

XI – Cardiologia Personalizada: do Risco à Terapêutica

Victor M. Gil

CARDIOLOGIA PERSONALIZADA

Em poucas áreas como na Medicina Cardiovascular se vai hoje tão longe na prevenção, precocidade na detecção da doença, precisão no diagnóstico e individualização da terapêutica. Isto é possível devido a enormes desenvolvimentos tecnológicos que atravessaram o mundo nas últimas décadas e cuja aplicação à Medicina encontra nesta área uma expressão muito forte, mas também porque estudos epidemiológicos de grande dimensão e a incorporação dos conhecimentos gerados pela chamada “medicina baseada na evidência” têm aqui uma importância destacada.

Conhecemos hoje melhor as causas e os mecanismos das doenças, o que constitui a base do desenvolvimento de novos fármacos e diversas intervenções terapêuticas. A doença das coronárias, as valvulopatias, as miocardites e miocardiopatias, as perturbações da actividade eléctrica do coração, incluindo situações associadas a risco de morte súbita, são hoje

tratáveis após uma avaliação diagnóstica precisa que associa à indispensável avaliação clínica testes como a ecocardiografia, a cintigrafia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Estamos longe do tempo em se aplicavam soluções mais ou menos estandardizadas a diversas situações. O tratamento da doença das coronárias, por exemplo, deve ser um tratamento individualizado, em que não só o tipo de intervenção – medicamentosa, por cardiologia de intervenção ou cirúrgica – mas até a modalidade de intervenção (por exemplo a escolha do tipo de stents a implantar nas coronárias) é determinada pelas características clínicas de cada doente e pela própria anatomia das obstruções coronárias em concreto. O mesmo se poderá dizer do tipo de intervenção nas doenças valvulares ou na escolha dos pacemakers mais adequados a cada situação.

Uma área que tem merecido grande atenção é a da avaliação do risco cardiovascu-

lar, conceito hoje universal mas que se desenvolveu a partir de estudos epidemiológicos iniciados nos ainda próximos anos sessenta, os quais permitiram identificar um conjunto de factores – tabaco, hipertensão, colesterol, diabetes, sedentarismo, obesidade – cuja presença, magnitude e associação determinam a probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares graves, incluindo a morte cardíaca. A aplicação das modernas técnicas de imagem permite ir muito mais longe na determinação do risco individual, antes apenas calculado por tabelas de risco, saltando de uma avaliação meramente epidemiológica e estatística, de certo modo abstracta, para a abordagem personalizada do risco. Entre as técnicas ao nosso dispor, a determinação do score de cálcio permite uma estimativa precoce da presença de aterosclerose coronária em fase ainda não sintomática, contribuindo para a individualização do risco cardiovascular, que não dispensa a avaliação dos factores de risco "tradicionais".

Os progressos na terapêutica medicamentosa, sobretudo quanto ao controlo do colesterol, da hipertensão e da trombose intravascular, vieram a modificar o prognóstico dos doentes e, em paralelo, as técnicas cirúrgicas e de intervenção endovascular têm evoluído ao longo das últimas décadas. Também no campo da revascularização miocárdica as escolhas são assentes em informação científica disponível possibilitando individualizar as opções terapêuticas.

MULTIRRISCO CARDIOVASCULAR

O conceito de "factores de risco" (FR), entendido como situações, geralmente presentes desde fases precoces da vida, associadas à probabilidade de vir a desenvolver determina-

da doença e cuja modificação altera a probabilidade de risco da doença, entrou de tal maneira no nosso vocabulário, que é hoje difícil imaginar que, em termos cardiovasculares, se desenvolveu nos já remotos anos sessenta, a partir de observações de estudos epidemiológicos como o Framingham. Factores como a hipertensão ou a hipercolesterolemia cedo emergiram como marcadores de futuros eventos cardiovasculares e os esforços dos médicos convergiram para a identificação desses factores olhados individualmente. De uma atitude dicotómica, que apenas considerava a presença ou ausência de determinado factor, evoluiu-se nos anos oitenta para um conceito categórico, usando intervalos de valores. Na determinação do score de risco de Framingham, por exemplo, os doentes são classificados de acordo com a idade, género, valores de colesterol total e de colesterol HDL, pressão arterial sistólica e tabagismo, cuja soma é convertida numa medida arbitrária do risco cardiovascular (1). Tendo como base as observações do corte de Framingham, esta metodologia tem limitações quando aplicada a populações diferentes. Por exemplo, quando aplicado ao corte do Honolulu Heart Study (2), o score de Framingham tende a subestimar o risco, o que decorre da menor prevalência de doença cardíaca nessa população. O mesmo foi demonstrado para os cortes MONICA Augsburg e PROCAM (3, 6). O Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) usa um modelo de regressão logística múltipla, com variáveis contínuas, incluindo a presença de cardiopatia como factor de risco adicional. De uma fase em que toda a atenção era focada nos factores de risco tomados individualmente, passou-se a um conceito de multirrisco

em que não só a presença e magnitude de cada FR mas também a ocorrência de múltiplos factores era tida em conta. Era claro que um indivíduo com hipertensão grave, por exemplo, possuía um risco elevado, mas era menos evidente que a associação de vários FR ligeiramente elevados podia conferir um risco igualmente elevado. Este conceito foi evidenciado nas normas de orientação do NCEP-ATP III (7), que, embora centradas no valor do colesterol das LDL, introduz o conceito de avaliação do risco global, baseado no score de Framingham. Para os indivíduos com risco de eventos major (enfarte ou morte) a 10 anos superior a 20% recomenda-se uma atitude semelhante à adoptada para os doentes já com doença coronária conhecida, o mesmo se passando para os diabéticos (risco-equivalente de doença coronária). Outro aspecto do NCEP ATP III foi o reconhecimento de alvos secundários, com destaque para a identificação de partículas aterogénicas, como a VLDL-C, recomendando valores-alvo de não-HDL, nos indivíduos com hipertrigliceridemia. Além disso, o NCEP ATP III propõe como alvo secundário uma constelação de factores de risco lipídicos e não lipídicos, de origem metabólica, possuindo como denominador comum um aumento da resistência à insulina e que incluem obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia aterogénica e status pró-inflamatório e pró-trombótico. Esta situação foi designada por síndrome metabólica (8, 10).

A nível europeu, uma primeira tentativa de estabelecer normas de orientação ocorreu com a First Joint Task Force of the European Societies on Coronary Prevention, que usava uma tabela baseada nos dados de Framingham, permitindo estabelecer o risco absoluto de

eventos fatais e não fatais a 10 anos, recomendando uma intervenção mais rigorosa sobre os factores de risco, perante um risco superior a 20% (semelhante aos critérios do ATP) (11, 12). Esta metodologia foi sujeita a críticas que incluíam a aplicação dos dados americanos a uma população europeia, sobretudo quando o score de Framingham se sabia sobrestimar o risco quando aplicado a outras populações. Além disso, as definições dos eventos não fatais eram muito menos rigorosas e, portanto, potencialmente confundidoras. Estes factos, adicionados à dificuldade de ajuste do modelo aos países europeus individuais, levou a Sociedade Europeia de Cardiologia a promover o projecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (13), visando a criação dum sistema de avaliação do risco na prática clínica da Europa. Neste sistema entram como variáveis a idade, o género os valores de TA e colesterol e a presença de tabagismo e tem em conta a prevalência do risco nas populações, sendo geradas duas tabelas, para os países de menor e maior risco e uma versão que usa a relação colesterol HDL/colesterol total em alternativa ao colesterol total. O cruzamento dos dados em cada tabela permite estabelecer o risco de morte cardiovascular a 10 anos. Para os diabéticos são usadas as mesmas tabelas, devendo multiplicar-se o risco calculado por dois para os homens e por quatro para as mulheres.

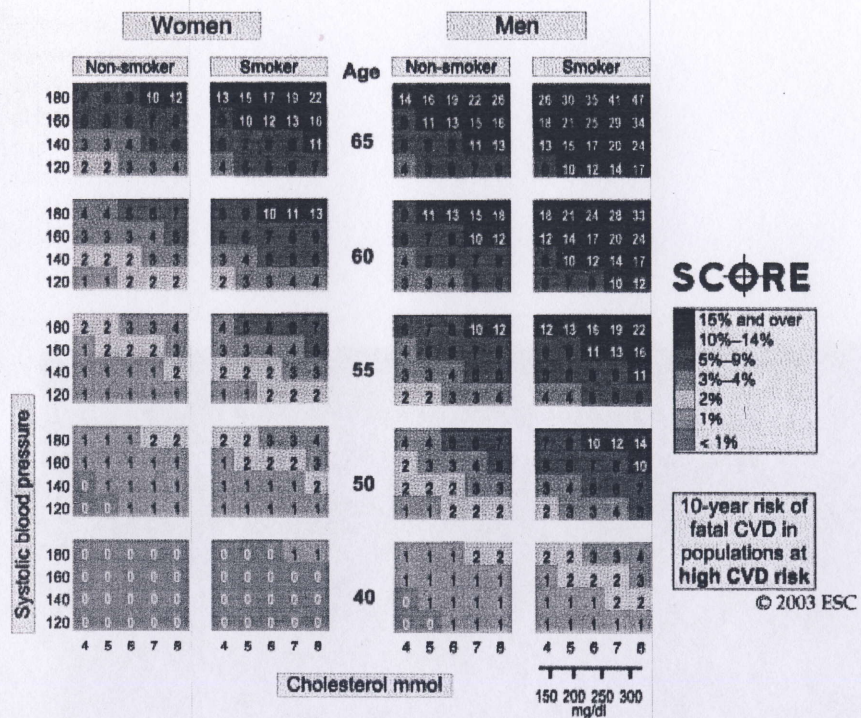


Figura 1. SCORE - Tabelas de Risco

A abordagem actual da determinação do risco é centrada no indivíduo, que é activamente envolvido no processo de tomadas de decisão quanto às medidas correctivas a adoptar, que podem incluir medidas farmacológicas, mas geralmente partem de modificação do estilo de vida. A eficácia dos programas depende vitalmente da parceria que se consegue estabelecer com os doentes e do respectivo grau de compreensão do problema, de envolvimento e de motivação. Do ponto de vista dos sistemas de saúde, nalguns países têm vindo a desenvolver-se estratégias de

objectivos centrados nos alvos propostos pelas guidelines, por vezes com pagamento de incentivos aos médicos pelo atingimento desses alvos.

Apesar do grande caminho percorrido nas últimas décadas neste capítulo da avaliação do risco cardiovascular, evoluindo-se da consideração de factores de risco individuais para uma abordagem multirrisco e para uma atitude personalista centrada no indivíduo no universo do seu risco múltiplo, existem muitas lacunas dos sistemas actuais e importantes insuficiências dos métodos tradicionais de avaliação e

análise. A aterosclerose é uma doença sistémica do sistema vascular com expressões variadas, mas com mecanismos fisiopatológicos que incluem, além dos lípidos, a activação do sistema inflamatório, imunológico e a coagulação. Além dos marcadores séricos tradicionais, outros têm emergido com enorme expressão, em que se destaca a Proteína C-Reactiva, a qual é mais do que um marcador inflamatório, activando o sistema do complemento, promovendo a síntese de moléculas de adesão nas células endoteliais, facilitando a captação de LDL pelos macrófagos (14, 21). Não é, portanto, de estranhar, que o valor da PCR, em numerosos estudos epidemiológicos e ensaios de fármacos, seja um importante marcador de prognóstico em indivíduos com doença cardiovascular.

Prevê-se que, em 2020, ocorram 25 milhões de mortes no mundo por doença cardiovascular, em contraste com os 16,9 milhões verificados em 1999. Esta progressão, apesar de todo o esforço para identificar precocemente a doença ainda em fases pré-clínicas e dos progressos verificados na terapêutica, bastará para termos a consciência do muito que há ainda para fazer (22).

Nos últimos anos, várias técnicas de imagem permitiram avançar para além do até há pouco imaginável. Técnicas não invasivas, como a determinação da espessura do complexo carotídeo íntima-média por ecografia modo-B, permitem obter uma estimativa da presença de aterosclerose subclínica e a angio-TC coronária, bem como a RMN, permitem não só identificar mas igualmente determinar a composição das placas. Além disso é possível por ecografia intra-coronária (IVUS) determinar peri-cateterismo, o tamanho

da placa e sua composição. A aplicação das técnicas de imagem poderá permitir ir muito mais longe na determinação do risco individual, saltando de uma avaliação meramente epidemiológica e estatística, de certo modo abstracta, para a abordagem personalizada do risco (23, 25).



Figura 2. Angio-TC coronárias

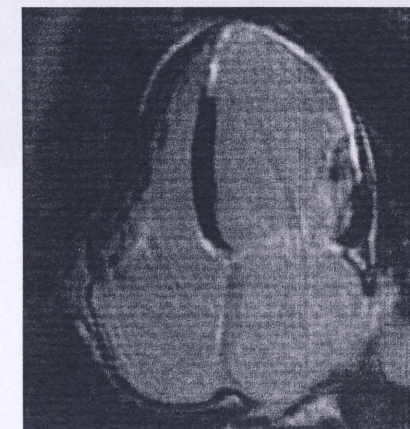


Figura 3. Ressonância magnética cardíaca (imagem de realce tardio)

A aplicação das guidelines é a tarefa imediata e com o seu cumprimento estrito salvar-se-ão muitas vidas. No entanto, estamos muito longe da identificação correcta do risco individual e, em especial, da vulnerabilidade da placa e do doente. É esta vulnerabilidade, e não a presença pura e simples de placas, que marca o risco de eventos agudos e morte. Marcadores séricos de vulnerabilidade, a aplicação de novas técnicas genómicas e proteómicas e o uso das novas técnicas de imagem, ajudar-nos-ão a identificar os doentes vulneráveis, para os quais será desenhada uma intervenção individualizada. A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da aterosclerose subjacentes ao crescimento da placa e sua instabilização, mas também quanto ao seu processo de reparação e cura, ajudarão a desenvolver novas terapêuticas (26).

A INDIVIDUALIZAÇÃO DAS ESCOLHAS NA REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA

A doença crónica das coronárias é uma situação associada a uma mortalidade relativamente baixa (inferior a 2% ao ano) mas com taxas de limitação funcional e incapacidade importantes. Os objectivos do tratamento desta situação são o alívio dos sintomas e da isquemia, a prevenção da morte cardiovascular prematura, a prevenção da progressão de doença arterial coronária, sobretudo reflectida na diminuição do enfarte do miocárdio e na disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. O aparecimento da intervenção coronária percutânea revolucionou o tratamento da doença arterial coronária, sobretudo desde que a implantação de stents passou a integrar a rotina terapêutica.

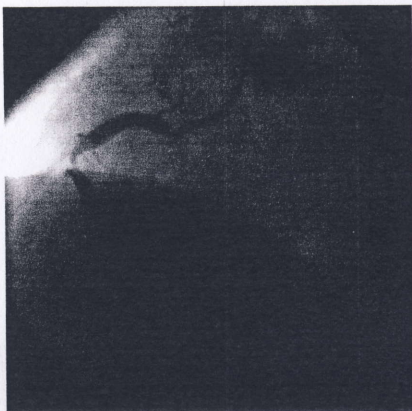


Figura 4a. Coronária direita com lesão crítica

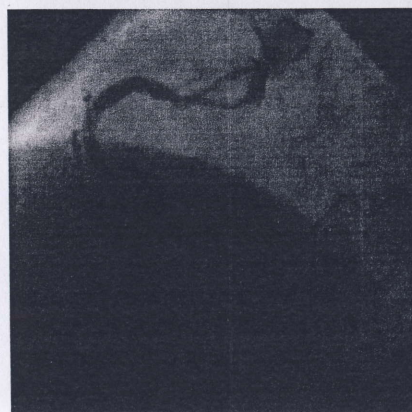


Figura 4b. Coronária direita após intervenção percutânea

Os conhecimentos acumulados de estudos prévios como o CASS (27), associados à experiência entretanto adquirida, estabeleceram paradigmas de actuação presentes no pensamento da comunidade cardiológica (Quadro 1):

Quadro 1. Objectivos no tratamento da doença coronária crónica

1. Alívio dos sintomas e da isquemia
2. Prevenção da morte cardiovascular prematura
3. Prevenção da progressão da doença das coronárias
 - a. Enfarte do miocárdio
 - b. Disfunção VE/CC

1. A angioplastia era mecanicamente eficaz no tratamento das estenoses coronárias e, portanto, intuitivamente a primeira escolha versus a terapêutica farmacológica no tratamento da doença coronária.

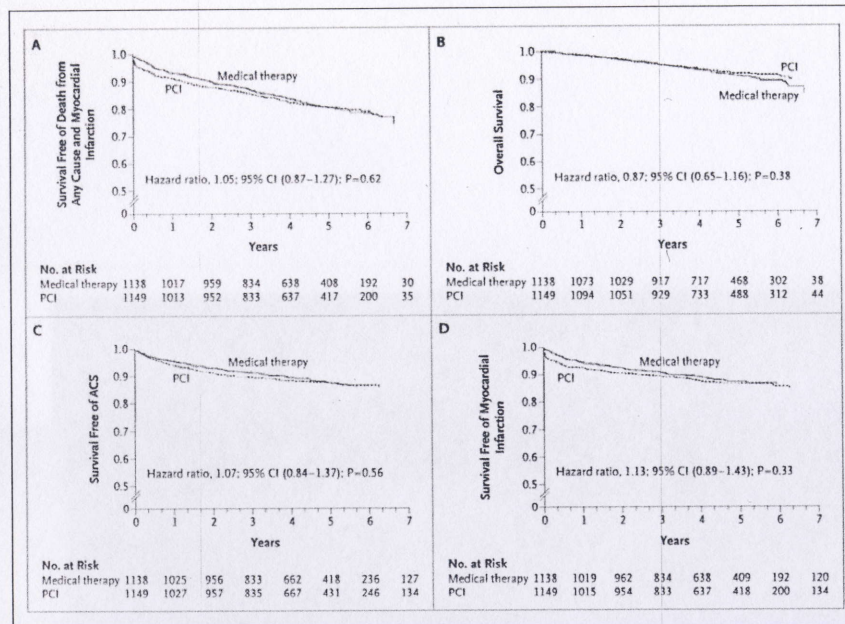
2. A doença multivaso, sobretudo com envolvimento do segmento proximal da coronária descendente anterior, era "território" da cirurgia,

3. A terapêutica farmacológica isolada era reservada aos casos em que a intervenção não era tecnicamente possível ou em que não era razoável pela presença de co-morbilidades. A necessidade de terapêuticas complementares com destaque para os anti-trombóticos, era evidente, embora o destaque surgisse com o risco trombótico dos stents revestidos, tornando indispensável a dupla anti-agregação mantida por um período relativamente longo.

A publicação do estudo COURAGE (28) (Quadro 2), previamente imaginado como capaz de fornecer a resposta definitiva sobre a superioridade de uma estratégia terapêutica – angioplastia sistemática em doentes com isquemia crónica medicados segundo o estado da arte – veio afinal a constituir uma espécie de contra-revolução, ao mostrar que afinal a adição de angioplastia não melhorava o prognóstico (mortalidade de qualquer causa, síndrome coronária aguda, enfarte do miocárdio ou "endpoint" composto) mesmo tratando-se

de doentes com demonstração de isquemia e mesmo em subgrupos que incluíam a presença de doença na descendente anterior proximal. A terapêutica médica era a considerada "ótima" e incluía a correcção adequada dos factores de risco – cessação tabágica, controlo do peso, prática de exercício, tratamento da diabetes com HbA1c alvo de 7%, tratamento da hipercolesterolemia com LDL alvo de 60 a 85 mg/dl – e incluía anti-agregantes (95%), beta-bloqueadores (89%), estatinas (89%), iECA nas doses adequadas, bem como nitratos e amlodipina, quando necessário. Muitas limitações têm sido apontadas ao estudo COURAGE, incluindo o elevado "cross-over" da terapêutica medicamentosa para a associação de angioplastia, a baixa taxa de utilização de stents revestidos, a taxa de sucesso da angioplastia inferior ao que é hoje prática corrente. Apesar destas e de outras críticas que enfatizam as fragilidades deste estudo, afinal ele não traz novidades no que respeita à ausência de mais-valia em termos de sobrevivência da angioplastia, em comparação com os fármacos. De facto, em vários estudos anteriores, em diversas populações com doença coronária crónica – RITA II (29), MASS II (30), SWISSI II (31) e mesmo no mais recente BARI 2D (32) em diabéticos – nunca se demonstrara que a intervenção coronária percutânea podia modificar, em termos globais, o prognóstico quanto a

Quadro 2. Resultados do estudo COURAGE (Boden WE et al. N Engl J Med 2007)



mortalidade ou ocorrência de enfarte. Argumentava-se então que faltava um estudo com dimensão suficiente para esclarecer em definitivo essa questão e foi essa a origem do estudo COURAGE. A verdade é que a doença aterotrombótica das coronárias é bem mais do que as estenoses que condicionam as manifestações clínicas, e muitos fenômenos de inflamação e instabilidade da placa acabam por evoluir para a cura em vez de evoluírem para a trombose, sendo essencial o papel dos fármacos, com destaque para as estatinas e os antitrombóticos. Não será, portanto, de estranhar, se tivermos em conta a fisiopatologia da aterotrombose coronária, a forte associação destas terapêuticas à melhoria do

prognóstico. É também verdade que nos estudos citados – incluindo o COURAGE – a angioplastia se mostrou superior no alívio da angina e na melhoria dos parâmetros de qualidade de vida (embora este efeito se perca com o tempo). O sub-estudo nuclear do COURAGE (33) mostrou, além disso, que os doentes com maior extensão da isquemia por cintigrafia de perfusão miocárdica tendiam a beneficiar mais da angioplastia do que os doentes com menor expressão isquêmica. Este dado vem na sequência de outros trabalhos, de que destacaria o estudo retrospectivo publicado por Hachamovitch em 2003, que em 10.627 doentes sem antecedentes de enfarte ou revascularização, avaliados por cintigrafia,

quando a área miocárdica isquêmica era superior a 15% do total, havia benefício da revascularização comparativamente à terapêutica medicamentosa (34). Os mesmos dados foram corroborados três anos mais tarde em 5.366 doentes estudados pelo mesmo grupo com a tecnologia mais avançada de tomocintigrafia sincronizada (gated-SPECT) (35). Assim, e até que novos dados surjam sobre esta matéria, os dados disponíveis apontam para o benefício suplementar da angioplastia nos doentes muito sintomáticos e com isquemia extensa, em adição ao benefício já obtido com a terapêutica medicamentosa.

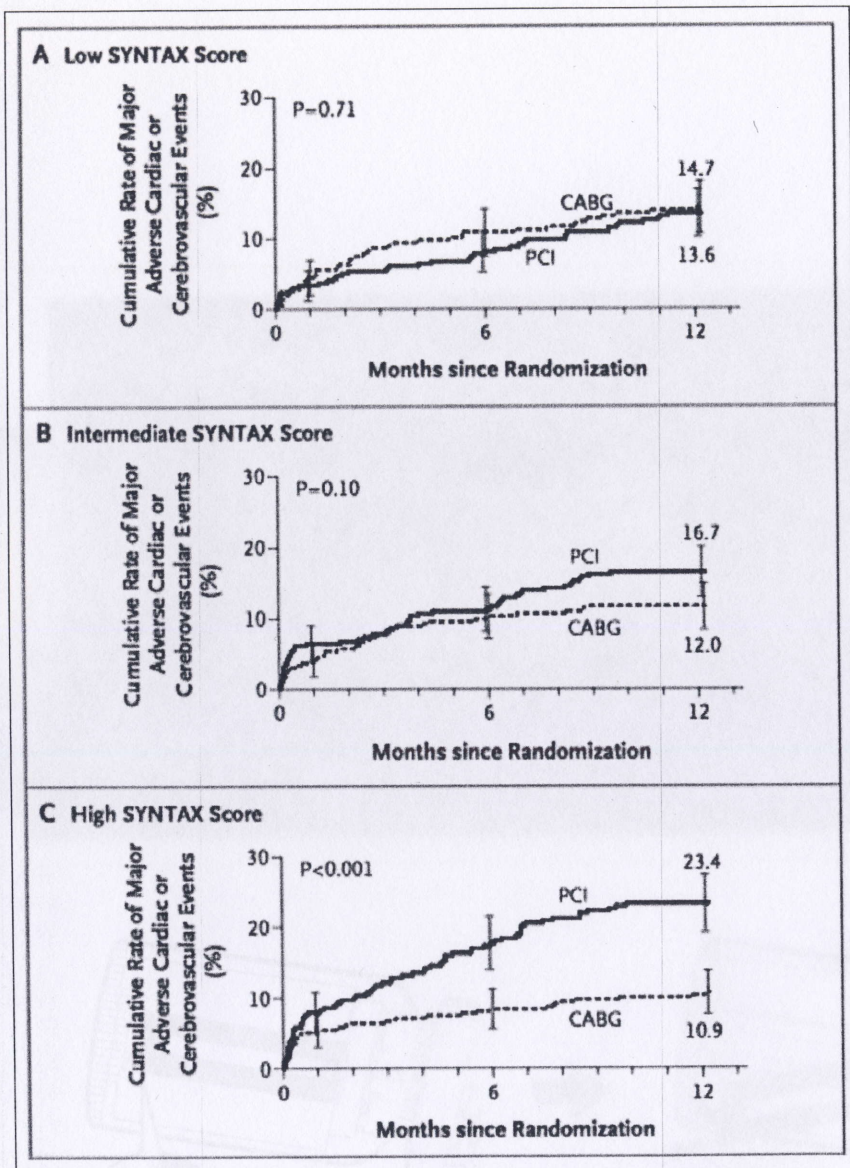
A cirurgia coronária já demonstrara inequívoco benefício prognóstico na doença do tronco comum, na doença de três vasos com compromisso moderado da fracção de ejeção. Nos doentes com disfunção ventricular esquerda isquêmica, sempre que seja demonstrada viabilidade significativa, também há benefício da revascularização, a qual é prejudicial nos casos em que a viabilidade não está presente. A revascularização está também indicada na angina após enfarte.

A doença do tronco comum e a doença multivasa eram “pertença” da cirurgia e o estudo Syntax (36) procurou saber se era possível “dessacralizar” este axioma. Mil e oitocentos doentes com doença do tronco comum ou doença de três vasos foram então randomizados para angioplastia ou para cirurgia, tendo em vista a ocorrência de eventos cardio ou cérebro-vasculares major (morte de qualquer causa, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio ou repetição da revascularização) no

período de 12 meses subsequente. O estudo, desenhado como um estudo de não inferioridade da angioplastia em comparação com a cirurgia, não logrou, na globalidade, cumprir os “endpoints” pré-definidos, concluindo que a cirurgia continua a ser a terapêutica de escolha no tratamento da doença do tronco comum ou de três vasos. No entanto, nos grupos de menor gravidade angiográfica (score SYNTAX médio e sobretudo baixo), a angioplastia parece ser uma alternativa à cirurgia de revascularização (Quadro 3).

A reflexão sobre as novas evidências surgidas poderá influenciar uma revisão das “guidelines” actualmente existentes. Até lá, procurando de algum modo sumarizar o que discuti atrás, proporia a seguinte orientação terapêutica para os doentes com doença coronária crónica (Quadro 4): a) nos doentes muito sintomáticos, com angina ou equivalente, a angioplastia tem-se mostrado superior à terapêutica medicamentosa no alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida (pelo menos no médio prazo); b) nos doentes com isquemia extensa, de acordo com os trabalhos de Hachamovitch e o subestudo Nuclear do COURAGE, dever-se-á associar angioplastia à terapêutica medicamentosa; c) nos doentes intolerantes aos fármacos, a angioplastia é uma alternativa; no entanto, é muito limitativo privar os doentes dos benefícios prognósticos associados à terapêutica medicamentosa; d) nos doentes com antecedentes de enfarte e angina, a revascularização deve ser dirigida à intervenção sobre as artérias culpadas desde que demonstrada isquemia ou viabilidade;

Quadro 3. Resultados do estudo SYNTAX (Patrick Serruys, N Engl J Med 2009;360:961-72)



Quadro 4. Indicação para revascularização na doença coronária crônica

1. Doentes muito sintomáticos (angina ou equivalente) = ICP
2. Doentes com isquemia muito extensa (> 10-15% por CPM) = ICP/CC
3. Doentes intolerantes a fármacos anti-anginosos = ICP
4. Angina com antecedentes de Enfarte do Miocárdio = ICP/CC
 - a. Intervenção nos vasos culpados se viabilidade/isquemia
5. Doença multivaso
 - a. Função ventricular diminuída
 - i. Bons vasos distais + viabilidade = CC
 - b. Com IM ou EA = CC
 - c. ICP dirigida pela isquemia ou FFR
6. Tronco Comum = ICP. Nos doentes com baixo score SYNTAX e risco cirúrgico elevado

ICP: Intervenção Coronária Percutânea, CC: Cirurgia Coronária, CPM: Cintigrafia de Perfusão Miocárdica, IM: Insuficiência Mitral, EA: Estenose Aórtica, FFR: "Fractional Flow Reserve"

e) na doença multivaso com depressão da fracção de ejeção, a revascularização cirúrgica é a opção mais adequada, desde que demonstrada viabilidade; f) na doença de três vasos ou tronco comum, a cirurgia continua a ser a terapêutica standard, sendo a angioplastia uma alternativa nos doentes com menor gravidade angiográfica g) na doença multivaso, quando haja regurgitação mitral ou estenose aórtica associada, a cirurgia é, evidentemente,

a melhor opção; h) na doença multivaso a angioplastia selectiva guiada pelo FFRT parece ser uma alternativa.

Na escolha de qualquer modalidade terapêutica deve estar sempre presente a gravidade dos sintomas e da isquemia, tolerância/adeseção à terapêutica farmacológica, idade (cronológica e, mais importante, biológica), co-morbilidades, risco da revascularização e expectativas quanto à qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

- (1) National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89:1333-144
- (2) Stemmermann, G.N., Chyou, P.H., Kagan, A., Nomura, A.M., Yano, K., Serum cholesterol and mortality among Japanese-American men: the Honolulu (Hawaii) Heart Program. *Arch Intern Med*. 1991;151:969-972.
- (3) Hense, H.W., Schulte, H., Löwel, H., Assmann, G., Keil, U., Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*. 2003 May;24(10):937-45
- (4) Tunstall-Pedoe, H., Kulaasma, K., Mahonen, M., Tolonen, H., Ruokokoski, E., Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-1557.
- (5) Assmann, G., Cullen, P., Schulte, H., Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-315.
- (6) Cooper, J., Miller, G.J., Humphries, S.E., A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 2005;181:93-100.
- (7) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- (8) Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- (9) Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., Shaw, J., for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
- (10) Park, Y.W., Zhu, S., Palaniappan, L., Heshka, S., Carnethon, M.R., Heymsfield, S.B., The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- (11) Pyörälä, K., De Backer, G., Graham, I., Poole-Wilson, P., Wood, D., Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121-161.
- (12) Wood, D., De Backer, G., Faergeman, O., Graham, I., Mancia, G., Pyörälä, K., Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
- (13) Conroy, R.M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R.G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L., Graham, I.M., SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003
- (14) Braunwald, E., Shattuck Lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-1369.
- (15) Albert, C.M., Ma, J., Rifai, N., et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105:2595-2599.
- (16) Moreno, P.R., Falk, E., Palacio, I.F., et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994; 90:775-778.
- (17) Yeh, E.T.H., Anderson, H.V., Pasceri, V., et al. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation*. 2001;104:974-975
- (18) Ridker, P.M., Hennekens, C.H., Roitman-Johnson, B., et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351:88-92.
- (19) Koukkinen, H., Penttilä, K., Kempainen, A., et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med*. 2001;33:37-47.
- (20) Naghavi, M., John, R., Naguib, S., et al. pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques, a new insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis*. 2002;164:27-35.
- (21) Erling, Falk., Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C7-12
- (22) Yusuf, S., Reddy, S., Ounpuu, S., Anand, S., Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001 Nov 27;104(22):2746-53.
- (23) Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S.W., Litovsky, S., Rumberger, J., Badimon, J.J., Stefanadis, C., Moreno, P., Pasterkamp, G., Fayad, Z., Stone, P.H., Waxman, S., Raggi, P., Madjid, M., Zarrabi, A., Burke, A., Yuan, C., Fitzgerald, P.J., Siscovick, D., de Korte, C.L., Aikawa, M., Juhani Airaksinen, K.E., Assmann, G., Becker, C.R., Chesebro, J.H., Farb, A., Galis, Z.S., Jackson, C., Jang, I.K., Koenig, W., Lodder, R.A., March, K., Demirovic, J., Navab, M., Priori, S.G., Rekhter, M.D., Bahr, R., Grundy, S.M., Mehran, R., Colombo, A., Boerwinkle, E., Ballantyne, C., Insull, W.Jr., Schwartz, R.S., Vogel, R., Serruys, P.W., Hansson, G.K., Faxon, D.P., Kaul, S., Drexler, H., Greenland, P., Muller, J.E., Virmani, R., Ridker, P.M., Zipes, D.P., Shah, P.K., Willerson, J.T., From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1664-72
- (24) Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S.W., Litovsky, S., Rumberger, J., Badimon, J.J., Stefanadis, C., Moreno, P., Pasterkamp, G., Fayad, Z., Stone, P.H., Waxman, S., Raggi, P., Madjid, M., Zarrabi, A., Burke, A., Yuan, C., Fitzgerald, P.J., Siscovick, D.S., de Korte, C.L., Aikawa, M., Airaksinen, K.E., Assmann, G., Becker, C.R., Chesebro, J.H., Farb, A., Galis, Z.S., Jackson, C., Jang, I.K., Koenig, W., Lodder, R.A., March, K., Demirovic, J., Navab, M., Priori, S.G., Rekhter, M.D., Bahr, R., Grundy, S.M., Mehran, R., Colombo, A., Boerwinkle, E., Ballantyne, C., Insull, W.Jr., Schwartz, R.S., Vogel, R., Serruys, P.W., Hansson, G.K., Faxon, D.P., Kaul, S., Drexler, H., Greenland, P., Muller, J.E., Virmani, R., Ridker, P.M., Zipes, D.P., Shah, P.K., Willerson, J.T., From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003 Oct 14;108(15):1772-8.
- (25) Naghavi, M., Falk, E., Hecht, H.S., Jamieson, M.J., Kaul, S., Berman, D., Fayad, Z., Budoff, M.J., Rumberger, J., Naqvi, T.Z., Shaw, L.J., Faergeman, O., Cohn, J., Bahr, R., Koenig, W., Demirovic, J., Arking, D., Herrera, V.L., Badimon, J., Goldstein, J.A., Rudy, Y., Airaksinen, J., Schwartz, R.S., Riley, W.A., Mendes, R.A., Douglas, P., Shah, P.K., SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 17;98(2A):2H-15H

- (26) Miller, D.T., Ridker, P.M., Libby, P., Kwiatkowski, D.J., Atherosclerosis: the path from genomics to therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 17;49(15):1589-99
- (27) Myers, W.O., Davis, K., Foster, E.D., Maynard, C., Kaiser, G.C., Surgical survival in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Ann Thorac Surg*. 1985 Sep;40(3):245-60.
- (28) Boden, W., et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-1516
- (29) RITA-2 trial participants. Second Randomised Intervention Treatment of Angina trial. *Lancet* 1997;350:461-8
- (30) Hueb, W., 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;43:1743-51
- (31) Paul Erne, Andreas, W., Schoenenberger, Dieter Burckhardt, et al. Effects of Percutaneous Coronary Interventions in Silent Ischemia After Myocardial Infarction: The SWISSI II Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2007;297(18):1985-1991
- (32) The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
- (33) Hachamovitch, R., Hayes, S.W., Friedman, J.D., Cohen, I., Berman, D., 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;107:2899-2900
- (34) Hachamovitch, R., Rozanski, A., Hayes, S.W., Thomson, L.E., Germano, G., Friedman, J.D., Cohen, I., and Berman, D.S., *Journal of Nuclear cardiology* 2006;13(6):768-78
- (35) Shaw, L.J., et al for the 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;117:1283-1291
- (36) Serruys, P.W., Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.