

# Doença Coronária Crônica

Protásio Lemos da Luz, Desidério Favarato

São Paulo, SP

Conceitua-se como insuficiência coronária (IC) o estado em que ocorre desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio para a manutenção plena das necessidades metabólicas do miocárdio, ocasionando isquemia de diversos graus de intensidade.

Várias são as causas de insuficiência coronária, como valvopatias (estenose aórtica), miocardiopatia hipertrófica, doenças da microcirculação (diabetes mellitus, síndrome X), origem anômala de coronárias e fístulas coronárias. Contudo, a de maior importância por sua frequência e morbimortalidade é a IC obstrutiva aterosclerótica. Assim, esta discussão versará especificamente sobre a aterosclerose coronária. O objetivo primordial não é sugerir condutas práticas para situações específicas. É sim delinear conceitos, baseados em análise crítica de dados da literatura, que possam embasar condutas de investigação e tratamento na doença arterial coronária (DAC).

## Fisiopatologia

A aterosclerose humana é um processo crônico, progressivo e sistêmico, caracterizado por resposta inflamatória e fibroproliferativa da parede arterial, causada por agressões da superfície arterial. Como processo sistêmico, frequentemente, acomete todos os leitos arteriais incluindo a aorta e seus ramos principais: carótidas, renais, ilíacas e femorais. A hipercolesterolemia, a hipertensão arterial (HA), o diabetes, o tabagismo, as reações imunológicas e inflamatórias, e a susceptibilidade genética individual figuram entre os fatores de risco para lesão arterial<sup>1</sup>.

As alterações vasculares coronárias presentes na aterosclerose derivam de três componentes fundamentais: *disfunção endotelial*, que se instala precocemente, com alteração da reatividade do vaso, causando vasoconstricção paradoxal, após estímulos com a acetilcolina, e exacerbação da reatividade à epinefrina e angiotensina; a *disfunção endotelial*, também, induz à *perda das propriedades antitrombóticas* naturais e da permeabilidade seletiva do endotélio; *obstrução* da luz do vaso pela placa aterosclerótica e complicação trombótica no local da lesão. Todos são capazes de causar IC, mas frequentemente ocorrem ao mesmo tempo.

## Resposta da parede arterial a agentes agressores

As células endoteliais desempenham diversas funções fisiológicas na manutenção da integridade da parede arterial e constituem barreira permeável através da qual ocorrem difusão e trocas ou transporte ativo de diversas substâncias; proporcionam superfície não trombogênica e não aderente para plaquetas e leucócitos, atuam na manutenção do tônus vascular através da liberação de óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e endotelinas; produzem e secretam fatores de crescimento e citocinas e mantêm a integridade da membrana basal rica em colágenos e proteoglicanos na qual estão apoiadas<sup>2</sup>. Alterações em uma ou mais destas funções representam manifestações iniciais de disfunção endotelial e poderão desencadear interações celulares com monócitos, plaquetas, células musculares lisas e, linfócitos, dando início à formação da placa de ateroma<sup>3,4</sup>.

Um dos fatores desencadeantes da disfunção endotelial é a hipercolesterolemia, a qual se acompanha do aumento de transporte por transcitose da LDL para a camada íntima, seguindo-se do acúmulo dessas lipoproteínas, tanto na forma nativa como na oxidada, com peroxidação dos fosfolípidos que as compõem e formação de partículas e micelas compactas ou vesículas maiores denominadas de lipossomos extracelulares<sup>5</sup>. O efeito citotóxico das lipoproteínas ocasiona disfunção endotelial, traduzindo-se em hiperplasia da lâmina basal a qual se destaca do endotélio e, ainda, proliferação e reorganização da matriz extracelular que agora contém os lipossomos. Outra consequência é o estímulo do endotélio para a produção e liberação de quimiotáticos e moléculas de adesão para leucócitos na superfície endotelial<sup>3,6</sup>.

Diversos estudos<sup>7-10</sup> demonstraram a presença de moléculas indutoras da adesão de leucócitos nas lesões ateroscleróticas em suas diversas fases de evolução. Essas moléculas atraem leucócitos, mais especificamente monócitos, e são expressas e detectadas na superfície, nas fases iniciais de lesões arteriais ou em áreas sujeitas a lesões, como aquelas próximas a bifurcações de ramos arteriais. Entre as principais moléculas de adesão destacam-se a molécula de adesão da célula vascular (MACV-1), a molécula de adesão intercelular (MAIC-1), a E-seletina também denominada de

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP  
Correspondência: Protásio Lemos da Luz – InCor - Divisão de Clínica - Av. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 – São Paulo, SP. Fax: 55-11-3069-5447. E-mail: dcl\_pluz@incor.usp.br

molécula de adesão da fase aguda, e molécula de adesão entre endotélio e leucócitos (MAEL-1), entre outras. Acredita-se que a secreção de moléculas de adesão é regulada por citocinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial. Destas salientam-se a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-4 (IL-4), o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (FNT $\alpha$ ) e a gama interferon (IFN- $\gamma$ ). Na vigência de disfunção endotelial, a concentração destas se eleva, estimulando a produção de moléculas de adesão, assim favorecendo o recrutamento e adesão de monócitos à superfície endotelial. Lusinskas e col<sup>9</sup> estudaram a seqüência de eventos desencadeados pela interação de monócitos e células endoteliais ativadas pela IL-4. São observadas quatro fases distintas. A 1ª, denominada de fase de rolamento, estabelece o contato inicial entre monócitos e a superfície endotelial em condições hemodinâmicas normais e é mediada pela L-seletina; a interação é com a porção glicídica das glicoproteínas presentes na membrana dos leucócitos. A 2ª fase, denominada de fase de parada, é caracterizada pela ativação dos monócitos, causada por quimiotáticos e/ou moléculas acessórias que desencadeiam a ativação de moléculas de adesão. Uma vez ativadas, tais moléculas conectam-se aos monócitos caracterizando a fase de adesão firme ou também denominada de fase de parada. Esta é dependente de integrinas presentes nos monócitos como a  $\alpha 4\beta 1$  e da MACV-1 endotelial. Monócitos aderidos podem se espalhar na superfície apical do endotélio, originando a 3ª fase, denominada de espalhamento. Tal processo é dependente de integrinas  $\beta 2$  sintetizadas pelos monócitos, e de MAIC-1 e/ou MAIC-2 presentes nas células endoteliais. Os monócitos já espalhados migram às junções intercelulares e ganham o espaço subendotelial por diapedese; esta fase final é conhecida como fase de diapedese e parece ser dependente da molécula de adesão das células plaquetas-endotélio (MACPE-1), expressa em leucócitos e células endoteliais. As moléculas de adesão podem promover lesão endotelial por diminuição da distância entre monócitos e células endoteliais e facilitação do ataque de espécies ativas de oxigênio, como ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila originados por monócitos ativados, constituindo fator adicional favorecedor da aterogênese<sup>11</sup>.

Concentrações elevadas de LDL plasmáticas facilitam a penetração dessas partículas na região subendotelial. Em contato com células endoteliais, macrófagos ou células musculares lisas, as partículas de LDL sofrem oxidação progressiva; inicialmente apenas de seus lípidos (LDL minimamente oxidada) e, depois, também de seu componente protéico (LDLox totalmente oxidada)<sup>12</sup>. A partícula passa a ser reconhecida por receptores acetilados<sup>13</sup> e CD-36<sup>14</sup> na superfície dos macrófagos. Tais receptores não são regulados pela concentração intracelular de colesterol; assim, macrófagos incorporam grandes partículas de LDLox e tornam-se ricos em conteúdo lipídico. Formam-se então as *células espumosas*, características da estria gordurosa, que é a lesão mais precoce reconhecida no início da aterosclerose. Na tabela I encontramos, de maneira resumida, os passos para formação da estria gordurosa. A LDLox exerce ações

importantes, tais como: formação de células espumosas, produção de substâncias quimiotáticas - como a proteína quimiotática monocitária - que atrai monócitos para a região subendotelial, diminuição da recirculação de monócitos residentes, o que retém monócitos no subendotélio; por fim, a LDL oxidada é tóxica para os tecidos<sup>6</sup> - o que causa lesão

Tabela I - Desenvolvimento da estria gordurosa

- |    |                                |
|----|--------------------------------|
| 1) | Transporte da lipoproteína     |
| 2) | Retenção da lipoproteína       |
| 3) | Modificação da lipoproteína    |
| 4) | Aderência de monócitos         |
| 5) | Migração de monócitos          |
| 6) | Diferenciação dos monócitos    |
| 7) | Formação das células espumosas |

estrutural do endotélio.

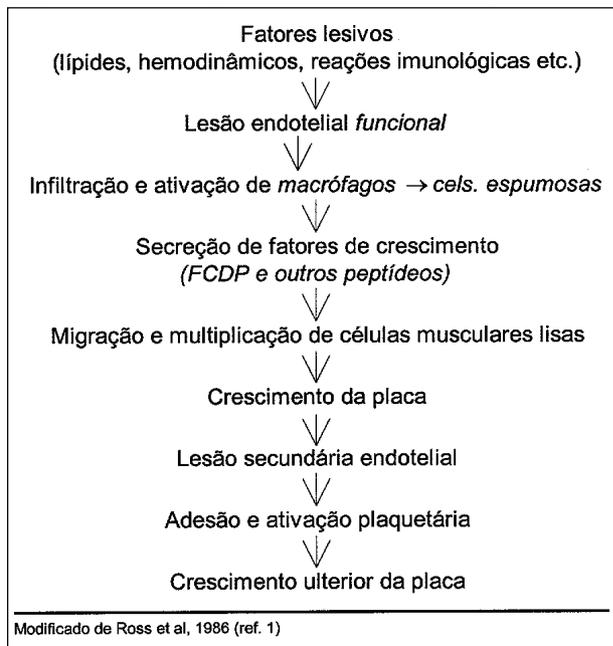
Entre as alterações causadas pela presença de LDLox está também a produção de interleucina-1 que estimula a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a íntima, proliferam e passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, como também matriz extracelular, constituída principalmente de colágeno e proteoglicanos, que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica madura<sup>3</sup>. A erosão endotelial induzida pela LDLox pode causar também a formação de microtrombos de plaquetas, que também irão produzir fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado da plaqueta (FCDP)<sup>3</sup>. Neste momento, o endotélio pode apresentar lesões extensas, verdadeiras erosões. A interação entre plaquetas, endotélio, células musculares lisas e macrófagos irá determinar o grau de proliferação celular, secreção de matriz extracelular e, conseqüentemente, a extensão da placa madura. O quadro I ilustra etapas principais na formação da placa aterosclerótica<sup>1</sup>.

## Anatomia da placa aterosclerótica

A evolução da lesão aterosclerótica de estria gordurosa até placa fibrosa é bastante lenta. Estudos patológicos demonstraram, em homens e animais, que o crescimento da placa aterosclerótica ocorre inicialmente em direção à porção externa do vaso. Glagov e col<sup>15</sup> demonstraram remodelamento da parede arterial em placas ateroscleróticas, com expansão da parede no sentido externo e preservação da luz no início do processo. Logo, a placa pode passar anos neste processo contínuo de remodelamento até apresentar estenose luminal.

A placa aterosclerótica madura apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso, e a capa fibrosa, que é o seu componente fibrótico. Este componente fibroso representa cerca de 70% do tamanho total da placa<sup>16-21</sup> e, quanto maior, menos propensa ao rompimento é a placa. A capa fibrosa é for-

Quadro I - Possível seqüência de eventos na teoria da resposta à lesão



mada basicamente por células musculares lisas, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste de colágeno, elastina, proteoglicanos e microfibrilas protéicas.

Citocinas e fatores de crescimento regulam a síntese dos componentes da matriz<sup>1</sup>.

O núcleo lipídico é hipocelular e rico em lípidios extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol. Sua patogênese é controversa, pois pode derivar tanto dos lípidios aprisionados no espaço extracelular como da necrose ou apoptose das células espumosas<sup>19</sup>. O conteúdo deste núcleo lipídico é altamente trombogênico. Quando em contato com a corrente sanguínea, por rotura da capa fibrosa ou erosão endotelial, ocorrem os fenômenos de adesão e agregação plaquetária, e a geração de trombina e fibrina, com formação de trombo sobrejacente, que representa o ponto inicial comum das síndromes coronárias agudas. O quadro II ilustra os vários estágios de formação da placa aterosclerótica, segundo a classificação da *American Heart Association*<sup>22</sup>.

A seqüência da progressão das lesões, do tipo I inicial até o tipo IV dá-se pelo acúmulo progressivo de lipídios. Essa evolução é lenta; inicia-se na 1ª década de vida e vai até a 3ª década; esse é o período silencioso da doença. Ao atingir a fase IV o crescimento se dá por acúmulo acelerado de células musculares lisas e de colágeno, passando para lesão tipo V; ou, de forma mais brusca, pela instabilização, com a ocorrência de roturas e trombose ou hematoma e temos as lesões tipo VI. Nessas últimas, os trombos podem ser incorporados à lesão, a qual cresce e volta a ser do tipo V. Essa oscilação entre as placas V e VI é o principal mecanis-

Quadro II - Estágios da aterosclerose (classificação da *American Heart Association*)<sup>22</sup>

Tipo de lesão	Características
<b>Lesões iniciais</b>	
Tipo I	Aumento do número de macrófagos e surgimento de células espumosas, distribuídas ao acaso. Estão presentes em 45% das crianças de até 8 meses de vida.
Tipo II (estria gordurosa)	Primeira lesão visível. Camadas de células espumosas e gotas de gordura dentro das células musculares lisas e, no espaço extracelular, partículas lipídicas mínimas de aspecto grosseiro e heterogêneo. Presentes em 65% dos adolescentes.
Ila	Com espessamento intimal. Lesões com tendência à progressão.
Ilb	Com íntima mais fina e com poucas células musculares lisas.
<b>Lesão intermediária</b>	
Tipo III	Lesões semelhantes aquelas do tipo II acompanhadas de coleções extracelulares de lipídios.
<b>Lesões avançadas</b>	
Tipo IV (ateroma)	A confluência das coleções lipídicas das lesões tipo II cria acúmulo extracelular denso de lipídio em região bem delimitada da íntima, o núcleo lipídico. Não há tecido fibroso acentuado nem presença de complicações tais como defeitos na superfície da placa ou trombose. Entre o núcleo lipídico e a superfície endotelial há matriz extracelular rica em proteoglicanos e células como linfócitos, macrófagos e células espumosas. Habitualmente não estão associadas a estreitamento da luz do vaso. Pelo contrário, pode haver aumento do diâmetro quando medido a partir da adventícia.
Tipo V	Quando se desenvolve cápsula fibrosa. Geralmente causa estreitamento da luz e podem sofrer fissuras, hematomas ou trombooses.
Va (fibroateroma)	Tecido fibroso contendo o núcleo lipídico. Novos núcleos lipídicos podem surgir em locais e planos diferentes criando lesão assimétrica.
Vb	Calcificação do núcleo fibroso ou de outras partes da lesão.
Vc	Ausência ou presença mínima de núcleo lipídico
<b>Lesão complicada</b>	
Tipo VI	São, geralmente, lesões tipo IV ou V que sofreram rotura na superfície, hematoma ou hemorragia e com depósitos de trombos.
VIa	Rotura da superfície
VIb	Hematoma ou hemorragia
VIc	Trombose
VIabc	Rotura, hemorragia e trombose

mo de oclusão gradual das lesões avançadas nas artérias de calibre médio.

### Fatores de instabilização da placa aterosclerótica: a placa vulnerável

A instabilização da placa de ateroma, apesar de temporariamente imprevisível, tem marcadores razoavelmente definidos: a composição e a relação da massa do núcleo lipídico, massa total da lesão; a espessura da capa fibrosa e a presença de atividade inflamatória. Outros fatores são o grau de estenose e distúrbio hemodinâmico a ela relacionado.

A instabilização é mais freqüente em placas com núcleo rico em lipídios de consistência mais fluida<sup>23</sup>, e com maior massa relativa àquela da lesão<sup>19</sup>. Quanto à espessura da capa fibrosa, a instabilização ocorre em placas mais finas e na região da junção com a parede normal do vaso, "ombro"<sup>24</sup>, além disso placas instáveis apresentam menores quantidades de colágeno e glicosaminoglicanos, comparando-se com placas mais estáveis. Essas características associam-se com maior freqüência a roturas, fissuras e trombose e são mais freqüentes nas síndromes agudas. Já em portadores de angina estável, o acúmulo de matriz extracelular é o principal mecanismo de obstrução da artéria.

A capa fibrosa de placas rotas apresenta infiltração por macrófagos ativados, indicando inflamação no local da rotura<sup>21</sup>. Linfócitos T estão também presentes na capa fibrosa, atraídos pelas moléculas de adesão expressas no endotélio<sup>25</sup>. Em placas excêntricas, as células inflamatórias localizam-se principalmente na região do ombro, que é o local mais propenso à rotura. Estudo realizado com amostras obtidas por aterectomia, em pacientes com angina estável, instável e infarto agudo do miocárdio (IAM) não Q demonstrou que as artérias responsáveis por síndromes agudas continham mais macrófagos que as amostras responsáveis por angina estável<sup>26</sup>. Segundo Libby<sup>25</sup>, o IF- $\gamma$  produzido pelos linfócitos bloqueia a produção do colágeno pelas CML. Por outro lado, macrófagos ativados causam degradação da matriz extracelular; ambos os fatores contribuem para o enfraquecimento da capa fibrosa da placa.

Os macrófagos podem degradar a matriz extracelular por dois mecanismos distintos: fagocitose ou secreção de metaloproteinases; estas são enzimas capazes de digerir quase todas as substâncias presentes na matriz extracelular<sup>27,28</sup>. As metaloproteinases funcionam em um pH neutro no espaço extracelular, onde são liberadas na forma de proenzimas<sup>28</sup>. Até o momento, 12 enzimas diferentes da família de metaloproteinases foram identificadas, cada uma com substrato preferencial, mas não único. O colágeno tipo I, componente proeminente da capa fibrosa, pode ser degradado pelas metaloproteinases 1 e 8<sup>29</sup>. Galis e col<sup>30</sup> demonstraram que é na região do ombro da placa que há excesso da sua atividade. Atividade aumentada de metaloproteinases 2 a 9 foram também documentadas no plasma humano, em angina instável<sup>31</sup>. Os macrófagos não são as únicas células capazes de produzir e secretar estas enzimas. As células musculares lisas são também secretoras de metaloproteinases, contri-

buindo também para a homeostase da capa fibrosa.

Estudos recentes demonstraram que pacientes com angina instável e IAM apresentam níveis elevados de proteína-C reativa e proteína amilóide A, refletindo processo inflamatório sistêmico<sup>32,33</sup>. Esta elevação, mesmo em indivíduos normais, esteve relacionada com maior incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC)<sup>34</sup>. Os mesmos autores demonstraram que a redução do risco de primeiro IAM, determinada pelo uso de ácido acetilsalicílico parece estar relacionada com o nível de proteína-C reativa, aventando-se a possibilidade de que drogas antiinflamatórias possam contribuir para a prevenção de doenças cardiovasculares.

Um achado intrigante diz respeito ao grau de estenose nas placas instáveis; verificou-se que pacientes com síndromes coronárias agudas demonstram predomínio de lesões discretas (<50%) ou moderadas (<70%)<sup>35-40</sup>. A tabela II ilustra este fato.

Várias têm sido as explicações aventadas para síndromes agudas envolverem lesões leves a moderadas<sup>35</sup>. Entre elas, citam-se a maior proporção dessas lesões em relação ao total das lesões e ausência de circulação colateral. Outro fator seria a tensão na capa, diretamente proporcional ao diâmetro da artéria e à pressão intracoronária em conformidade com a lei de Laplace<sup>24</sup>; assim, a tensão é maior em lesões menores do que nas maiores, em função do raio luminal. A figura 1 exemplifica lesões estável e instável.

### Reserva coronária, lesão obstrutiva e isquemia

À medida que uma lesão aterosclerótica se desenvolve em artéria epicárdica ocorre estreitamento luminal e, nas obstruções significativas, o vaso passa a oferecer grande resistência ao fluxo coronário. Dentro de limites fisiológicos de pressão de perfusão, a auto-regulação coronária permite ajustes da resistência arteriolar mantendo adequada a relação fluxo/demanda do oxigênio miocárdico<sup>41</sup>. À medida que a resistência da artéria epicárdica aumenta em função do maior grau de estenose, a resistência arteriolar, distal, diminui para manter o fluxo em níveis normais. Quando a reserva vasodilatadora arteriolar estiver exaurida, a perfusão miocárdica é linearmente dependente da pressão de perfusão. Nestas condições, quedas da pressão arterial (PA) podem

Tabela II - Relação entre estreitamento prévio e síndrome coronária aguda<sup>35</sup>

Autor	Nº	<50%	50%-70%	>70%
Angina instável				
Ambrose e col <sup>37</sup>	25	72	16	12
Infarto agudo				
Ambrose e col <sup>37</sup>	23	48	30	22
Little e col <sup>38</sup>	41	66	31	3
Giroud e col <sup>39</sup>	92	78	9	13
Nobuyoshi e col <sup>40</sup>	39	59	15	26
Média		65	20	15

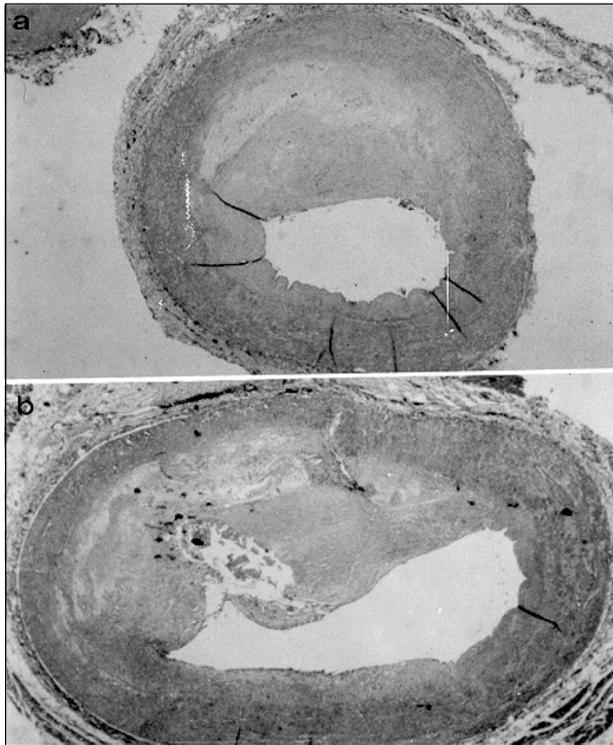


Fig. 1 – Cortes representativos de placa estável (A) e instável (B). A) Notar a espessura considerável da capa fibrosa. B) Notar o local de rotura da placa. Material do Laboratório de Patologia do Incor.

induzir isquemia<sup>42</sup>.

O esgotamento da reserva coronária inicia-se a partir de lesões que ocupam pelo menos 70% do diâmetro do vaso. Em lesões concêntricas, o fluxo coronário depende do grau de lesão e da pressão de perfusão. Em lesões excêntricas, o grau de obstrução pode ser dinâmico, visto que a porção da placa menos afetada pelo processo aterosclerótico pode sofrer dilatação ou constricção, e assim variar a luz efetiva do vaso.

De qualquer modo, a limitação da reserva coronária é progressiva; inicialmente, a isquemia ocorre em situações de demanda intensas de O<sub>2</sub> (taquicardia, exercício), depois em menores até haver comprometimento total da reserva coronária quando a lesão atinge 90% do diâmetro vaso.

### Circulação colateral

A circulação colateral é o sistema, que se estabelece entre dois vasos, sem rede capilar intermediária. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da circulação colateral não são bem conhecidos. A isquemia e o gradiente de pressão entre vasos normais e obstruídos parecem ter importância, uma vez que a irrigação da área suprida de colaterais é mais deficiente nas camadas endocárdicas. O significado funcional da circulação colateral tem sido avaliado de várias maneiras. O fluxo retrógrado após a oclusão coronária aguda, em cães, varia de 8 a 36% do fluxo normal. Este fluxo pode aumentar em até 40% sob a ação de drogas, como o verapamil, durante a isquemia aguda<sup>43</sup>. Os vasos colaterais

desenvolvidos de maneira lenta respondem também a drogas vasodilatadoras e a taquicardia<sup>44</sup>. Outra indicação do valor da circulação colateral coronária é a documentação de que entre 28 e 50% das oclusões coronárias silenciosas no homem, não se acompanharam de déficit mecânico ventricular, sugerindo que a presença de circulação colateral preexistente pode proteger o miocárdio<sup>45</sup>.

Por outro lado, estudos com uso de cintilografia miocárdica com tálio-201 no esforço, demonstraram que na presença de oclusão da artéria descendente anterior, a região anterior do miocárdio apresenta sinais de isquemia na oclusão mesmo na presença de circulação colateral. As outras regiões são inteiramente protegidas por circulação colateral, como demonstrado por Baroldi<sup>46</sup>, o qual notou que, em 44% dos pacientes com até dois vasos ocluídos, não havia evidência histológica de infarto do miocárdio, sugerindo que a circulação colateral pode ser adequada em repouso e insuficiente durante exercício intenso, principalmente quando a área irrigada pela artéria ocluída for de grande extensão. Logo após infarto, pode haver aparecimento de circulação colateral; contudo, só tardiamente essa circulação colateral influencia a função mecânica ventricular. Para ser protetora desde o início, ela deve estar presente antes da oclusão.

### Fatores de risco

Idade avançada, história familiar de DAC e sexo masculino são fatores de risco conhecidos há longo tempo<sup>47,48</sup>. Quanto à HA, MacMahon e col<sup>50</sup> demonstraram em metanálise com mais de 400 mil indivíduos, que existe forte correlação entre hipertensão, sistólica ou diastólica, e DAC. É fator muito prevalente entre os portadores de DAC. Embora seu controle seja acompanhado de redução de mortalidade por AVC, menor incidência de insuficiência renal e cardíaca, não se comprovou grande redução de eventos coronários agudos<sup>49</sup>. Por outro lado, as alterações metabólicas presentes no diabetes mellitus<sup>50</sup>, a glicolização generalizada das proteínas, a resistência à insulina e a alteração do metabolismo dos remanescentes dos quilomícrons, levam a aterosclerose difusa e acentuada em vasos de todos os calibres, mas mais acentuada em artérias de médio e pequeno calibres. Assim, aterosclerose é a causa de 80% dos óbitos<sup>50,51</sup> nos diabéticos. Tais alterações estão mais presentes em portadores de diabetes tipo II que, apesar de cursar com níveis mais baixos de glicemia, está associado a risco cardiovascular mais grave que o diabetes insulino-dependente<sup>52</sup>. Esses mesmos distúrbios parecem ser responsáveis pela disfunção endotelial e microangiopatia. Atualmente, o controle da glicemia pós-prandial e, de modo paralelo, dos distúrbios metabólicos que a acompanham, tornou-se objetivo principal em portadores de diabetes, pois demonstrou ser mais eficaz na redução de complicações<sup>52,53</sup>.

O tabagismo tem sido amplamente analisado. A alteração das LDLs pela fumaça do cigarro<sup>54</sup> atenua o relaxamento endotélio dependente, induzido pela acetilcolina, de modo semelhante às LDLs oxidadas, sem alterar o relaxa-

mento não dependente do endotélio. O tabagismo, tanto ativo quanto passivo<sup>55</sup>, está associado ao desenvolvimento de várias formas clínicas de DAC e aterosclerose difusa em homens e mulheres.

A taxa de progressão da aterosclerose, medida pela espessura média-íntima da carótida no estudo ARIC, em relação aos normais, foi 50% maior em fumantes ativos<sup>56</sup>, 25% em ex-tabagistas e 20% em indivíduos expostos à fumaça de cigarro, os fumantes passivos. A influência foi maior em diabéticos e hipertensos. O tempo e o grau de exposição, mas não a continuação ou interrupção da exposição, correlacionaram-se com a evolução. Contudo, já existe experiência bem estabelecida dos benefícios da interrupção do fumo e a redução de eventos coronários. Por exemplo, estudo de Hasdai e col<sup>57</sup> demonstrou maior incidência de infarto não Q e de morte em pacientes que continuaram a fumar em relação aos ex-fumantes e não tabagistas. O fato epidemiológico relevante atual é o crescimento do consumo de cigarro entre as mulheres, o que coincide com aumento da incidência de aterosclerose no sexo feminino.

Dislipidemia talvez seja o fator de risco (FR) mais frequente<sup>58</sup>. Inúmeros estudos experimentais e epidemiológicos<sup>59,60</sup> estabeleceram a influência das hiperlipidemias no desenvolvimento da aterosclerose e de suas complicações cardiovasculares. Tem a ver, em alguns casos, com alterações genéticas (ver adiante); mas na maioria, deve-se a simples erro alimentar causado por ingestão exagerada de gorduras animais.

A relação entre os triglicérides e a doença coronária é algo controversa<sup>61</sup>. Em análise univariada, os triglicérides geralmente são preditores da doença, mas quando outros fatores de risco são adicionados em análise multivariada, principalmente os níveis de HDL, há perda do seu poder de predição. No entanto, estudo recente<sup>62</sup> indica que mesmo dentro de níveis considerados normais, indivíduos com níveis >100mg/dl de triglicérides têm mais eventos coronários a longo prazo, do que aqueles com níveis <100mg/dl. Isto é muito sugestivo do valor preditivo da hipertrigliceridemia a longo prazo.

Sedentarismo e obesidade andam *pari passu*<sup>63,64</sup>. A prática regular de exercícios diminui, de maneira considerável, a incidência de eventos coronários; contudo, não foi observado efeito cumulativo, exceto na prevenção da obesidade, a partir da 5ª década de vida. De importância prática foi a demonstração de que mesmo exercícios de leve intensidade com frequência de duas vezes por semana, apesar de não levarem ao condicionamento físico, influenciam benéficamente o perfil lipídico<sup>65</sup>. Por outro lado, índices de massa corpórea >27 associam-se a aumento de mortalidade total e cardiovascular, especialmente em jovens<sup>66</sup>. Estresse emocional relacionado a ambiente de trabalho, problemas pessoais e familiares<sup>67,68</sup> também representam FR.

É importante que ao redor de 35% dos casos de DAC documentada, FR tradicionais não são encontrados<sup>69</sup>. Vários outros fatores têm sido então buscados. Certas "alterações genéticas" já foram identificadas<sup>70-73</sup>, responsáveis por dislipoproteinemias que causam aterosclerose, incluindo, entre outras, disbetilipoproteinemia familiar, hiperlipemia

combinada familiar, deficiência de apolipoproteína A-I, A-I e apoC-III. Uma condição especial é a ocorrência de HDL baixo (<35mg/dl), especialmente quando acompanhada de triglicérides aumentados; encontra-se em 4% - 5% aproximadamente da população, mas associou-se, no estudo PROCAM<sup>74</sup>, a aumentos de 6x na incidência de eventos coronários. Uma variante da apoA-I (delta K107) foi associada a esta síndrome. Elevações de lipoproteína a Lp(a)<sup>75</sup>, de fibrinogênio<sup>76</sup> e homocisteína plasmáticas<sup>77-81</sup> podem contribuir para certos casos. As observações iniciais correlacionando a homocisteína com a aterosclerose, datam de 1969, quando McCully<sup>82</sup> demonstrou aterosclerose precoce em crianças com homocistinúria. Posteriormente, a infusão de homocisteína em animais de laboratório confirmou a rápida formação de lesões vasculares típicas. A confirmação da hiper-homocisteinemia, como FR para doença arterial, veio através dos estudos clínicos, mostrando associação com doença vascular periférica, AVC e coronariopatia<sup>80,81</sup>.

Alguns agentes infecciosos, como a bactéria *Chlamydia pneumoniae*, e certos vírus foram aventados como possíveis agentes etiológicos<sup>83,84</sup>. De fato, ainda não está claro se são agentes causadores ou simplesmente coincidem e/ou agravam o processo já em andamento. Portanto, a questão fatores de risco ainda se presta à discussão. Aliás, em 1981, Hopkins e Williams<sup>85</sup> enumeraram 246 "candidatos a fatores de risco". Hoje, talvez outros mais possam ser agregados.

Uma observação significativa tem sido a do agrupamento dos FR. Assim, é muito frequente a combinação de estresse com tabagismo e/ou hipertensão no mesmo indivíduo; de sedentarismo, obesidade e hipercolesterolemia ou qualquer outra combinação. Isto tem grande importância, porque o risco para eventos coronários aumenta, não de maneira aditiva simples, mas em progressão geométrica.

## Síndromes clínicas na insuficiência coronária

Estudos de necropsia em crianças e adolescentes<sup>86</sup>, em soldados que participaram das guerras da Coreia<sup>87,88</sup> e do Vietnã<sup>89</sup> e em adultos com idade aproximada de 25 anos, vítimas de morte violenta<sup>90</sup>, indicam claramente que a aterosclerose coronária começa na adolescência e suas alterações iniciais remontam à infância. No entanto, suas manifestações clínicas só aparecem na idade adulta, mais frequentemente, a partir da 4ª década de vida. Conclui-se que a doença apresenta longo período de evolução silenciosa, antes da manifestação de IC clínicamente, assumindo várias formas que incluem:

**a) Angina estável** - caracteriza-se por ataques anginosos repetidos, que podem evoluir por meses ou anos. A isquemia é desencadeada por aumento de MVO<sub>2</sub>, classicamente devido a esforço físico ou emoções. É aliviada pelo repouso ou com o uso de vaso dilatadores. O limiar para angina pode variar. Quando a função ventricular é normal, o que não é infrequente, é compatível com qualidade de vida aceitável.

**b) Insuficiência cardíaca** - a insuficiência cardíaca associada à DAC deve-se essencialmente a duas condições: miocardiopatia isquêmica e acinesia/discinesia (aneu-

risma) do VE. A miocardiopatia isquêmica é a disfunção ventricular com hipocontratibilidade difusa e dilatação de origem isquêmica. Pode ser consequência da substituição por fibrose de regiões submetidas a múltiplos, pequenos infartos, ou da disfunção miocárdica global por isquemia crônica e hibernação. O estado de hibernação miocárdica<sup>91-93</sup> tem grande importância prática, pois indica a presença de isquemia persistente com miocárdio viável e, portanto, passível de recuperação pela restauração do fluxo sanguíneo.

O outro segmento de portadores de insuficiência cardíaca secundária à doença coronária são os pacientes com acinesia ou aneurisma de ventrículo. Trata-se de disfunção mecânica segmentar do ventrículo secundária a infarto. Quando extenso, o aneurisma acaba produzindo disfunção dos segmentos normais, não infartados, causando IC crônica. Causam profundas alterações da geometria ventricular, sendo origem também de arritmias ventriculares.

**c) Isquemia silenciosa (IS)** - é detectada em cerca de 3% dos indivíduos da população normal e em 30% dos pacientes assintomáticos após sofrerem infarto do miocárdio<sup>94,95</sup>. Praticamente todos os pacientes com angina apresentam episódios numerosos de isquemia sem dor e esses correspondem de 75% a 92% da carga isquêmica total. Pode ser diagnosticada por teste ergométrico (TE) e o Holter. O prognóstico depende principalmente do tamanho da área de risco. A IS é particularmente importante, porque os pacientes não possuem o mecanismo clássico de alarme isquêmico: a dor. Assim, podem incorrer, inconscientemente, em grave risco. Por isso, é causa de morte súbita (MS) em muitos casos.

**d) Isquemia coronária aguda** - engloba os quadros de angina instável, o infarto não-Q e o infarto com onda Q. Está relacionada aos fenômenos de rotura de placa de aterosclerose e superposição de trombose nesses locais. Tromboses de curta duração ou com oclusão parcial da artéria se associam com quadros de angina instável; trombose mais persistente, e oclusivas totais com o infarto do miocárdio. Tanto podem ocorrer em pacientes com história de angina pregressa, como podem ser a primeira manifestação de DAC.

**e) Morte súbita** - como a própria denominação já indica, a MS é evento que, se deixado à evolução natural, leva o paciente à morte, fato nem sempre observado nas outras formas de isquemia aguda. É responsável por aproximadamente 1/3 das mortes por DAC. Pode ser devida a arritmias malignas primárias, como taquicardia ventricular, degenerando em fibrilação ventricular ou fibrilação ventricular associada a isquemia aguda<sup>96</sup>.

Por fim, convém salientar que na DAC não existe uma relação precisa entre sintomas anginosos e extensão do comprometimento coronário ou a função ventricular. Com certa frequência, encontram-se pacientes com angina recente, com atividades físicas praticamente normais até o início dos sintomas, e nos quais a coronariografia revela lesões bi ou tri-arteriais importantes. É evidente que essas lesões se desenvolveram muito antes dos sintomas. Por outro lado, a função mecânica ventricular pode ser pouco alterada ou mesmo inteiramente normal. Isto se explica por que a isquemia é segmentar ou por que a circulação colateral permite a

compensação natural da obstrução coronária. Assim, certos pacientes com graves lesões coronárias podem manter atividades físicas praticamente normais por longo tempo. Quando porém há sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca, isso corresponde a importante disfunção ventricular.

**Doença coronária em mulheres** - No sexo feminino as manifestações de DAC são mais tardias que nos homens, cerca de 10 anos<sup>97</sup>, o que é atribuído ao efeito protetor dos hormônios femininos durante a fase reprodutiva da mulher, já que não se encontra diferença na prevalência dos fatores de risco, mesmo tipo de lesão<sup>98</sup>. No entanto, a gravidade dos quadros clínicos não é diferente entre os sexos. Na verdade, há sugestões de que a evolução pós-IAM seja pior nas mulheres que nos homens<sup>99</sup>. Porém, análises mais cuidadosas revelaram que essa pior evolução se deve principalmente a fatores outros, como idade mais avançada e diabetes, e não propriamente ao sexo feminino<sup>100</sup>, em si.

No geral, porém, a doença cardiovascular é a causa mais importante de morte na mulher, superior mesmo à soma da mortalidade por cânceres ginecológicos, como cânceres de útero, mama e ovário<sup>101,102</sup>. Por isso, a investigação da DAC na mulher não pode diferir daquela realizada nos homens, pois a doença implica evolução ou prognóstico semelhante em ambos os sexos.

## Prognóstico

**Fração de ejeção do ventrículo esquerdo** - Os estudos randomizados de comparação entre tratamentos clínico e cirúrgico demonstraram o valor incontestável da fração de ejeção (FE) no prognóstico de DAC<sup>103-105</sup>. Assim, em pacientes tratados clinicamente no estudo CASS<sup>106</sup>, a sobrevida em quatro anos foi 92% para FE  $\geq 50\%$ , 83% para FE 35-49%, mas apenas 57% se a FE era  $< 35\%$ . Hueb e col<sup>106</sup>, também, em pacientes

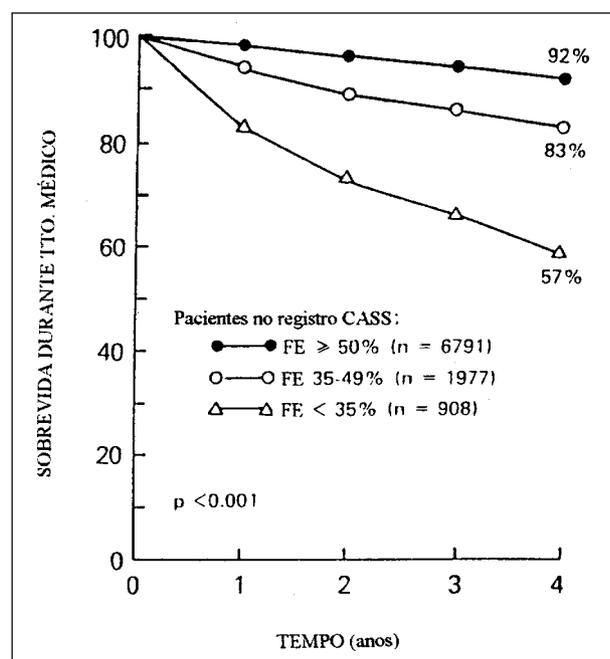


Fig. 2 - Relação sobrevida e fração de ejeção em pacientes tratados clinicamente no estudo CASS (reproduzido com permissão<sup>106</sup>).

pouco sintomáticos com função ventricular preservada que haviam recusado cirurgia encontraram resultados semelhantes àqueles do estudo CASS. Portanto, a FE deve sempre ser quantificada quando se pretende estabelecer o prognóstico da DAC. A figura 2 ilustra a relação FE vs sobrevivida.

**Anatomia coronária** - Em geral, quanto maior o número de artérias com lesões críticas, pior o prognóstico a longo prazo<sup>103,104</sup>. Por outro lado, o Estudo Randomizado Europeu para Doença Coronária<sup>105</sup> revelou que as lesões críticas (>50%) no tronco da coronária esquerda ou a presença de lesões proximais nos dois grandes ramos da coronária esquerda, o interventricular anterior e circunflexo acompanhados de lesão em coronária direita apresentam maior mortalidade que outros subgrupos e essa era reduzida com a revascularização miocárdica. Posteriormente, o estudo CASS em pacientes pouco sintomáticos e portadores de lesões uni, bi ou triarteriais, revelou baixa mortalidade quando acompanhadas de boa função ventricular, FE >45% na ventriculografia contrastada ou por radioisótopos.

Além de prognóstico, o conhecimento da anatomia coronária é hoje fundamental para a eleição da forma mais adequada de tratamento clínico ou revascularização por angioplastia ou cirurgia. Não só o conhecimento das lesões localizadas é importante, bem como a caracterização dos leitos distais e da presença de circulação colateral são elementos valiosos para as decisões da conduta.

**Área de risco** - É a área do miocárdio a ser atingida pela isquemia no caso de oclusão coronária. O conhecimento da anatomia coronária ou da extensão e intensidade da isquemia na cintilografia miocárdica com uso de talium-201m ou SESTAMIBI-Tec99m permite-nos quantificá-la<sup>93</sup>. Porém, é importante analisar também as áreas não isquêmicas, visto que são responsáveis pela adaptação ventricular quando ocorre oclusão coronária. Está bem demonstrado que áreas de risco maiores implicam em pior prognóstico<sup>108</sup>.

**Estado eletrofisiológico** - A ocorrência de arritmia ventricular freqüente, i.e., mais de 30 extra-sístoles ventriculares por hora, a taquicardia ventricular recorrente, a presença de potenciais de baixa voltagem na porção final do complexo QRS no eletrocardiograma (ECG) de alta resolução, em pacientes portadores de aneurisma de VE ou de disfunção ventricular esquerda, têm associação com maior incidência de morte cardiovascular e da MS<sup>109,110</sup>.

**Idade** - Na DAC crônica, a influência da idade não é simples. De um lado, observações do estudo CASS demonstraram maior taxa de sobrevivência em sete anos entre os jovens (84% vs 75% para homens e 90% vs 77% para mulheres)<sup>111</sup>. No entanto, a doença é, em termos relativos, mais grave e de pior prognóstico em jovens; talvez por que nesta faixa etária há maior prevalência de dois FR importantes: o tabagismo e a história familiar para DAC. Observação feita no estudo brasileiro MASS<sup>112</sup>, que avaliou a influência do tratamento medicamentoso, da angioplastia e da cirurgia em portadores de lesão crítica no ramo interventricular anterior

da coronária esquerda, revelou grande taxa de progressão das lesões não críticas nos pacientes mais jovens, que em sua maioria tornaram-se portadores de lesões triarteriais ao final de três anos de estudo. Já no IAM, a idade avançada é fator de mau prognóstico (GISSI-2)<sup>110</sup>.

## Diagnóstico

A história clínica pode oferecer preciosas informações para o diagnóstico de DAC. Queixas de dores anginosas, fadiga, dispnéia e palpitações são as mais comuns. A angina típica tem grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico. Assim, os fatores desencadeantes, os fatores de alívio, sua duração e localização e irradiação são características indispensáveis no seu diagnóstico. A angina típica está associada a doença coronária em 90% dos homens >55 anos e em 80% das mulheres nessa mesma faixa etária<sup>112a</sup>. Quando a dor apresenta algumas, mas não todas as características clássicas, é denominada angina atípica e está associada a doença coronária em 50% dos pacientes >50 anos. Por outro lado, equivalentes anginosos múltiplos são amplamente conhecidos. Além disso, não se deve esquecer da IS, na qual o paciente pode ser totalmente assintomático. A história familiar deve incluir história de infarto e MS, em homens parentes de 1º grau, em idade <55 anos e de mulheres de mesmo grau de parentesco <65 anos. Hábitos de vida podem indicar FR significativos. Por outro lado, o exame físico, via de regra, pouco contribui para o diagnóstico. A não ser em situações de insuficiência cardíaca, notabiliza-se apenas por ser normal, o que contrasta ironicamente com situações potencialmente letais.

**Exames não invasivos** - Aqui não serão discutidos aspectos técnicos, e sim peculiaridades diversas de maior interesse para o médico cardiologista em geral.

**Eletrocardiograma de repouso** - Na maioria dos portadores de IC está dentro da normalidade. No entanto, a presença de áreas inativas, que sugerem infarto antigo, ondas T invertidas, infradesnivelamento do segmento ST e sobrecarga ventricular esquerda estão associadas a maior incidência de mortalidade cardiovascular a longo prazo<sup>113</sup>. A presença de extra-sístoles, principalmente aquelas de origem ventricular podem sugerir doença coronária. Distúrbios de condução tanto atrioventriculares como os fasciculares podem ocorrer, contudo são inespecíficos para a detecção de doença coronária.

**Teste ergométrico** - Por seu baixo custo, simplicidade, sensibilidade e especificidade e valor prognóstico, respeitada a prevalência da doença coronária no grupo populacional a ser testado, é exame de grande utilidade no rastreamento e estratificação da doença aterosclerótica da coronária com excelente grau de confiabilidade<sup>114</sup>. A interpretação do TE deve incluir a análise não só do ECG, mas também, das variáveis hemodinâmicas e clínicas. Está indicado no rastreamento de DAC em casos de suspeitos e, como método de triagem, em indivíduos que vão iniciar programas de exercícios físicos ou em portadores de FR. Assim, pronuncia

mau prognóstico quando positivo em cargas baixas, quando a PA não se eleva adequadamente e a tolerância ao esforço for menor que 6min.

**Radioisótopos** - A versatilidade dos radioisótopos permite seu uso na detecção de isquemia, fibrose e na avaliação da função mecânica do VE. A cintilografia com talium-201 ou SESTAMIBI-Tc99m por sua alta especificidade, sensibilidade e valor preditivo positivo e negativo é considerada exame fundamental para afastar presença de doença coronária<sup>93</sup>. Defeitos de captação fixos sugerem áreas de fibrose predominante, enquanto defeitos reversíveis sugerem processo isquêmico e viabilidade das células miocárdicas. As alterações do equilíbrio entre oferta e demanda de O<sub>2</sub>, que permitem a indução de isquemia e avaliação de viabilidade podem ser desencadeadas tanto por exercício quanto por fármacos, como o dipiridamol. As técnicas de reinjeção de contraste, a leitura tardia e os cortes tomográficos contribuem muito para aumentar a capacidade analítica do método<sup>115</sup>. Além disso, permite avaliar a extensão da área em risco. Isto como se sabe tem grande valor prognóstico, pois quanto maior a área pior o prognóstico.

O uso da deoxifluoroglicose, com flúor radioativo, de ácidos graxos de cadeia longa, com C14 ou de amônia marcada permitem avaliar a integridade do metabolismo celular, a presença de isquemia, e a quantificação do fluxo coronário residual em áreas hipocinéticas ou acinéticas nutridas por coronárias com lesões críticas<sup>93</sup>. Atualmente há *softwares* de computador que permitem aferir simultaneamente a presença de isquemia, os volumes ventriculares e a contração segmentar ventricular. Sem sombra de dúvidas, é método de incomensurável valor. As únicas restrições atribuíveis são quanto ao custo e disponibilidade.

**Ecocardiograma no repouso e com estresse físico ou farmacológico** - O ecocardiograma no repouso tem considerável aplicação no diagnóstico e na determinação não invasiva do prognóstico da doença aterosclerótica coronária<sup>116</sup>. Permite detectar alterações segmentares de espessura e motilidade (áreas hipocinéticas, acinéticas ou aneurismáticas) que são características da DAC, além de permitir avaliar os volumes e a massa ventricular e, ainda, a FE, essa de reconhecido valor prognóstico.

Porém, foi o uso de estresse físico, ou mais apropriadamente, o estresse farmacológico<sup>116a</sup> que abriu grande perspectiva para a ecocardiografia. Ao se administrar dobutamina em doses crescentes (até 40µg/kg/min) pode se desencadear três respostas: melhora progressiva da contração, melhora inicial seguida de piora e, finalmente, piora progressiva<sup>116b</sup>. A resposta que se considera típica da presença de isquemia com viabilidade presente em áreas hipocinéticas é a melhora inicial seguida de piora da contratilidade. Contudo, a falta de janela adequada, que é mais comum na faixa etária dos portadores de doença coronária, pode impedir sua realização ou comprometer sua qualidade técnica. O exercício físico também pode ser usado para provocar isquemia, contudo aumento da movimentação do tórax,

tanto pela hiperpnéia como pelo exercício, dificulta a realização do exame.

**Ecocardiograma com uso de microbolhas** - O desenvolvimento de microbolhas estáveis, não relacionadas à ocorrência de embolias sistêmicas e que refletem os raios de ultra-som, criando contraste em relação ao sangue e tecidos vizinhos, prenunciam uma nova era de diagnóstico e determinação da isquemia e função ventricular de modo não-invasivo<sup>117</sup>. No mesmo procedimento, as bolhas intracavitárias possibilitam a realização de ventriculografia contrastada e aquelas nos vasos intratissulares, a perfusão miocárdica. O empecilho técnico ao seu uso é a pouca disponibilidade comercial das microbolhas, maior número de pacientes com tórax inadequado para o exame na faixa etária a ser investigada e a baixa especificidade para defeitos de perfusão em parede lateral. Espera-se rápido desenvolvimento técnico nesta modalidade, o que ampliará o uso do método.

**Cinecoronariografia** - É o exame definitivo para se estabelecer o diagnóstico de aterosclerose obstrutiva da coronária; também permite avaliar a função ventricular. Deve ser indicada quando se tem razoável suspeita de doença coronária, para esclarecimento de dores precordiais de possível origem isquêmica, para se estabelecer o prognóstico, e sempre que se considerar que alguma forma de intervenção, seja por cateter ou cirurgia, possa ser contemplada. Nunca é demais salientar que se trata de exame invasivo, que apesar de ser de baixo risco, podem ocorrer complicações graves como embolias sistêmicas, dissecções arteriais, fibrilação ventricular e morte. A partir dos estudos que relacionaram o grau de estenose com o desencadeamento de isquemia demonstrou-se que lesões a partir de 70% correlacionaram-se com a redução da reserva de fluxo coronário. Além disso, certas características das lesões podem ser apreciadas. Segundo Ambrose e col<sup>118</sup>, as lesões podem ser concêntricas, excêntricas do tipo I (estreitamento assimétrico com bordas lisas e pescoço largo) e excêntrica do tipo II (assimétrica com pescoço estreito ou bordas irregulares ou ambos). As lesões mais encontradas em pacientes com angina instável são as excêntricas do tipo II. Estas, portanto, são lesões mais propensas à instabilização. A presença de lesão >50% em tronco ou a presença de lesões proximais >70% nos três ramos principais, essas últimas na presença de disfunção sistólica do VE, são indicadores de pior prognóstico com o tratamento clínico isolado.

Contribuições importantes para a compreensão da fisiopatologia da doença coronária foram os estudos da vasomotricidade coronária dependente do endotélio, observadas durante a coronariografia. Assim, documentou-se vasoconstrição paradoxal, após a administração de acetilcolina, em segmentos com estenose e pré-estenótico<sup>119</sup>, com irregularidades ou angiograficamente normais em portadores de aterosclerose coronária.

**Ressonância magnética** - Em dois aspectos a ressonância tem sido aplicada na avaliação de portadores de

doença aterosclerótica coronária: estudo metabólico celular e da forma e função cardíacas<sup>120</sup>. A análise espectrográfica dos compostos de fósforo permite medir a relação entre os depósitos celulares de fosfocreatina e ATP. Assim, na isquemia miocárdica há redução do pico da fosfocreatina e em regiões de fibrose ausência de ambos. Este método é limitado por ser aplicado somente na parede anterior, já que em outras posições a presença de musculatura torácica, com alto conteúdo desses compostos, passa a ser a principal fonte do espectro captado. Para o estudo da forma e função cardíacas são obtidas na fase de relaxamento T1 ou anatômico imagens sincronizadas com o ciclo cardíaco e se obtém ventriculografia de alta fidelidade. Mais recentemente, a avaliação não invasiva das coronárias pelo uso da tomografia helicoidal<sup>121</sup> começa a ser usada como maneira conveniente de detecção de aterosclerose coronária, contudo o método ainda não é de aplicação clínica rotineira.

## Tratamento

As grandes opções para o tratamento da DAC incluem o tratamento clínico/medicamentoso, a angioplastia e a revascularização cirúrgica. Evidentemente, o tratamento clínico aplica-se sempre, visto que nem ATC nem revascularização cirúrgica interferem no processo metabólico da doença básica.

### Tratamento clínico

**Nitratos** - Os nitratos são pré-drogas que necessitam ser convertidos em NO, nas células endoteliais e musculares lisas<sup>122</sup>, para exercerem seus efeitos vasodilatadores. Sua ação básica é o relaxamento da musculatura lisa dos vasos. Sua disponibilidade nas formas venosa, oral, sublingual e transdérmica os tornam especialmente versáteis. Sua ação vasodilatadora tem início rápido, sendo de menor duração nas artérias do que nas veias, onde perdura por horas. Atuam por vários mecanismos: redistribuem o fluxo coronário preferencialmente para as zonas miocárdicas hipoperfundidas, combatem vasoespasmo, diminuem o retorno venoso, a pré-carga, a tensão na parede ventricular e, portanto, reduzem o MVO<sub>2</sub>; agem também como antiagregantes plaquetários. São excelentes para o tratamento da angina estável e instável, IS, miocardiopatia isquêmica e angina pós-IAM. Seus efeitos colaterais mais indesejáveis são cefaléia e hipotensão; esta última mais comum e preocupante entre idosos. Defeitos de ventilação/perfusão pulmonares e metemoglobinemia também foram relatados, porém sua importância clínica é questionável.

Importantes características são o desenvolvimento da tolerância medicamentosa e a recuperação da ação em curto intervalo de tempo<sup>123</sup>. Para impedir a tolerância medicamentosa, recomenda-se deixar "intervalos livres" de 12h a cada 24h. Apesar de sua comprovada ação no alívio, prevenção de sintomas isquêmicos e aumento na tolerância ao exercício físico ainda não foi demonstrada redução da mortalidade com o uso de nitratos<sup>124</sup>.

**Betabloqueadores** - Agem antagonizando os efeitos da estimulação dos receptores beta por catecolaminas. Duas grandes classes de receptores são conhecidos:  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . Os receptores  $\beta_1$  predominantemente cardíacos, quando estimulados, respondem com aumento da frequência cardíaca (FC), da contratilidade e da condução A-V, liberam renina pelas células justa-glomerulares do rim e induzem lipólise em adipócitos. A estimulação dos receptores  $\beta_2$  causa broncodilatação, vasodilatação e glicogenólise.

Bloqueando a ação de catecolaminas, os betabloqueadores são eficientes drogas para o tratamento de angina, essencialmente porque reduzem o MVO<sub>2</sub>, devido à diminuição da FC. Isto também aumenta o período diastólico, aumentando o período de perfusão coronária. Igualmente demonstrou-se que, embora os betabloqueadores diminuam o fluxo coronário total, melhoram a perfusão endocárdica, favorecendo portando a região miocárdica mais atingida pela isquemia. São também medicamentos muito eficientes para o tratamento da HA e arritmias dependentes da ação simpática. Demonstrou-se, além disso, que reduzem MS e reinfartos pós-IAM<sup>125</sup>. Também reduzem aumentos da pressão e da FC durante esforço. Por isso, são especialmente úteis em angina de esforço. Seus efeitos indesejáveis, porém, podem ser verdadeiramente limitantes: fraqueza, alterações do sono e humor, disfunção sexual com impotência e ejaculação retrógrada, bronco espasmo, insuficiência circulatória periférica, precipitação de insuficiência cardíaca e indução ou acentuação de bloqueios cardíacos, intensificação de hiperglicemia induzida por insulina.

Bloqueadores cardiosseletivos, como atenolol e metoprolol, agem preferencialmente sobre receptores  $\beta_1$ , tendo menores efeitos sobre  $\beta_2$ ; assim, reduzem MVO<sub>2</sub> com menos efeitos sobre brônquios, circulação periférica ou glicogenólise. Por outro lado, os não-seletivos, como propranolol e nadolol, bloqueiam receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . A cardiosseletividade, porém, é relativa do ponto de vista clínico.

Alguns betabloqueadores também causam vasodilatação, como o labetalol, carvedilol e bucindolol<sup>126,127</sup>. Carvedilol, em particular, tem mostrado efeitos benéficos em ICC, parcialmente por esse motivo. Por outro lado, o sotalol tem significativo efeito antiarrítmico (tipos classes II e III) e, assim, é útil para tratamento de angina associada a arritmias ventriculares.

A tolerância individual aos betabloqueadores pode variar bastante. Assim, metoprolol e propranolol podem causar efeitos muito acentuados (intensa bradicardia) em certas pessoas, conhecido como "metabolizadores pobres"; isto se deve a um polimorfismo genético particular que afeta  $\pm 10\%$  da população branca. Por isso, é sempre recomendável começar terapêutica com doses baixas destas substâncias. Ainda quanto a metabolismo, betabloqueadores, especialmente propranolol, podem aumentar triglicérides e diminuir HDL, não alterando porém o LDL. Isto deve ser considerado quando se medicam pacientes com DAC e dislipidemia<sup>128</sup>.

**Antagonistas dos canais de cálcio** - Íons  $Ca^{++}$  são indispensáveis para a contração do músculo cardíaco e do músculo liso vascular. Os bloqueadores de  $Ca^{++}$  representam um grupo heterogêneo de substâncias que bloqueiam o movimento dos íons  $Ca^{++}$  pelos canais lentos das membranas celulares em células cardíacas e da musculatura lisa. São classificados em três classes fundamentais: dihidropiridinas, cujo protótipo é a nifedipina; fenilalkilaminas, das quais verapamil é o protótipo, e benzotiazepinas, das quais diltiazem é o protótipo. Fenilalkilaminas também retardam a recuperação do canal, e por isso deprimem os marcapassos cardíacos e a condução do estímulo elétrico. Assim, tem efeitos antiarrítmicos também. Isto não ocorre com as dihidropiridinas e, portanto, estas praticamente não afetam o sistema de condução. Produzindo vasodilatação coronária e sistêmica, aumentam a oferta de oxigênio ao miocárdio e diminuem o MVO<sub>2</sub> por redução da resistência periférica e do estresse sistólico<sup>129</sup>. A ação dilatadora coronária é especialmente importante na angina espástica ou com limiar variável. Ao bloquear a entrada do  $Ca^{++}$  tem efeito inotrópico negativo; o que é, porém, contrabalanceado pela estimulação simpática induzida pela hipotensão. Nifedipina tem maior efeito vasodilatador sistêmico que verapamil e diltiazem. Nifedipina reduz principalmente a pressão sistólica, assim, seu efeito benéfico deve-se à redução da pós-carga e também ao aumento do fluxo coronário. Formulações de ação rápida têm sido responsabilizadas por aumento de eventos cardiovasculares, mas isto, não se aplica às formulações de liberação lenta da droga.

Por outro lado, verapamil reduz a FC e a contratilidade miocárdica. Assim pode causar redução do DC e insuficiência cardíaca, em pacientes com disfunção ventricular, enquanto naqueles com função normal é bem tolerado. É contra-indicado em pacientes com doença do nó sinusal e na doença do nódulo atrioventricular.

Diltiazem tem ações intermediárias entre nifedipina e verapamil. É um vasodilatador sistêmico, mas também pode aumentar o fluxo coronário, sua ação depressora sobre a função cardíaca é menor que a do verapamil. Além de ser muito eficiente como droga antianginosa, produz poucos efeitos colaterais indesejáveis. Quando administrado na fase aguda do infarto do miocárdio reduziu a mortalidade, exceto na presença de disfunção ventricular, condição em que houve aumento da mesma<sup>130</sup>.

Antagonistas do  $Ca^{++}$  de "segunda geração"<sup>129</sup> (nicardipina, isradipina, amlodipina e felodipina) são derivados da dihidropiridina. Em geral tem maior ação vasodilatadora periférica que os da "primeira geração". A amlodipina tem início de ação lenta e meia-vida longa (36h); causa importante vasodilatação periférica e coronária, sendo especialmente útil em casos de hipertensão e angina. Tem sido usada mesmo em insuficiência cardíaca, mas nesta condição seu papel não está bem definido.

Foi demonstrado experimentalmente e em homens, que antagonistas do  $Ca^{++}$  podem ter efeito antiaterogênico<sup>131,132</sup>. Novas lesões coronárias foram menos frequentes em pacientes tomando nifedipina do que em controles. Porém, esta

ação necessita ainda maiores comprovações. Apesar dos efeitos benéficos comuns a todos os antagonistas do  $Ca^{++}$ , não se demonstrou diminuição da mortalidade cardiovascular com seu uso prolongado.

Os antagonistas dos canais de cálcio têm uso amplo em pacientes submetidos a anastomoses coronárias com condutos arteriais, para evitar espasmos dos enxertos e após a realização de angioplastias de coronárias e nos pacientes com contra-indicação para o uso de betabloqueadores. Os efeitos colaterais indesejáveis mais comuns são edema de membros inferiores cefaléia, obstipação intestinal, dispepsia e, mais raramente, hipertrofia gengival.

**Inibidores da enzima de conversão da angiotensina** - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina previnem a conversão da angiotensina I a II na circulação. Suas ações hemodinâmicas se devem à vasodilatação arterial, aumentando DC; têm também ações no leito venoso e arterial pulmonar diminuindo a pré-carga, efeitos que influenciam de modo favorável o remodelamento cardíaco após o infarto<sup>133,134</sup>. O uso dessa classe de medicamentos revelou seus benefícios na fase aguda de infartos extensos, pois previnem a dilatação ventricular e diminuem a mortalidade, tanto por insuficiência cardíaca como por MS. Em teoria, o bloqueio do sistema renina-angiotensina nos locais de lesão de aterosclerose tem influência benéfica na evolução das lesões, pois a angiotensina, além de vasoconstrictora potente, é um fator de crescimento para células musculares lisas<sup>135</sup>. Assim, seu emprego é útil em casos de angina com insuficiência cardíaca ou HA. Seus efeitos colaterais principais incluem: tosse seca, por aumento da meia vida da bradicinina na árvore brônquica; e a hipotensão pela vasodilatação provocada, principalmente, quando em associação com outras drogas hipotensoras.

**Ácido acetilsalicílico** - As plaquetas desempenham papel importante no desencadeamento de episódios coronários agudos e no crescimento das lesões ateroscleróticas, (ver evolução da placa). Entre os estímulos à agregação plaquetária está a produção de tromboxane A<sub>2</sub> pelas próprias plaquetas. O ácido acetilsalicílico bloqueia a sua formação por interferir na sua síntese, a partir do ácido araquidônico, e interfere pouco na produção da prostaclina pelas células endoteliais<sup>136</sup>.

O ácido acetilsalicílico por atuar no mecanismo chave da formação e crescimento do trombo intra-arterial é capaz de reduzir o número de eventos fatais e não fatais em portadores de doença coronária<sup>137</sup> e hoje é parte integrante fundamental da terapêutica na DAC. Outras medicações antiplaquetárias são a sulfipirazona, a ticlopidina e a pentoxifilina. O grande problema com antiplaquetários, principalmente o ácido acetilsalicílico são os sangramentos que podem causar importantes hemorragias, incluindo AVCs. Portanto, as drogas devem ser usadas com muito cuidado em indivíduos propensos a tais fenômenos.

As drogas mais modernas são os bloqueadores da glicoproteína IIb/IIIa, que é a via final comum da ação da plaqueta na formação do trombo. Os estudos dessas drogas foram realizados em síndromes agudas<sup>138-142</sup>. Contudo, o

papel dos agentes orais no tratamento da Insuficiência Coronária Crônica ainda está para ser estabelecido.

Finalmente, devemos mencionar que em muitos pacientes a terapia combinada incluindo todas as medicações citadas é necessária para o controle dos sintomas, mas seu uso deve ser sempre individualizado.

**Tratamento da doença de base** - O tratamento da doença básica, ou seja, da aterosclerose, implica em profundas alterações no estilo de vida das pessoas que apresentam fatores de risco conhecidos e modificáveis. Assim, é pacífico que HA, sedentarismo, estresse emocional, tabagismo ativo e passivo, dislipidemias e obesidade devem ser controlados. Exercícios físicos moderados e contínuos devem ser encorajados. Porém, diferentemente de outras medidas para controle de fatores de risco, exercícios impróprios ou além da tolerância individual podem precipitar acidentes coronários agudos. Portanto, devem ser adequados individualmente com base em parâmetros fisiológicos, elétricos e hemodinâmicos. Já a dieta recomendada visa menor ingestão de gorduras animais, e da preferências a frutas, legumes e vegetais. A influência do controle global dos fatores de risco foi avaliada no estudo SCRIP<sup>143</sup>, nos EUA. No SCRIP (*The Stanford Coronary Risk Intervention Project*), pacientes foram submetidos por quatro anos ao controle global dos fatores de risco, tendo sido possível controlar todos, exceto o uso de fumo. Ainda assim, observaram-se menores taxas de aparecimento de novas lesões coronárias na cine entre os controlados em relação aos não controlados. A diminuição da ingestão de gordura foi o que melhor se correlacionou com o efeito benéfico.

Um ponto importante na prevenção de aterosclerose foi detectado no estudo EUROASPIRE<sup>144</sup>; demonstrou-se que, apesar da grande prevalência de fatores de risco modificáveis e de influência genética, em apenas 21% dos casos os parentes dos pacientes foram rastreados para fatores de risco de doença coronária, sugerindo que as medidas preventivas são ainda imperfeitas e necessitam de aprimoramento.

Porém, a maior contribuição para o controle da aterosclerose e suas manifestações foi dada por intervenções que reduzem o colesterol plasmático. Dentre estas, as estatinas foram os primeiros medicamentos que levaram a grande redução da hipercolesterolemia com boa tolerância a longo prazo pela maioria dos pacientes. Vários estudos clínicos mostraram que o tratamento da hipercolesterolemia, intensa ou moderada, reduz eventos coronários, mortalidade coronária, mortalidade global, hospitalizações e necessidade de angioplastia ou cirurgias de revascularização. Esses achados se aplicam igualmente a homens e mulheres, diabéticos e não diabéticos, fumantes e não fumantes, pacientes idosos ou mais jovens<sup>145,146</sup>. Mais ainda, estudos angiográficos documentaram diminuição da progressão das lesões, menor aparecimento de novas lesões e mesmo regressão de lesões em alguns pacientes<sup>147</sup>. Significativas alterações na vasomotricidade arterial também ocorreram com o tratamento; mais ainda, essa melhoria pode ser obtida com apenas 1 mês do uso de estatina<sup>148</sup>. Isto sugere que o tratamento hipolipemiante talvez seja indicado em síndromes agudas;

esta hipótese, no entanto, precisa ser testada. Observou-se também uma redução de 29% em AVCs entre pacientes tratados com estatinas e seguidos por mais de três anos<sup>149</sup>. Mais recentemente, esses resultados foram também observados em pacientes apenas hipercolesterolêmicos, mas sem DAC documentada. Em cuidadosas avaliações do uso prolongado de drogas redutoras do colesterol não se documentaram aumentos da incidência de câncer ou mortes violentas<sup>150</sup>.

Nos pacientes em que a hipertrigliceridemia é a alteração preponderante, acompanhada ou não de hipercolesterolemia ou de baixos níveis de HDL-colesterol, a indicação do hipolipemiante recai sobre os fibratos (benzafibrato, gemfibrozil, fenofibrato e etofibrato) que reduzem triglicérides, aumentam HDL-colesterol e reduzem em quantidade menor a colesterolemia. Seu uso em portadores de doença coronária foi acompanhado de redução da mortalidade cardiovascular<sup>151</sup>. Portanto, o tratamento da dislipidemia tem papel essencial no controle da DAC.

### **Antioxidantes e vitaminas**

Como o estresse oxidativo é importante na fisiopatologia da aterosclerose<sup>152</sup>, e antioxidantes, experimentalmente, protegem contra essas alterações, pensou-se que tais substâncias fossem úteis na clínica também. Dietas ricas em substâncias antioxidantes, como o beta caroteno, o alfa tocoferol (vitamina E) e o ácido ascórbico (vitamina C), são encontradas em populações com baixa incidência de aterosclerose coronária, apoiando portanto a hipótese oxidativa<sup>147</sup>. Contudo, apenas um estudo randomizado, o CHAOS<sup>153</sup>, demonstrou que a vitamina E é capaz de reduzir a incidência de novos eventos, especificamente IAM não fatal. Assim, a dieta em que essas substâncias estejam presentes é considerada mais importante que a suplementação.

Os flavonóides, substâncias presentes no suco de uva, no vinho tinto e em outras frutas avermelhadas, têm ação antiinflamatória e antioxidante e, em vários estudos, demonstraram ser capazes de reduzir a incidência de lesões da aterosclerose<sup>154</sup>. O probucol é hipolipemiante com poderosa ação antioxidante e demonstrou ser capaz de diminuir a aterosclerose em animais de experimentação<sup>155</sup> e a reestenose coronária após angioplastia<sup>156</sup>. A demonstração clínica inquestionável do efeito benéfico dos antioxidantes no tratamento da DAC, porém, aguarda ainda novos dados. Estudos específicos encontram-se em andamento.

### **Estrógenos**

A evidência epidemiológica de menor prevalência e incidência de aterosclerose coronária em mulheres no período reprodutivo da vida e do aumento no período da menopausa e climatério, os efeitos benéficos do uso crônico de estrogênios no perfil lipídico e da recuperação da vasodilatação dependente do endotélio na administração aguda de estrogênio, levaram ao desenvolvimento de estudos para comprovar sua utilidade e segurança em mulheres no climatério. Porém, o estudo mais recente, cuidadosamente con-

trolado, o HERS<sup>157</sup>, não demonstrou que o uso de 0,625mg de estradiol e 2,5mg de progesterona reduziu a incidência de eventos coronários. Ao contrário, foi acompanhado de aumento deles no primeiro ano, só os reduzindo nos anos subsequentes; além disso, foi acompanhado por aumento de três vezes no risco de fenômenos tromboembólicos e na litíase biliar. Portanto, seu emprego para fins específicos do tratamento de DAC não parece justificado.

### **Predisposição genética e tratamento da DAC**

Sem dúvida a história familiar de DAC, que traduz predisposição genética à doença, é um FR de grande peso<sup>59,60</sup>. Predisposição genética está presente em aproximadamente 20% dos casos de DAC. Alterações de receptores de LDL, receptores apo-E, na formação de genes de HDL, entre outras, já foram identificadas<sup>70-73</sup>.

O conceito fundamental que interessa aos clínicos, no que respeita ao tratamento, é que a predisposição genética não é determinante isolada da ocorrência da doença ou de sua evolução. Ou seja, fatores ambientais interagem com fatores genéticos e, em conjunto, influenciam o curso da DAC. Em consequência, mesmo indivíduos com predisposição genética para DAC devem tratar outros FR, como hipertensão, tabagismo, sedentarismo ou outros. Por outro lado, a ausência de fatores genéticos não garante imunidade contra DAC; nestes casos, fatores estritamente ambientais podem causar a aterosclerose.

### **Angioplastia coronária por cateter**

A angioplastia coronária (ATC), em diversos estudos randomizados<sup>158,159</sup>, demonstrou eficiência semelhante à cirurgia e ao tratamento clínico quanto à incidência de morte ou infarto. Em comparação à cirurgia, associa-se a maior necessidade de novos procedimentos, especialmente no primeiro ano pós-intervenção. Porém, passada a fase inicial, a evolução é muito boa. Um avanço importante foi o uso de próteses expansíveis intracoronárias, os *stents*, que aumentaram a frequência de sucesso primário e diminuíram a incidência de reestenose, após a alta hospitalar. Hoje, foram incorporados à rotina da ATC, sendo usados em pelo menos 50-70% dos casos, em nosso meio. As indicações da ATC têm-se expandido consideravelmente; hoje, intervenções em múltiplos vasos, em pacientes com disfunção ventricular e em idosos são realizadas com grande sucesso em centros com boa experiência. Embora indicações iniciais fossem para lesões preferencialmente proximais,  $\geq 3$ mm de diâmetro, com extensão  $< 2$ cm e em segmentos livres de ramificação ou curvas, estas indicações vêm sendo periodicamente revisadas em função da experiência adquirida e de novos avanços técnicos. Outro ponto a ser observado, cuidadosamente, é a experiência e competência

do operador e do serviço como um todo. O problema da reestenose, que gira ao redor de 40% na ATC convencional (balão)<sup>158,159</sup>, continua sem solução, apesar de inúmeras tentativas técnicas e farmacológicas. Dois estudos recentes sugerem que o antioxidante probucol<sup>156</sup> diminuiu significativamente a reestenose, enquanto multivitaminas não a afetam, o que parece justificar seu uso na ATC. Não há dúvida, porém, que ATC é um notável avanço no tratamento da DAC. Suas indicações devem sempre ser conjuntas entre clínico e intervencionista.

### **Cirurgia de revascularização miocárdica**

Revascularização é amplamente indicada, de forma eletiva, em milhares de pacientes por sua comprovada redução dos sintomas e aumento das taxas de sobrevivência em certos subgrupos<sup>160</sup>. Com o aprimoramento das técnicas de proteção miocárdica e dos oxigenadores, a incidência de morte e infarto do miocárdio transoperatório, em cirurgias eletivas, em pacientes sem disfunção ventricular, giram em redor de 1% e menos de 4%, respectivamente. Cirurgias em pacientes com disfunção miocárdica ou aneurismas acompanhados de acentuada diminuição da FE, a mortalidade se eleva para cerca de 6%.

Hoje, pacientes mais graves e mais idosos são operados, e apesar da redução acentuada de complicações em relação aos primeiros anos, tornaram-se contingente tão numeroso que influenciam as taxas de mortalidade global, principalmente em hospitais de referência. Procedimentos associados, cardíacos ou não, reoperações, insuficiência renal e idade  $> 75$  anos aumentam morbi-mortalidade.

Um desenvolvimento de técnica cirúrgica importante foi o uso de enxerto da artéria torácica interna que possui maior probabilidade de permanecer pérvio na maioria dos pacientes, 90% em cinco anos<sup>161</sup>. Enxertos arteriais múltiplos são hoje utilizados com frequência.

O trauma operatório tem sido reduzido por táticas sem circulação extracorpórea e, mais recentemente, por cirurgias minimamente invasivas. Os resultados iniciais são encorajadores. Contudo, como em todas as novas técnicas cirúrgicas ou invasivas, existe curva de aprendizado e a menor extensão do campo operatório pode ser uma limitação ao uso mais amplo dessas novas abordagens.

A ocorrência frequente de angina incapacitante, em pacientes com função ventricular preservada, mas sem leito coronário apropriado para a realização de pontes, levou à aplicação do laser para realização de pertuitos transmiodiárdicos. Inicialmente, foram imaginados como precursores de sinusóides que levariam sangue do interior do ventrículo para dentro do miocárdio, i.e., reptilização do coração de mamífero; contudo, aparentemente sua ação principal seria estímulo a neovasogênese, nem sempre a partir do interior do coração.

Finalmente, a reconstrução geométrica ventricular proposta e sistematizada por Jatene<sup>162</sup> tem contribuído, ainda mais, para a recuperação anatômica e funcional de ventrí-

culos com grandes áreas aneurismáticas ou discinéticas.

## Sugestões de conduta prática

Em vista das informações anteriores, algumas linhas de conduta gerais podem ser sugeridas: 1) homens e mulheres em idade mediana devem se submeter a avaliação de risco para DAC, a doença tem período silencioso de evolução; 2) filhos de pacientes com DAC devem ser investigados ainda mais precocemente, de preferência na adolescência, a doença começa muito cedo e tem forte tendência familiar; 3) em presença de situações suspeitas de DAC, tais como importantes FR ou história sugestiva de angina, deve-se realizar testes não invasivos, como TE, radioisótopos, ou ecocardiograma de estresse; 4) cinecoronariografia deve ser feita quando há suspeita de DAC baseada na história clínica ou testes não invasivos. A realização da cinecoronariografia pressupõe que alguma intervenção como ATC ou revascularização cirúrgica está sendo contemplada. Por outro lado, a indicação da cinecoronariografia, poderá prescindir de exames não invasivos (TE, radioisótopos), quando a história de angina for suficientemente típica; 5) mulheres devem ser investigadas com a mesma diligência que homens, respeitadas naturalmente certas peculiaridades ligadas ao sexo; 6) a escolha da forma de tratamento deve levar em con-

sideração os conhecimentos atuais sobre a história natural da DAC, determinantes prognósticos, eficiência dos tratamentos disponíveis e condições individuais dos pacientes, como idade, doenças associadas e ocupação; 7) no caso dos tratamentos invasivos, são de fundamental importância a experiência e a competência dos serviços locais; 8) independente da forma de tratamento, é imperioso lembrar que a DAC é basicamente uma doença metabólica progressiva, cujo controle a longo prazo deve ser buscado. Informações recentes indicam que o curso natural da mesma pode ser modificado, para melhor, pelo controle dos FR.

## Conclusões

Avanços significativos ocorreram ultimamente na fisiopatologia da DAC. O desenvolvimento da doença e suas manifestações clínicas multiformes são melhor compreendidas. Os quadros agudos oriundos de instabilização de placas são interpretados à luz de alterações celulares. Os processos de investigação vêm sofrendo transformações e aprimoramentos, permitindo diagnósticos mais precoces. O tratamento da DAC aperfeiçoou-se: ATC e revascularização cirúrgica passam por significativos progressos técnicos. Porém, a maior contribuição talvez sejam os estudos de prevenção, que mostraram ser possível alterar o curso material da aterosclerose, diminuindo sua progressão e, mesmo, induzindo regressão de placas. No entanto, grandes desafios ainda

## Referências

- Ross R - The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
- Moncada S, Higgs A - The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-12.
- Ross R - The pathogenesis of atherosclerosis: perspective for the 1990. *Nature* 1993; 362: 801-9.
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al - Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
- Simionescu N, Mora R, Vasile E, Lupu F, Filip DA, Simionescu M - Prelesional modifications of the vessel wall in hyperlipidemic atherogenesis. Extracellular accumulation of modified and reassembled lipoproteins. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 598: 1-16.
- Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM - Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 357-64.
- Bevilacqua MP - Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 767-804.
- Gimbrone MA Jr - Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta 1-integrins, and beta 2-integrins. *J Cell Biol* 1994; 125: 1417-27.
- Luscinskas FW, Kansas GS, Ding HD, Lewis A - Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
- Jang J, Lincoff AM, Plow EF et al - Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1591-61.
- Murota SI, Fujita H, Morita I, Wakabayashi Y - Adhesion molecule mediated endothelial cell injury elicited by activated leukocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 748: 133-47.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al - Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.
- Brown MS, Goldstein JL - A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
- Endemann G, Stanton LW, Madden KS et al - CD 36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1993; 268: 1811-6.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins C et al - Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 371-5.
- Schoneveld AH, Spaargaren A, Koozekan D, Neeuw RM - The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991; 14(Suppl D): 11-16.
- Kragel AH, Reddy SG, Wilkes JJ, Roberts WC - Morphometric analysis of the infarct in acute myocardial infarction and its sudden coronary death. *Circulation* 1989; 80: 1747-56.
- Kragel AH, Reddy SG, Wilkes JJ, Roberts WC - Morphometric analysis of the infarct in acute myocardial infarction and its sudden coronary death. *Circulation* 1989; 80: 1747-56.
- Rosenschein U, Ellis SG, Yakubov SJ et al - Histopathologic correlates of coronary lesion angiographic morphology: lessons from a directional atherectomy experience. *Coron Artery Dis* 1992; 3: 953-61.
- Davies MJ - Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al - Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extra-cellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al - A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-74.
- Gertz SD, Roberts WC - Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1368-72.
- Richardson PD, Davies MJ, Born GVR - Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.
- Libby P - Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
- Moreno PR, Falk E, Palacios IF et al - Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
- Shah PK, Falk E, Gadman JJ - Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 96: 455-63.
- Matrisian LM - The matrix degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992; 14: 455-63.

29. Dellery CM, McEwan JR, Henney AM - Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77: 863-8.
30. Galis ZS, Sukhova GK, Libby P - Macroscopic localization of active proteases by in situ zymography: detection of matrix metalloproteinase activity in vascular tissue. *Methodol Commun* 1995; 9: 974-80.
31. Kai H, Ikeda H, Yasukawa A et al - Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 368-72.
32. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al - The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid-A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
33. Miyao Y, Yasue H, Ogawa H et al - Elevated plasma interleukin-6 levels in patients in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 126: 1229-304.
34. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al - Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
35. Shah PK - Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin* 1996; 14: 17-29.
36. Brown BG, Gallery CA, Badger RS et al - Incomplete lysis of thrombus in the moderate underlying atherosclerotic lesion during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction: Quantitative angiographic observations. *Circulation* 1986; 73: 653-61.
37. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D et al - Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
38. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ et al - Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-66.
39. Giroud D, Li JM, Urban Pet al - Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-32.
40. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H et al - Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904-10.
41. Epstein SE, Cannon RO, Talbot TL - Hemodynamic principles in the control of coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1985; 56: 4E-10E.
42. Da Luz PL, Chagas ACP, Serrano Jr CV - Fisiopatologia circulação coronária. SOCESP Cardiologia. Vol 2. São Paulo: Atheneu, 1996: 17-24.
43. Da Luz PL, Barros LFM, Leite JJ, Pileggi F, Décourt LV - Effect of verapamil on regional coronary and myocardial perfusion during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1980; 45: 269-75.
44. Gorlin R - Coronary collateral function during exercise. *Circulation* 1982; 66: 309.
45. Silva LA, Bellotti G, Moraes AV, Bocchi E, Pileggi F - Infarto do miocárdio: importância da evolução da circulação colateral na função ventricular esquerda. *Arq Bras Cardiol* 1987; 49: 259.
46. Eng C, Patterson RE, Horowitz SF et al - Coronary heart disease: significance of morphological lesions. *Am Heart J* 1973; 85: 1.
47. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostinho RB - Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1635-41.
48. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD - Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
49. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al - Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
50. Gertz GS - Report on workshop on diabetes and mechanism of atherogenesis. September 17th and 18th, Bethesda, Maryland. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 459-64.
51. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA et al - Pathogenesis of the atherosclerotic lesion. Implications for diabetes mellitus. *Circulation* 1992; 15: 1156-7.
52. Enderle MD, Benda N, Schmuelling RM, Haering HU, Pfohl M - Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 271-7.
53. Edelman SV - Importance of glucose control. *Med Clin North Am* 1998; 82: 665-87.
54. Kagota S, Yamaguchi Y, Shinozuka K, Kwon YM, Kunitomo M - Cigarette smoke-modified low density lipoprotein impairs endothelium-dependent relaxation in isolated rabbit arteries. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 477-81.
55. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE et al - A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2374-9.
56. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL et al - Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119-24.
57. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, Lerman A, Holmes DR Jr - Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 755-61.
58. Da Luz PL, Carvalho MEA, Cardoso RH, Gallucci SDB, Pileggi F - Incidência de dislipidemia e sua relação com doença arterial coronária em populações brasileiras. *Arq Bras Cardiol* 1990; 54: 257-64.
59. La Rosa JC, Hunninghake D, Bush D - The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation* 1990; 81: 1721-33.
60. Anderson KM, Castelli WP, Levy D - Cholesterol mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
61. Castelli WP - The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 11: 432-7.
62. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA - Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1252-7.
63. Hubert HB, Feinleib M, McNamara M, Castelli WP - Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
64. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M et al - Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998; 339: 12-20.
65. Garcia MBB, Amaral SL, Alonso DO, Rondon MUP et al - Efeito de um programa de condicionamento físico sobre o sistema cardiovascular e os fatores de risco para doença coronariana. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1998; 8(supl b): 39.
66. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL - The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1-7.
67. Eaker ED - Psychosocial risk factors for coronary heart disease in women. *Cardiol Clin* 1998; 16: 103-11.
68. Pignalberi C, Patti G, Chimenti C, Pasceri V, Maseri A - Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes. *Am Coll Cardiol* 1998; 32: 613-9.
69. Favarato D, Da Luz PL - Aterosclerose não associada a hipercolesterolemia. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1998; 8: 356-65.
70. Hegele RA, Huang L, Herbert PN et al - Apolipoprotein B-gene DNA polymorphisms associated with myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 1509-15.
71. Heller DA, de Faire U, Pedersen NL et al - Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med* 1993; 328: 1150-6.
72. Hobbs HH, Brown MD, Russell DW et al - Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of french Canadians with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 734-7.
73. MA Y, Henderson HE, Ven Murth MR et al - A mutation in the human lipoprotein lipase gene as the most common cause of familial chylomicronemia in french Canadians. *N Engl J Med* 1991; 324: 1761-6.
74. Assmann G, Schulte H - Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.
75. Seed M, Hoppichler F, Revealey D et al - Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* (ano?); 322: 1494-9.
76. Bogaty P, Robitaille NM, Solymoss S - Atherogenic, hemostatic, and other potential risk markers in subjects with previous isolated myocardial infarction compared with long-standing uncomplicated stable angina. *Am Heart J* 1998; 136: 884-93.
77. Clarke R, Daly L, Robinson K et al - Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
78. Coul BM, Malinow MR, Beamer N et al - Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990; 21: 572-6.
79. Perry JJ, Refsum H, Morris RW - Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-8.
80. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al - A Prospective Study of Plasma Homocyst(e)ine and Risk of Myocardial Infarction in US Physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
81. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhuub J et al - Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate and folate. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1107-11.
82. McCully KS - Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
83. Miettinen H, Lehto S, Saikku P - Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland. *Eur Heart J* 1996; 17: 682-8.
84. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B - Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997; 350: 404-7.
85. Hopkins PN, Williams RR - A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 40: 1-52.

86. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3<sup>rd</sup>, Tracy RE, Wattigney WA - Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
87. Enos WF, Holmes RH, Beyer J - Landmark article, July 18, 1953: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. By William F. Enos, Robert H. Holmes, James Beyer. *JAMA* 1986; 256: 2859-62.
88. Virmani R, Robinowitz M, Geer JC, Breslin PP, Beyer JC - McAllister Coronary artery atherosclerosis revisited in Korean war combat casualties. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 972-6.
89. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT - Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 216: 1185-7.
90. Joseph A, Ackerman D, Talley JD, Johnstone J, Kupersmith J - Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims, an autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 459-67.
91. Diamond GA, Forrester JS, DaLuz PL, Wyatt HL, Swan HJC - Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. 1978; 95: 204-9.
92. Rahimtoola SH - The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-21.
93. Bonow RO - The hibernating myocardium: implication for management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 17A-25A.
94. Solimene MC, Ramires JA, Gruppi CJ et al - Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993; 38: 41-7.
95. Deanfield JE, Selwyn AP - Character and causes of transient myocardial ischemia during daily life. Implications for treatment of patients with coronary disease. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4C): 18-24.
96. Da Luz PL, Solimene MC - Morte súbita. Mecanismos e prevenção. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 355-61.
97. Solimene MC, Da Luz PL - Peculiaridades da doença arterial coronária na mulher. *Rev Ass Med Brasil* 1999; 45: 45-54.
98. Kornowski R, Lansky AJ, Mintz GS - Comparison of men versus women in cross-sectional area luminal narrowing, quantity of plaque, presence of calcium in plaque, and lumen location in coronary arteries by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1601-5.
99. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P et al - Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
100. Malacrida R, Genomi M, Maggioni AP et al - From the Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. A comparison of early outcome of acute myocardial infarction in women and men. *N Engl J Med* 1998; 338: 8-14.
101. Lotufo PA - Premature mortality from heart diseases in Brazil. A comparison with other countries. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70: 321-5.
102. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR - Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861-7.
103. Brusckhe AV, Van der Wall EE, Cats VM - The natural history of angiographically demonstrated coronary artery disease. *Eur Heart J* 1992; (suppl H): 70-5.
104. Hammermeister KE - Survival in patients with coronary disease. *Circulation* 1979; 60: 1427.
105. Varnauskas E and The European Coronary Surgery Study Group - Twelve-year follow up of survival in the randomized European coronary surgery study. *N Engl J Med* 1988; 319: 332-7.
106. Mock MB, Rinqvist LD, Davies KB et al and participants in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66: 562-8.
107. Hueb WA, Bellotti G, Ramires JAF et al - Two-to eight year survival rates in patients who refused coronary grafting bypass. *Am J Cardiol* 1989; 63: 155-9.
108. Marcassa C, Galli M, Baroffio C, Campini R, Giannuzzi P - Ischemic burden in silent and painful myocardial ischemia: a quantitative exercise sestamibi tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 948-54.
109. O'Hara GE, Brugada P, Rodriguez LM et al - Incidence, pathophysiology and prognosis of exercise-induced sustained ventricular tachycardia associated with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 875.
110. Marino P, Nidasio G, Golia G et al - Frequency of free discharge ventricular arrhythmias in post-myocardial infarction patients depends on residual pump left ventricular performance and is independent of the occurrence of acute reperfusion. The GISSI-2 investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 290.
111. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G - Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 654-61.
112. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA 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: 1600-5.
- 112a. Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS et al - Computer-assisted diagnosis in the non-invasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 444.
113. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR - Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1970; 72: 813-22.
114. Chaitman Br - Exercise stress test. In: Braunwald E - Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 153-76.
115. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H et al - Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-14.
116. Buda AJ, Zotz RJ, Pace DP et al - Comparison of two-dimensional echocardiographic wall motion and wall thickening abnormalities in relation to the myocardium at risk. *Am Heart J* 1986; 111: 587.
- 116a. Sicari R, Picaro E, Landi Pet al - Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after myocardial infarction - Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 254-60.
- 116b. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M - Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet* 1994; 344: 1190-2.
117. Main ML, Escobar JF, Hall SA, Killam AL, Grayburn PA - Detection of myocardial perfusion defects by contrast echocardiography in the setting of acute myocardial ischemia with residual antegrade flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 228-35.
118. Ambrose JA, Winters SL, Stern A et al - Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardio* 1985; 5: 609-16.
119. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P - Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
120. Weiss RG, Bottomley PA, Hardy CJ, Gerstenblith G - Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1593-1600.
121. Schermund A, Bell MR, Lerman LO, Ritman EL, Rumberger JA - Quantitative evaluation of regional myocardial perfusion using fast X-ray computed tomography. *Herz* 1997; 22: 29-39.
122. Feelisch M, Brands F, Kelm M - Human endothelial cells bioactivate organic nitrates to nitric oxide: implications for the reinforcement of endothelial defence mechanisms. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 737-45.
123. Parker JO - Nitrate tolerance-problems both new and old. *Can J Cardiol* 1996; 12(suppl C): 5C-8C.
124. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermalglyceryl 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: 337-44.
125. Gottlieb SS, NcCrter RJ, Vogel RA - Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97.
126. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al - The effects of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
127. Chatterjee K - Heart failure therapy in evolution. *Circulation* 1996; 94: 2689-26.
128. Meier A, Weidmann P, Mordasini R, Riesen W, Bachmann C - Reversal or prevention of diuretic-induced alterations in serum lipoproteins with betablockers. *Atherosclerosis* 1982; 41: 415-9.
129. Guize L - Calcium antagonists in ischemic heart disease. *J Mal Vasc* 1997; 22: 222-8.
130. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R - Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 203-9.
131. Lichten PR, Hughenholtz PG, Rafflenbeul W, Hecker H, Jost S, Deckers JW - Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 335: 1109-13.
132. Waters D, Lespérance J, Francetich M et al - A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blockers on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-53.
133. Peifley KA, Winkles JA - Angiotensin II and endothelin-1 increase fibroblast growth factor-2 mRNA expression in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 242: 202-8.
134. Dzau VJ - Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl J): J2-6.
135. Pepine CJ - Rationale for ACE inhibition as an anti-ischaemic therapy. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl G): G34-40.
136. Hirsh J - Hyperreactive platelet and complications of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 1543-4.

137. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al - Prospective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med*. 1983; 309: 396-403.
138. The EPILOG Investigators - Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1689-96.
139. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation*. 1998; 97: 2386-95.
140. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
141. Tcheng JE, Harrington RA, Kottke-Marchant K et al - Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker Integrelin in elective coronary intervention. IMPACT Investigators. *Circulation* 1995; 91: 2151-7.
142. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
143. Quinn TG, Alderman EL, McMillan A, Haskell W - Development of new coronary atherosclerotic lesions during a 4-year multifactor risk reduction program: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 900-8.
144. EUROASPIRE - A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1569-82.
145. Sacks FM, Rouleau JL, Moye LA et al - Baseline characteristics in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial of secondary prevention in patients with average serum cholesterol levels. *Am J Cardiol* 1995; 75: 621-3.
146. Randomized trial of cholesterol lowering in 444 patients with coronary heart disease the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
147. Da Luz PL, Serrano Jr CV - Aspectos da prevenção das doenças cardiovasculares com antioxidantes. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1996; 5: 568-74.
148. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR - Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-31.
149. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH - Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278: 313-21.
150. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I et al - Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
151. Ericsson CG. Results of the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) and an update on trials now in progress. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl H): H37-41.
152. Janiszewski M, Paqualucci CA, Souza LC et al - Oxidized thiols markedly amplify de vascular response to balloon injury in rabbits through a redox active metal-dependent pathway. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 327-38.
153. Davey PJ, Schulz M, Glikzman M, Dobson M, Aristides M, Stephens - Cost-effectiveness of vitamin E therapy in the treatment of patients with angiographically proven coronary narrowing (CHAOS trial). *Cambridge Heart Antioxidant Study*. *Am J Cardiol* 1998; 82: 414-7.
154. Da Luz PL, Serrano CV Jr, Chacra AP et al - The effect of red wine on experimental atherosclerosis: lipid independent protection. *Exp Mol Pathol* (no prelo).
155. Oshima R, Ikeda T, Watanabe K, Itakura H, Sugiyama N - Probucol treatment attenuates the aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 1998; 137: 13-22.
156. Tardif JC, Cote G, Lesperance J et al - Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-72.
157. Hulley S, Grady D, Bush T et al - Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
158. Franklin SM, Faxon DP - Pharmacological prevention of restenosis after coronary angioplasty: review of randomized clinical trials. *Cor Art Dis* 1993; 4: 232-42.
159. Da Luz PL, Solimene MC - Reestenose após angioplastia transluminal coronária: o problema clínico. *Rev Ass Med Bras* 1997; 43: 357-66.
160. The Principal Investigators of CASS and their Associates - The National Heart Lung, and Blood Institute Coronary Surgery Study (CASS). *Circulation* 1981; 63(suppl I): I-1 - I-39.
161. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV - Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts - effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; 334: 216-9.
162. Jatene AD - Left ventricular aneurysmectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 321-31.