do risco<sup>18</sup>.

No estudo *Lipid Research Clinics Mortality*, Gordon et al.<sup>19</sup> incluíram 3775 homens com dislipidemia, metade em uso de colestiramina e o restante com placebo. Observaram risco cumulativo

de mortalidade quase 10 vezes maior no grupo-placebo entre aqueles com TE alterado (depressão  $\geq 1\text{mm}$ ) do que naqueles com TE negativo. Durante o seguimento de 7,4 anos, a taxa de mortalidade no grupo com TE positivo foi de 6,7% vs 1,3% no grupo com TE negativo. Ekelund et al.<sup>20</sup> encontraram aumento de 5 vezes na mortalidade em pacientes com resposta isquêmica durante TE em comparação àqueles com TE negativo no *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* (LRC-CPPT).

Giagnoni et al.<sup>13</sup> avaliaram o valor prognóstico independente das alterações do segmento ST através de bicicleta ergométrica em 10723 indivíduos sem DAC e portadores de hipertensão arterial sistêmica. No seguimento de 6 anos, os 135 indivíduos que apresentaram depressão do ST  $\geq 1\text{mm}$  durante o teste, quando comparados com o grupo-controle, apresentaram um risco 5 vezes maior de eventos coronarianos. Katznel et al.<sup>21</sup>, em estudo que envolveu 170 homens idosos sedentários comparados a saudáveis não-idosos, submetidos a teste ergométrico, encontraram isquemia silenciosa em 22%. Durante o acompanhamento de 7 anos, 46% destes apresentaram evento cardíaco significativo quando comparados a apenas 14 (11%) dos indivíduos sem isquemia silenciosa.

Embora estes estudos tivessem demonstrado uma pior evolução para os indivíduos com teste alterado, não se determinou se estava diretamente associado à presença de isquemia miocárdica ou, por exemplo, capacidade funcional alterada. Além disso, estes estudos não avaliaram o papel da isquemia silenciosa, pois foram incluídos indivíduos com dor torácica.

Com o objetivo de avaliar o significado prognóstico da isquemia silenciosa durante o teste ergométrico e sua relação com o risco de eventos coronarianos agudos fatais e não-fatais em homens com idade média de 52,2 anos sem DAC prévia, Laukkanen et al.<sup>22</sup> avaliaram 1769 finlandeses que participaram do *Kupio Ischemia Heart Disease Risk Factor Study*<sup>23</sup> com dados completos do eletrocardiograma antes e após o teste ergométrico, tanto de baixo quanto de alto risco, porém não portadores de DAC. A idade média foi de 52,2 anos (42-60 anos) com seguimento médio de 10,2 anos (0,7-13,8 anos). Foram observados 10,7% de indivíduos com isquemia silenciosa (IS) durante o teste e 3,1% na fase de recuperação. Aqueles com IS tinham níveis mais altos de colesterol e de pressão arterial e risco 1,7 vezes maior de evento coronariano agudo não-fatal (15,3% vs 9,2%) e 3,5 de morte (7,9% vs 2,4%) comparados aos indivíduos sem IS, mesmo após

ajuste para FR clássicos. A IS durante o esforço e na recuperação esteve também estatística e significativamente associada ao aumento da mortalidade cardiovascular. Quando associada à presença de tabagismo, dislipidemia e hipertensão arterial, a IS foi a maior preditora de eventos coronarianos agudos em relação aos homens sem estes FR. Este estudo demonstra o valor prognóstico independente da isquemia miocárdica silenciosa esforço-induzida em relação ao risco coronariano.

Uma das críticas do baixo valor prognóstico do teste de esforço em indivíduos assintomáticos recai sobre os resultados falso-positivos e negativos. Entretanto, em indivíduos com probabilidade pré-teste de DAC alta, isto é, aqueles com FR, a frequência de falso-positivo para isquemia miocárdica é menor do que naqueles sem FR, diminuindo o viés deste resultado. O valor preditivo do teste é dependente da prevalência da doença na população testada<sup>1</sup>.

Apesar da falta de dados definitivos, a literatura médica sugere que a terapia antiisquêmica através de tratamento médico ou revascularização favoravelmente altera o prognóstico em pacientes com IS, uma vez que o prognóstico destes pacientes é pior do que aquele de indivíduos sem IS. Dois pequenos estudos avaliaram a evolução do tratamento em pacientes com IS: ACIP e ASIST.

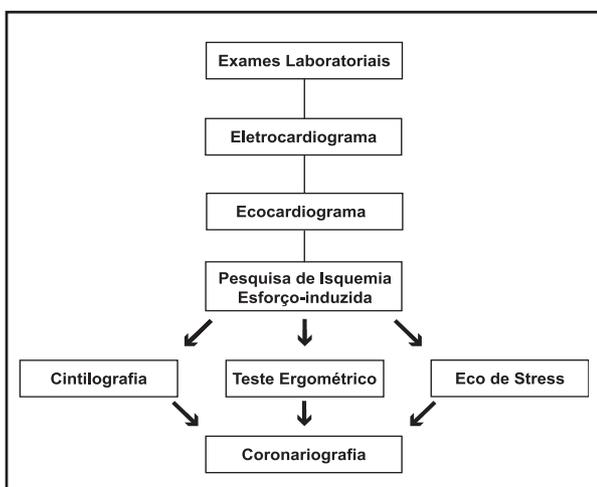
O estudo ASIST<sup>24</sup> avaliou 306 pacientes ambulatoriais com angina leve ou assintomáticos, TE alterado e IS ao Holter 24h. Os pacientes foram randomizados para atenolol 100mg/dia ou placebo, de modo cego. Após 4 semanas, o grupo de pacientes tratados com atenolol apresentou menos episódios de IS ao Holter assim como melhor sobrevida livre de eventos.

No ACIP<sup>25</sup> foram incluídos 558 pacientes com DAC angiograficamente documentada e IS durante o Holter. Foram randomizados para uma de três estratégias: a) tratamento médico com atenolol/nifedipina ou diltiazem/dinitrato de isossorbida; b) angioplastia coronariana; ou c) cirurgia de revascularização miocárdica. Após 1 ano de seguimento, a CRM suprimiu a IS mais eficazmente que a angioplastia e o tratamento médico, não sendo detectado diferenças em relação à frequência de infarto do miocárdio, angina instável, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca. Entretanto, o número total de eventos adversos foi menor nos pacientes submetidos à CRM<sup>26</sup>.

## Estratificação de Risco

Baseado nos dados acima expostos em que a presença de isquemia miocárdica, independente de sintomas associados, é quem determina o prognóstico dos indivíduos com ou sem DAC, torna-se imperativo avaliar se pacientes categorizados como de alto risco são portadores de isquemia silenciosa<sup>27</sup>.

A avaliação (Figura 1) deve inicialmente ser feita através da história, exame físico e solicitação de exames sanguíneos para avaliação dos perfis lipídico e glicêmico, com posterior categorização do risco cardiovascular. Não se pode deixar de avaliar os pulsos periféricos à procura de doença vascular (sopros, alterações de pulsatilidade), pois diversos estudos publicados mostram que a estenose de carótida associa-se à DAC assintomática, em alta incidência. Urbinati et al.<sup>28</sup> realizaram cintilografia miocárdica em 106 pacientes sem sintomas coronarianos antes da endarterectomia e encontraram 25% de resultados anormais. Okin et al.<sup>29</sup> submeteram 204 pacientes assintomáticos à ultrassonografia carotídeana e ao teste ergométrico (TE), sendo a isquemia miocárdica esforço-induzida detectada em 35 pacientes. Hertzner et al.<sup>30</sup> empregaram a coronariografia em 200 pacientes sem sintomas de DAC e com sopro carotídeo. Destes, 40% tinham DAC grave, definida como estenose >70% em pelo menos 1(uma) artéria coronária. Dados do estudo Framingham<sup>31</sup> indicam que pacientes com sopro carotídeo são de alto risco para infarto do miocárdio e morte vascular, comparados àqueles sem sopro. Em geral, 25-60% dos pacientes com doença carotídeoana sem sintomas de DAC têm isquemia miocárdica induzida ou evidência angiográfica de DAC.



**Figura 1**  
Algoritmo de estratificação de risco

O eletrocardiograma de repouso de 12 derivações pode ser normal em 25-50% dos casos e, portanto, não exclui DAC assintomática. Alterações basais, tais como hipertrofia ventricular esquerda, síndrome de pré-excitação ventricular e distúrbios eletrolíticos podem dificultar a análise do ECG.

É bem definida na literatura que um dos preditores de mortalidade na DAC é a função sistólica ventricular esquerda, que pode ser avaliada por meio da ecocardiografia transtorácica, além das espessuras miocárdicas, válvulas, avaliação segmentar e detecção de infarto prévio. O estudo CASS<sup>32</sup> claramente demonstrou que os pacientes que apresentam boa função ventricular evoluem ao longo de 4 anos com maior sobrevida do que aqueles com disfunção ventricular.

A pesquisa de isquemia miocárdica e sua gravidade pode ser realizada por meio de teste provocativo. A escolha do método inicial vai depender do resultado do ECG de repouso, da capacidade do paciente exercitar-se, da acurácia diagnóstica, do poder preditivo do teste e dos custos. O mais amplamente utilizado e de baixo custo é o TE, com a vantagem de fornecer uma estimativa da capacidade funcional. Entretanto, apresenta limitação em pacientes incapacitados para se exercitar e naqueles com ECG de repouso anormal (bloqueio do ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda). Em pacientes com incapacidade funcional, o exercício dinâmico pode não ser possível e os protocolos de estresse farmacológico com perfusão nuclear ou ecocardiografia devem ser considerados<sup>33</sup>. Alguns critérios de alto risco para eventos coronarianos são o infradesnivelamento do segmento ST  $\geq 2$ mm ou  $\geq 1$ mm em múltiplas derivações, equivalente metabólico <6,5, frequência cardíaca <120bpm, queda da pressão arterial intra-esforço, desenvolvimento de taquiarritmia ventricular, isquemia persistente na recuperação. Os três métodos apresentam sensibilidade e especificidade diferentes para a detecção DAC (Tabela 1).

As diretrizes atuais do ACC/AHA<sup>34</sup> sobre teste de esforço os classificam como Classe IIB de recomendação em indivíduos assintomáticos com múltiplos FR assim como para homens >45 anos de idade e mulheres pós-menopausa >55 anos que são de alto risco para DAC. Dados adicionais são necessários antes de sua recomendação em maiores de 75 anos de idade<sup>1</sup>.

Os pacientes com testes isquêmicos de alto risco devem ser encaminhados para o cateterismo cardíaco. O prognóstico da DAC é dependente também da gravidade e extensão das obstruções coronarianas. Aqueles com doença de 3 vasos,

**Tabela 1****Sensibilidade e especificidade dos métodos não-invasivos em identificar DAC**

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Estudos (n)	Pacientes (n)
Esforço	68	77	132	24074
Cintilografia	88 (73-98)	77 (53-96)	6	510
Eco Stress	76 (40-100)	85 (80-95)	10	1174

DAC= Doença Arterial Coronariana

proximal (equivalente de tronco), aqueles com lesão de tronco de coronária esquerda >50% e ainda aqueles com disfunção ventricular esquerda apresentam maior sobrevida quando encaminhados para a cirurgia de revascularização miocárdica<sup>35-37</sup>.

### Implicações Clínicas

Respondendo às questões inicialmente propostas neste artigo e baseado nos resultados de Laukkanen et al<sup>22</sup>. Parece prudente recomendar a pesquisa de isquemia miocárdica somente a indivíduos saudáveis de alto risco (Tabela 1), como por exemplo, com 2 ou mais fatores de risco para DAC. Esta estratégia evitaria os resultados falso-positivos e exames desnecessários em grupos de baixo risco.

Os exames positivos devem ser confirmados com testes de imagem os quais acrescentam informação prognóstica. A coronariografia deve ser realizada nos indivíduos com testes de alto risco.

Uma das medidas mais importantes e iniciais para se alterar o prognóstico adverso associado à isquemia silenciosa neste grupo de pacientes é a agressiva modificação dos fatores de risco, com mudanças do estilo de vida: instituir dieta saudável, incentivar a prática de exercícios físicos, abolir o fumo, obtenção e manutenção do peso ideal, controlar a pressão arterial e o diabetes mellitus e intensificar a redução do colesterol<sup>38</sup>.

### Conclusão

O uso rotineiro de TE em indivíduos assintomáticos sem avaliação prévia de risco cardiovascular não deve ser recomendada. Os achados dos estudos clínicos publicados sugerem que a isquemia miocárdica silenciosa é um grande preditor de eventos coronarianos em indivíduos saudáveis de alto risco e a sua detecção deve nos guiar para a intervenção agressiva do controle dos fatores de risco e a possibilidade diagnóstica e terapêutica invasiva da isquemia miocárdica.

### Referências bibliográficas

1. Smith SC, Greenland P, Grundy SM, et al. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. *Circulation*. 2000;101:111-16.
2. Deedwania PC. Does myocardial ischemia portend poor prognosis? *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:229-32.
3. Bruce RA, DeRouen TA, Hossack KF. Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men: five years' experience of the Seattle Heart Watch Study. *Am J Cardiol*. 1980;46:371-78.
4. Bruce RA, Hossack KF, DeRouen TA, et al. Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:565-73.
5. Allen WH, Aronow SW, Goodman P, et al. Five-year follow-up of maximal treadmill test in asymptomatic men and women. *Circulation*. 1980;62:522-27.
6. Balady GJ, Chaitman B, Driscoll D, et al. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities. *Circulation*. 1998;97:2283-293.
7. Grundy SM, Pasternak RC, Greenland P, et al. AHA/ACC Scientific Statement: assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1348-359.
8. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-847.
9. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol education in adults. Executive summary of 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). *JAMA*. 2001;285:2486-497.
10. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Painless exercise ST deviation on the treadmill: long term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:885-88.
11. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation*. 1990;81:428-36.

12. Froelicher VF, Thompson AJ, Longo MR, et al. Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1979;18:265-76.
13. Giagnoni E, Scocchi MB, Wu SC, et al. Prognostic value of exercise EKG testing in asymptomatic normotensive subjects. A prospective matched study. *N Engl J Med.* 1983;9:1085-1089.
14. Falcone C, De Servi S, Poma E, et al. Clinical significance of exercise-induced silent ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:295-99.
15. Miranda CP, Lehmann KG, Lachterman B, et al. Comparison of silent and symptomatic ischemia during exercise testing in men. *Ann Intern Med.* 1991;114:645-56.
16. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV et al. Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic (silent) myocardial ischemia induced by exercise in mildly symptomatic and in asymptomatic patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1987;60:778-783.
17. McHenry PL, O'Donnell J, Morris SN, et al. The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: a predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long-term follow-up. *Circulation.* 1984;70:547-51.
18. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 1985;55:16-24.
19. Gordon DJ, Ekelund LG, Karon JM, et al. Predictive value of the exercise test mortality in North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Circulation.* 1986;2:252-61.
20. Ekelund LG, Suchindran CM, McMahon RP, et al. Coronary heart disease morbidity and mortality in hypercholesterolemic men predicted from an exercise test: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:556-63.
21. Katzell LL, Sorkin JD, Goldberg AP. Exercise-induced silent myocardial ischemia and future cardiac events in healthy, sedentary, middle-aged and older men. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:923-29.
22. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:72-79.
23. Salonen JT. Is there a continuing need for longitudinal epidemiologic research? The Kupio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Clin Res.* 1988;20:46-50.
24. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation.* 1994;90:762-68.
25. Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization: the ACIP investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:594-605.
26. Bourassa MG, Pepine CJ, Forman SA, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: effects of coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery on recurrent angina and ischemia. The ACIP investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:606-14.
27. Deedwania PC. Silent myocardial ischemia: a clinical perspective. *Arch Intern Med.* 1991;151:2373-382.
28. Urbinati S, Di Pasquali G, Andreoli A, et al. Frequency and prognostic significance of silent coronary artery disease in patients with cerebral ischemia undergoing carotid endarterectomy. *Am J Cardiol.* 1992;69:1166-170.
29. Okin PM, Roman MJ, Schwartz JE, et al. Relation of exercise-induced myocardial ischemia to cardiac and carotid structure. *Hypertension.* 1997;30:1382-388.
30. Hertzler NR, Young Jr, Beven EG, et al. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 1985;145:849-52.
31. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, et al. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke: the Framingham Study. *JAMA.* 1981;245:1442-445.
32. Weiner DA, Ryan TJ, McCebe CH, et al. The role of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with abnormal left ventricular function. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am Heart J.* 1989;118:649-54.
33. Lee TH, Boucher CA. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2001;344:1840-845.
34. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker T, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for exercise testing: guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Disponible em: <<http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1032279013658exercise.pdf>>
35. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, et al. Improved survival of surgically treated patients with triple and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:487-95.
36. Zack PM, Chaitman BR, Davis KB, et al. Survival patterns in clinical and angiographic subsets of medical treated patients with combined proximal left anterior descending and proximal left circumflex coronary artery disease (CASS). *Am Heart J.* 1989;118:220-27.
37. Rogers WJ, Coggin CJ, Gersh BJ, et al. Ten-year follow of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation.* 1990;82:1647-658.
38. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.