

ESTUDO DA HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA. SEGUIMENTO CLÍNICO A LONGO PRAZO DE PACIENTES QUE RECUSARAM O TRATAMENTO CIRÚRGICO

WHADY A. HUEB, GIOVANNI BELLOTTI, JOSÉ ANTONIO F. RAMIRES, FULVIO PILEGGI

Durante um período de oito anos foram avaliados prospectivamente 150 pacientes portadores de doença arterial coronária que recusaram o tratamento cirúrgico. Cento e nove eram do sexo masculino e 41 do feminino com idade média de 57 anos. De acordo com o número e local da estenose arterial (redução maior ou igual a 75% da luz do vaso) os pacientes foram agrupados nos grupos I, II, III, IV e V respectivamente com envolvimento em uma, duas e três artérias, estenose tronco-equivalente e da artéria coronária esquerda. O seguimento ambulatorial constou de avaliação clínica trimestral sendo pesquisado os seguintes dados: comprometimento dos sintomas de angina do peito, surgimento de insuficiência cardíaca, de arritmias ventriculares, de infarto do miocárdio e do óbito. Todos os pacientes foram medicados com associação de drogas vasodilatadoras, bloqueadores dos receptores β adrenérgicos, antagonistas dos ions cálcio e antiagregantes plaquetários. Cincoenta e dois pacientes foram submetidos a um segundo estudo angiográfico entre 3 a 6 anos ($m = 4,2$ anos) após o primeiro exame.

Dos 150 pacientes, dois (1,3%) não completaram o seguimento clínico, seis (4%) solicitaram o tratamento cirúrgico e seis (4%) evoluíram para óbito durante os oito anos de seguimento. Estes, pertenciam aos grupos III, IV e V. Observou-se remissão dos sintomas anginosos de 88%

de angina estável ou progressiva para 65% de assintomáticos. Ocorrência de novos infartos em 10% e de novos quadros de insuficiência cardíaca de 6%. Dos 52 pacientes que foram submetidos a reestudo angiográfico observou-se 22% de oclusão arterial, 26% de surgimento de novas estenoses arteriais e 52% sem progressão da doença aterosclerótica. A função ventricular permaneceu praticamente normal.

A análise global dos resultados sugere implicações de expressivo significado: a) pacientes portadores de doença arterial coronária com função ventricular preservada, independente do número de artérias comprometidas e da severidade das estenoses lumenares poderão esperar excelente perceptual de sobrevida; b) a significativa remissão dos sintomas anginosos foi possivelmente determinada pela criteriosa abordagem terapêutica, pelas oclusões arteriais com ou sem episódios clínicos de infarto do miocárdio e pelo aumento na circulação colateral; c) embora tenham ocorrido estenoses em segmentos arteriais aparentemente normais, a relativa estabilidade do grau de estenoses arteriais e o surgimento de oclusão com circulação colateral tiveram implicações definitivas no bom prognóstico dos pacientes.

Arq. Bras. Cardiol. 50/3:145-151—Março 1988

Estudos iniciais da doença arterial coronária (DAC), realizados em 1918 por Herrick e Buzum¹, Mackenzie² em 1923, White³ em 1926 e White e col.⁴ em 1931 notaram expressiva taxa de mortalidade após diferentes períodos de seguimento clínico. Todavia, tais trabalhos e os demais realizados até meados da década de 1950⁵⁻⁸ apresentavam como principal limitação a ausência de comprovação anatômica da doença, pois o diagnóstico baseava-se apenas na

análise de sinais e sintomas de exames complementares de limitada sensibilidade.

Com o advento dos estudos cineangiocoronariográficos⁹ tornou-se possível a comprovação do diagnóstico anatômico da doença possibilitando significativo avanço no conhecimento da quantificação do envolvimento de segmentos do sistema arterial coronariano, de sua possível relação com as diversas for-

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

mas de apresentação clínica da doença, com a função ventricular e com o prognóstico dos pacientes.

Além disso informações recentes e importantes sobre o comportamento da enfermidade no tempo^{10,12} e sua relação com o prognóstico dos pacientes, foram obtidos através da repetição dos estudos cinecoronariográficos em uma mesma população.

Este estudo tem por objetivo analisar o comportamento clínico da enfermidade, seus eventos mais significativos, sua evolução angiográfica e o perceptual de sobrevida em uma população de 150 pacientes que por recusarem o procedimento cirúrgico foram submetidos a tratamento clínico.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Entre fevereiro de 1977 a outubro de 1983 foram selecionados de maneira consecutiva e acompanhados prospectivamente até outubro de 1985, 150 pacientes portadores de doença arterial coronária que tiveram indicação cirúrgica e recusaram tal procedimento. Excluiu-se pacientes portadores de revascularização miocárdica prévia, valvopatia, cardiopatia congênita e miocardiopatia de causa não isquêmica. Os pacientes foram agrupados de acordo com o número e local do comprometimento arterial. Os grupos I, II e III foram formados por pacientes com comprometimento em uma, duas e três artérias coronárias. Os grupos IV e V foram formados por pacientes com doença arterial equivalentes de tronco e no tronco da coronária esquerda. Os dados clínicos, laboratoriais e cinecoronariográficos dos pacientes são mostrados na tab. I.

TABELA I—Dados clínicos, laboratoriais e cineangiográficos

Número de pacientes	150
Idade média	56
Sexo masculino	109
Hipertensão arterial	48%
Diabetes	18%
Tabagistas	45%
Hipercolesterolemia	41%
Infarto prévio miocárdio	58%
Insuficiência Cardíaca Congestiva	0,5%
Angina estável	53%
Angina progressiva	36%
Sem angina	11%
Teste Ergométrico	53%
Dados angiográficos	
Doença uniarterial	12 (8%)
Doença biarterial	23 (15,3%)
Doença triarterial	56 (37,3%)
Doença equivalente do tronco	46 (30,7%)
Doença no tronco da coronária esquerda	13 (8,7%)
Fração ejeção do ventrículo esquerdo < 51%	84%

Todos os pacientes tiveram avaliação clínica trimestral após a entrada no estudo sendo então pesquisados e caracterizados os seguintes dados: angina estável quando a frequência, intensidade e duração dos sintomas

permaneciam sem modificações e, angina progressiva quando se observou acentuação de uma ou mais características nos últimos 3 meses. Insuficiência cardíaca quando se identificou congestão venosa sistêmica, estertores pulmonares ou galope ventricular. A graduação funcional obedeceu aos critérios do NYHA¹³. Infarto do miocárdio foi caracterizado pela presença de dor torácica prolongada, elevação dos níveis séricos da fração MB da creatinofosfoquinase e aparecimento de novas ondas “Q” no ECG com duração³ que 0,04 s.

Os estudos cinecoronariográfico e ventriculográfico foram realizados utilizando-se técnicas convencionais^{9,14}. Todos os pacientes apresentavam estenoses³ 70% em pelo menos uma artéria coronária principal. A graduação das estenoses foram realizadas em comum acordo por 3 observadores e a conceituação de estenose arterial equivalente de tronco foi feita quando se identificou obstrução arterial antes dos ramos septal e marginal esquerdo das artérias descendente anterior e circunflexa respectivamente. Para o cálculo da fração de ejeção utilizou-se o método de Dodge e col.¹⁵. O reestudo cineangiográfico foi indicado na observância de eventos clínicos importantes (arritmia, ICC, angina instável ou infarto do miocárdio). Todos os pacientes foram tratados com associação de drogas betabloqueadoras, bloqueadoras do íon cálcio e antiplaquetários. Os nitratos de ação rápida foram indicados nas crises anginosas. Para todos os cálculos envolvidos no estudo, utilizou-se o método de Kaplan e Meier¹⁶, o “Proportional Hazard Linear Model” (PHLM) do “software” estatístico do SAS (“Statistical Analysis System”)¹⁷.

RESULTADOS

Pacientes sem seguimento— Dos 150 pacientes, dois (1,3%) não completaram o seguimento clínico. Na época da admissão eram portadores de angina progressiva e apresentavam comprometimento uni e biarterial. O tempo de seguimento foi de 33 e 20 meses e na última investigação clínica não apresentavam sintomas.

Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico— Seis pacientes (4%) solicitaram, de forma espontânea, o tratamento cirúrgico. O tempo médio de seguimento foi de 46 meses. Quatro pacientes eram do grupo IV, um do grupo II e um do grupo I. Neste paciente, o resultado do reestudo cinecoronariográfico realizado próximo a data da operação e, com 32 meses de intervalo entre os 2 exames revelou comprometimento triarterial. Todos os pacientes eram portadores de angina estável no início do estudo e somente um deles desenvolveu angina progressiva no pré-operatório. A fração de ejeção do VE era normal em todos pacientes.

Sobrevida e mortalidade— Dos 150 pacientes, seis (4%) evoluíram para óbito durante o seguimento. O tempo de observação clínica destes pacientes variou

de dois a sete anos (4, 2 anos). Três pacientes eram do grupo IV, dois do grupo III e um do grupo V. Com exceção deste último, observou-se nos demais pacientes valor normal da fração de ejeção ($x = 67 \pm 21$). Dos seis óbitos, três apresentaram-se de forma súbita no domicílio e três puderam ser documentados durante a internação hospitalar. Destes, todos foram

consequentes a grave disfunção ventricular durante o quadro de infarto do miocárdio. Por outro lado, cinco dos pacientes que evoluíram para óbito eram portadores de infarto do miocárdio prévio (tab. II). A probabilidade global de sobrevivência estimada para 8 anos é mostrada no gráfico 1 e para os 5 grupos no gráfico 2.

TABELA II—Dados clínicos de pacientes que evoluíram a óbito

Caso	Grupo	Angina Admissão	Angina Evolução	Infarto prévio	ECG	TEE	FE (%) início	Causa da morte	Tempo de seguimento (meses)
38	III	Estável	Assintom.	Presente	Fibrose	+	66	Súbita °	76
42	V	Progress.	Estável	Presente	Fibrose	—	28	Súbita °	24
48	III	Estável	Assintom.	Presente	Fibrose	+	77	Inf. mioc.™	32
118	IV	Estável	Estável	Ausente	Normal	+	81*	ICC™	72
120	IV	Estável	Assintom.	Presente	Normal	+	62	Inf. mioc.™	26
133	IV	Assintom.	Assintom.	Presente	Fibrose	—	87	Súbito	88

TEE = teste eletrocardiográfico de esforço; FE = fração de ejeção; * = reestudo cinco anos evolução mesmo padrão arterial; FE = 43%; O = domicílio; □ = hospital.

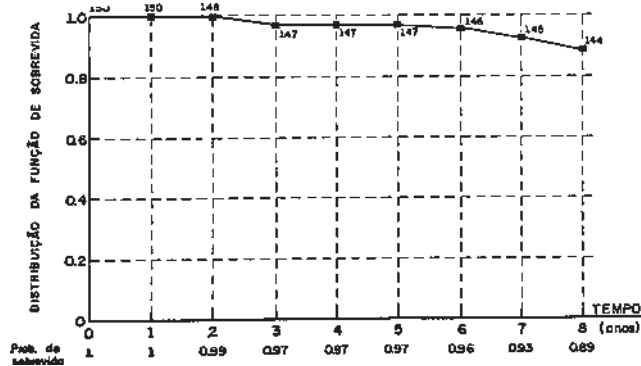


Gráfico 1—Distribuição da função de sobrevivência para grupos estudados

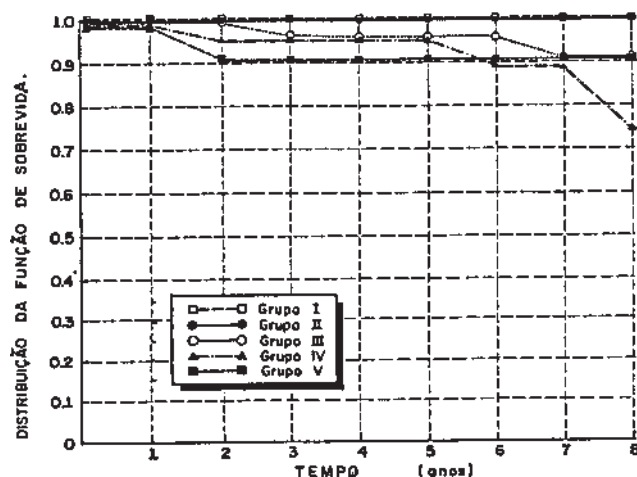


Gráfico 2—Distribuição da função de sobrevivência de todos os pacientes.

Comportamento dos sintomas durante o seguimento—Cento e três pacientes (68,5%) estavam sem sintomas anginosos por ocasião da última avaliação; enquanto que 45 (30,2%) apresentavam angina estável e dois (1,3%) angina progressiva. A evolução dos sintomas em todos os pacientes é mostrada na Tab. III e por grupos no gráfico 3. Infarto do miocárdio foi observado em 12 pacientes (8%) sendo oito como segundo episódio. A frequência de novos infartos por grupo é mostrada no gráfico 4. Insuficiência cardíaca congestiva foi notada em 10 pacientes (6,6%) sendo que em 4 pacientes foi decorrente de infarto do miocárdio.

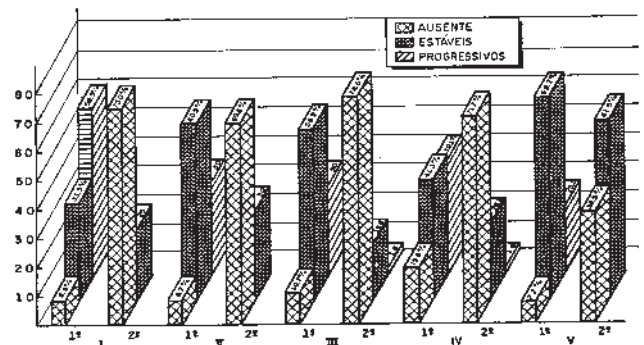


Gráfico 3—Evolução dos sintomas anginosos.

Evolução dos parâmetros cineangiocoronariográficos—Cinquenta e dois pacientes (34%) foram submetidos a segundo estudo cineangiocoronariográfico entre 3 e seis anos (4,2 anos) após o primeiro exame. Nos pacientes portadores de comprometimento uni e biarterial observou-se acentuado surgimento de estenoses em artérias sem lesões aparentes e naqueles

TABELA III—Comportamento dos sintomas anginosos no início e fim do estudo.

Início do Estudo	Fim do Estudo			Total (n)
	Sem Sintomas (n)	Angina Estável (n)	Angina Progressiva (n)	
Sem Sintomas n = 19	18	1	—	19
Angina Estável n = 79	56	21	2	79
Angina Progressiva n = 52	29	23	—	52

n = número de pacientes.

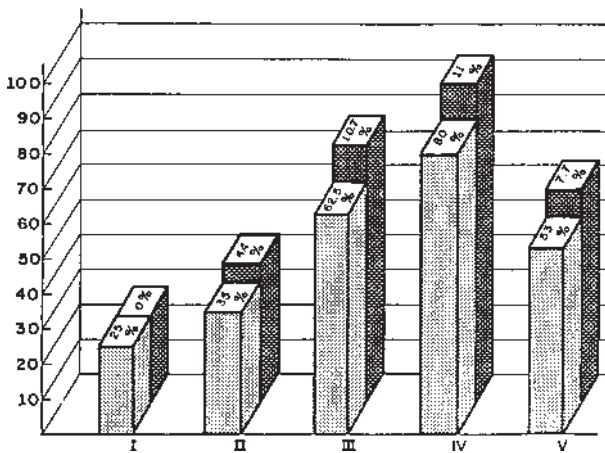


Gráfico 4—Ocorrência de novos infartos.

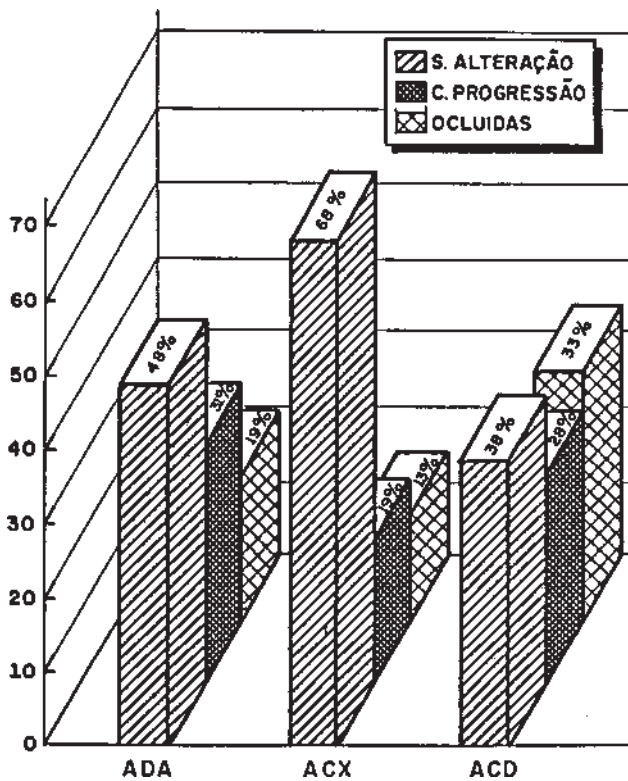


Gráfico 5—Evolução do comprometimento arterial nas diferentes artérias

que exibiam estenoses significativas observou-se discreta acentuação do grau de estreitamento luminal (tab. IV). Por outro lado das 23 artérias ocluídas observadas no segundo estudo, onze foram de forma silenciosa sem o correspondente quadro clínico ou eletrocardiográfico. O gráfico 5 mostra a evolução do comprometimento arterial isoladamente por artérias. A circulação colateral presente no primeiro estudo em 36% apresentou-se no segundo estudo em 52% e aumento de intensidade em 95% nos que já possuíam circulação colateral.

Não se notou diferença significativa nos valores médios da fração de ejeção do VE ainda que se observasse maior dispersão nos seus índices (gráfico 6).

TABELA IV—Evolução do comprometimento arterial por grupo

Número de artérias comprometidas no 1º estudo	Número de artérias comprometidas 2º estudo				Total
	Uni	Bi	Tri	Et.	
Uniarterial (7)	—	—	6	1	7
Biarterial (17)	—	2	7	1	11
Triarterial (19)	—	—	18	—	19
ET (13)	—	—	—	12	13
TCE (2)	—	—	—	—	2

ET = equivalente de tronco, TEC = tronco da coronária esquerda.

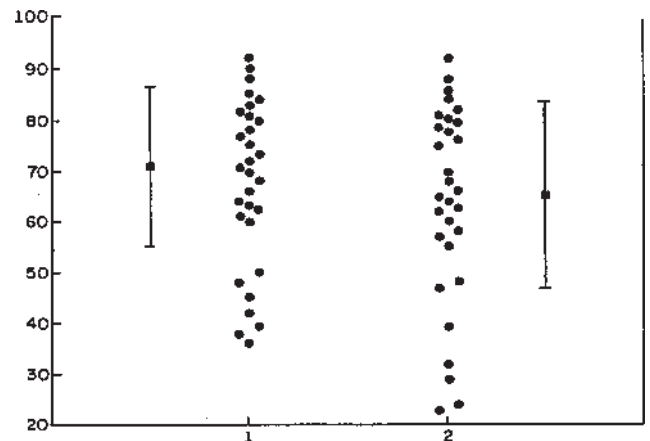


Gráfico 6—Dados da fração de ejeção no 1º e 2º estudos ventriculo-gráficos.

DISCUSSÃO

Após o advento da cineangiocardiografia¹⁸⁻²⁰ o prognóstico dos pacientes com doença arterial coronária foi referido à observação, em estudos isolados, do número de artérias comprometidas ou do grau da função do ventrículo esquerdo^{21,23}. Investigações posteriores²⁴⁻²⁷ mostraram que a inclusão de parâmetros clínicos (sintomas anginosos, infarto prévio do miocárdio e insuficiência cardíaca), eletrocardiográficos (arritmias ventriculares) e angiocardiógráficos (estenose da artéria coronária esquerda e distúrbio regional da contração) foi capaz de identificar, com maior precisão, grupo de pacientes com diferentes prognósticos. Contudo, a projeção do prognóstico baseado em parâmetros obtidos por exames isolados, não seria capaz de fornecer dados mais conclusivos, já que não leva em consideração os efeitos do uso de modernos fármacos e o potencial evolutivo da doença arterial coronária. De fato, embora se tenha admitido inicialmente que as complicações da doença arterial coronária não guardam relação com o tempo de evolução^{10,28}, com a severidade dos sintomas^{11,12} e com a presença dos fatores de risco^{11,29}, estudos angiocardiógráficos de repetição têm demonstrado aumento das estenoses arteriais e surgimento de novas oclusões, fatores que podem interferir no prognóstico dos pacientes³⁰⁻³³. Na presente investigação o prognóstico de um grupo selecionado de pacientes com função ventricular praticamente normal, que recusou o tratamento cirúrgico, foi estudado através de análise prospectiva, clínica e angiocardiógráfica, a partir de classificação que considerou o número de artérias coronárias significativamente lesadas. Nossos resultados obtidos em período de seguimento que variou de dois a oito anos, mostraram nos pacientes dos grupos I e II remissão completa dos sintomas anginosos em 68% dos casos, em 25% naqueles que exibiam angina progressiva, surgimento de novos episódios de infarto do miocárdio em 6% dos pacientes, insuficiência cardíaca em 6% e ausência de óbitos. Nos pacientes submetidos a reestudo angiocardiógráfico notou-se: a) surgimento de estenose significativa em 82% dos casos que, no estudo prévio, apresentavam segmentos arteriais considerados como normais; b) novas oclusões arteriais em 7 (41%), sendo em cinco sem o correspondente quadro clínico de infarto do miocárdio; c) desenvolvimento de circulação colateral em 41% dos casos e d) manutenção dos valores normais da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Nestes pacientes, remissão dos sintomas de angina progressiva e de angina estável foi notada em 25% e 87% dos pacientes, respectivamente. Nos pacientes dos grupos III, IV e V observou-se remissão dos sintomas anginosos em 83% dos casos, sendo de 69% nos que exibiam angina progressiva, surgimento de novos episódios de infarto do miocárdio em 12 (10%), sendo em 8 (66%) deles o segundo episódio e de insuficiência cardíaca em 6 (5%). Foram observados 6 (5%) óbitos, sendo três de forma

súbita e três por grave disfunção ventricular. Nos pacientes submetidos a reestudo angiocardiógráfico observou-se, a) novas oclusões em 16 (47%); b) desenvolvimento de circulação colateral em 17 (50%) e c) manutenção nos valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. No momento do reestudo, nenhum paciente apresentava sintomas de angina progressiva e, angina estável foi notada em 24% dos casos. Finalmente, o percentual de sobrevida dos grupos ao longo do seguimento clínico foi de 96%. Além do advento da cirurgia de revascularização do miocárdio, quando foi notada uma acentuada diminuição de estudo eminentemente clínico sobre a evolução da doença arterial coronária, vários outros fatores passaram a dificultar uma comparação entre os nossos resultados e os relatados na literatura. Assim, diferenças na seleção de pacientes com quadros clínicos passíveis de interpretação ambígua e com diversos graus de função ventricular, nos objetivos dos estudos principalmente voltados à sobrevida com pouca ênfase no comportamento dos sintomas e no surgimento de novos eventos, no tempo de seguimento, nas indicações da repetição do estudo angiocardiógráfico e na terapêutica farmacológica empregada, surgiram como os aspectos mais relevantes. Apesar disso, em termos de sobrevida, nossos resultados confirmam os publicados em ensaios retrospectivos e prospectivos randomizados em pacientes inicialmente agrupados de acordo com a severidade do comportamento arterial e com a função do ventrículo esquerdo aparentemente normal. Whalen e col.³⁴ e Harris e col.³⁵ em estudos retrospectivos com sete e cinco anos de evolução, mostraram sobrevida média de 96%, 92% e 88%, respectivamente em portadores de obstruções significativas em uma, duas e três artérias coronárias. Murphy e col.³⁶ e Mock e col.³⁷ em estudos prospectivos com três e quatro anos de evolução mostraram sobrevida média de 95%, 92% e 86%, respectivamente, em obstruções de uma, duas e três artérias coronárias.

A observação do pior prognóstico nos pacientes portadores de doença arterial tronco equivalente e do tronco da coronária esquerda quando comparados com outros grupos arteriais parece sofrer forte interferência quando a função ventricular se encontrava comprometida. Tais observações foram confirmadas recentemente em estudos randomizados onde se enfatiza ser a função ventricular a maior determinante da sobrevida independente do número de artérias comprometidas e da severidade das estenoses arteriais³⁷⁻³⁹. Fato de importância na presente investigação foi a observação de elevada taxa de remissão dos sintomas anginosos, sendo inclusive significativa nos portadores de angina progressiva, apesar do estudo angiocardiógráfico ter demonstrado progressão de doença arterial. Nossos resultados parecem diferir dos de Hultgren e col.⁴⁰ que em estudo prospectivo de 23 meses de seguimento, notaram remissão dos sintomas em apenas 21% dos pacientes e surgimento de infarto do miocárdio em 17%. Da mesma forma, Roberts

e col.²⁵ em estudo retrospectivo de três anos de seguimento observaram incidência de 25% de infarto do miocárdio nos portadores de angina progressiva.

Por fim, o estudo prospectivo de Framingham⁴¹ notou, após quatro anos de seguimento, remissão da angina em 40% dos pacientes e infarto do miocárdio em 19% dos que continuaram com sintomas. É nossa opinião que o rigoroso e criterioso esquema terapêutico empregado nos nossos pacientes, constituído da associação de agentes vasodilatadores (nitratos e inibidores de íon cálcio), de bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos e de antiagregantes plaquetários contribui de forma significativa para a remissão ou regressão dos sintomas anginosos. Além disso, episódios de infarto do miocárdio, de oclusão coronária sem correspondente quadro clínico, de depressão da atividade cíclica ligada a fenômenos funcionais na artéria coronária e à eventual possibilidade da superestimulação médico-paciente da sintomatologia, constituem mecanismos adicionais de importância na compreensão da remissão ou regressão dos sintomas. Finalmente, a observação da (1) relativa estabilidade com discreta variação no grau de estenose, em artérias que exibiam obstrução significativa (2) da oclusão arterial nos pacientes que apresentavam previamente estenose severa (3) do aumento da incidência e da intensidade de circulação colateral, condições que provavelmente foram fatores determinantes da manutenção da preservação da função ventricular e, mais importante (4) do surgimento de estenoses significativas em segmentos arteriais livres de processo obstrutivo, têm acrescentado dificuldades na interpretação do comportamento no tempo da doença arterial coronária. Em termos de evolução angiográfica da doença, nossos resultados confirmam os de Singh³² e Kramer e col.¹¹ e diferem dos resultados observados por Rosch e col.⁴² Moise e col.⁴³ e Marchandis e col.²⁸.

Tais diferenças devem-se provavelmente à heterogeneidade das amostras, diferenças de metodologia, inclusão de pacientes com quadros clínicos diversos, além de pacientes com artérias angiograficamente normais. Por outro lado, a estabilidade observada na estenose arterial, fato que conflita com a idéia de desenvolvimento gradual do tecido da placa aterosclerótica, nos parecem ter tido participação significativa no bom prognóstico dos pacientes.

SUMMARY

One-hundred-and-fifty patients with coronary artery disease who refused surgical treatment were prospectively evaluated over a period of eight years. One-hundred-and-nine were male, and 41 female (mean age of 57 years). Patients were grouped as I, II, III, IV and V sets, according to number and site of the arterial stenosis (reduction greater or equal to 75% of the lumen of the vessel), respectively involving one, two and three arteries, trunk equivalent stenosis, and of the left coronary artery. The ambulatorial follow-up was made up of clinical

evaluation at every three months, and the following were the data appraised: symptoms of the angina pectoris impairment; the appearing of cardiac insufficiency, ventricular arrhythmias, myocardial infarction, and of death. All patients were medically treated with the association of vasodilators drugs, beta adrenergic receptors blockers, calcium channel antagonists, and antiaggregatory platelets. Fifty-two patients had a second angiographic study done between 3 and 6 years (mean = 4.2 years) after the first examination.

Of the 150 patients, two (1,3%) did not complete clinical follow-up, six (4%) asked for surgical treatment, and six (4%) evolved to death during the eight years of follow-up. These belonged to groups III, IV and V. Remission of anginous symptoms were observed in 88% of those with stable angina, or progressive for 65% of the asymptomatic ones. It did occurred new infarction in 10%, and new features of cardiac insufficiency in 6%. In the 52 patients angiographically re-studied it was observed 22% of arterial occlusion, 26% of newly arterial stenosis appearing, and 52% without atherosclerotic disease progression. Ventricular function stayed practically normal.

Global analysis of results suggest implications of expressive significance such as: a) the patients with coronary artery disease with preserved ventricular function, independing of the number of arteries impaired and of the severity of the luminal stenosis, can expect excellent survival rate; b) the significative remission of the anginous symptoms was probably determined by the criterious therapeutic approach, by the artery occlusions with or without clinical episodes of myocardial infarction, and by the increase of collateral circulation; c) though it may have occurred stenosis in the arterial segments which were apparently normal, the relative estabily of the grade of the stenosed arteries, and the emerging of occlusion with collateral circulation played decisive implications as to the good prognosis of patients.

REFERÊNCIAS

1. Herrick, J. B.; Nuzum, F. R.—Angina pectoris. Clinical experience with two hundred cases. *JAMA*, 70: 67, 1918.
2. Mackenzie, J.—Angina pectoris. Apud Reeves, T. J., Oberman, A.; Jones, W. B.; Sheffield, L. T.—Natural history of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 33: 423, 1974.
3. White, P. D.³⁴The prognosis of angina pectoris and of coronary thrombosis. *JAMA*, 87:1525, 1926.
4. White, P. D.; Bland, E. F.—A further report on the prognosis of angina pectoris and of coronary thrombosis. A study of five hundred cases of the former condition and of two hundred cases of the latter. *Am. Heart J.*, 7: 1, 1931.
5. Sigler, L. H.—Prognosis of angina pectoris and coronary occlusion. Follow-up of 1700 cases. *JAMA*, 146: 998, 1951.
6. Sigler, L. H.—Prognosis of angina pectoris and myocardial infarction. Further report. *Am. J. Cardiol.*, 6: 252, 1960.
7. Nichol, E. S.; Philips, W. C.; Casten, G. G.—Virtue of prompt anticoagulant therapy in impending myocardial infarction: Experiences with 318 patients during a 10 year period. *Ann. Intern. Med.*, 20:1158, 1959.
8. Levy, H.—The natural history of changing patterns of angina pectoris. *Arch. Intern. Med.*, 44: 1123, 1956.

9. Sones Jr., F. M.; Shirey, E. K.—Cinecoronary arteriography. *Mod. Cone. cardiovasc. Dis.*, 31: 735, 1962.
10. Brusckhe, A. V. G.; Wijers, T. S.; Kolster, W.; Landman, J.—The anatomic evaluation of coronary artery disease demonstrated by coronary arteriography in 256 nonoperated patients. *Circulation*, 63: 527, 1981.
11. Kramer, J. R. Matsuda, Y.; Mulligan, J. C.; Aronow, M.; Proudfit, W. L.—Progression of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 63: 3, 1981.
12. Shub, C.; Vlietstra, R. E.; Smith, H. C.; Fulton, R. E.; Elveback, L. R.—The unpredictable progression of symptomatic coronary artery disease. A serial clinical—angiographic analysis. *Mayo Clin. Proc.*, 56: 155, 1981.
13. Criteria Committee of the New York Heart Association—Diseases of the Heart and Blood Vessels. 16 ed. Boston, Little, Brown and Company, 1964. p. 110.
14. Zimmerman, H. A.; Scott, R. W.; Becker, N. D.—Catheterization of the left side of the heart in man. *Circulation*, 1: 357, 1950.
15. Dodge, H. T.; Sandler, H. S.; Baxley, W. A.; Hawley, R. R.—Usefulness and imitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am. J. Cardiol.*, 18: 10, 1966.
16. Kaplan, E. L.; Meter, P.—Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Am. Stat. Assoc.*, 53: 457, 1958.
17. SAS Institute Inc.—SAS User's Guide: Statistics, 1982. Editions. Cary, NC: SAS Institute Inc. 1982. p. 139.
18. Brusckhe, A. V. G.; Proudfit, W. L.; Sones, F. M.—Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years. I. Arteriographic correlation. *Circulation*, 47: 1147, 1973.
19. Burggraf, G. W.; Parker, J. O.—Prognosis in coronary artery disease: angiographic hemodynamic and clinical factors. *Circulation*, 51: 146, 1975.
20. Reeves, T. J.; Orberman, A.; Jones, W. B.; Sheffield, L. T.—Natural history of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 33: 423, 1974.
21. Brusckhe, A. V. G.; Proudfit, W. L.; Sones, F. M.—Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years. II. Ventriculographic and other correlations. *Circulation*, 47: 1154, 1973.
22. Nelson, G. R.; Cohn, P. F.; Gorlin, R.—Prognosis in medically treated coronary artery disease. Influence of ejection fraction compared to other parameters. *Circulation*, 52: 408, 1975.
23. Murray, J. A.; Chinn, N.; Peterson, D. R.—Influence of left ventricular functional on early prognosis in atherosclerotic heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 33: 159, 1974.
24. Victor, M. F.; Likoff, M. J.; Mintz, G. S.; Likoff, W.—Unstable angina pectoris of new onset: a prospective clinical arteriographic study of 75 patients. *Am. J. Cardiol.*, 47: 228, 1981.
25. Roberts, K. B.; Califf, R. M.; Harrell Jr., F. E.; Lee, K. L.; Pryor, D. B.; Rosati, R. A.—The prognosis for patients with new-onset angina have undergone cardiac catheterization. *Circulation*, 68: 970, 1983.
26. Platia, E. V.; Mellits, E. D.; Grunwald, L.; Humphries, Neal, J. O.; Griffith, L. S. C.—Clinical and arteriographic variables predictive of survival in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 46: 543, 1980.
27. Hammermeister, K. E.; DeRover, T. A.; Dodge, H. T.—Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analysis from the clinical, electrocardiographic, exercise arteriographic, and qualitative angiographic evaluations. *Circulation*, 59: 421, 1979.
28. Marchandise, B.; Bourassa, M. G.; Chaitman, B. R.; Lesperance, J.—Angiographic evaluation of the natural history of normal coronary arteries and mild coronary atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 41: 216, 1978.
29. Nash, D. T.—Serum cholesterol, triglycerid held not related to coronary disease progression. *Intern. med. News*, 9: 1, 1976.
30. Bemis, C. E.; Gorlin, R.; Kemp, H. C.; Herman, M. V.—Progression of coronary artery disease a clinical angiographic study. *Circulation*, 47: 455, 1973.
31. Gensini, O. G.; Kelly, A. E.—Incidence and progression of coronary artery disease: an angiographic correlation in 1,263 patients. *Arch. intern. Med.*, 129: 814, 1972.
32. Singh, R. N.—Progression of coronary atherosclerosis. Clues to pathogenesis from serial coronary arteriography. *Br. Heart J.*, 52: 451, 1984.
33. Haft, J. I.; Bachik, M.—Progression of coronary artery disease in patients with chest pain and normal or intraluminal disease on arteriography. *Am. Heart J.*, 107: 35, 1984.
34. Whalen, R. E.; Harrell Jr., F. E.; Lee, K. L.; Rosati, R. A.—Survival of coronary artery disease patients with stable pain normal left ventricular function treated medically or surgically at Duke University. *Circulation*, 65 (suppl. II): 49, 1982.
35. Harris, P. J.; Lee, K. L.; Harrell, F. E.; Behr, V. S.; Rosati, R. A.—Outcome in medically treated coronary artery disease. Ischemic events: Nonfatal infarction and death. *Circulation*, 62: 718, 1980.
36. Murphy, M. L.; Hultgren, H. N.; Detre, K.; Thomsen, H.; Takaro, T.—Treatment of chronic stable angina. A preliminary report or survival data on the randomized Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.*, 297: 621, 1977.
37. Mock, M. B.; Ringovist, I.; Fisher, L. D.; Davis, K. B.; Chaitman, B. R.; Kouchoukos, N. T.; Kaiser, G. C.; Ahderman, E.; Ryan, T. J.; Russel, R. O.; Mullin, S.; Fray, D.; Killip, T.; and Participants in the Coronary Artery surgery study—Survival of medical patients in the coronary artery study (CASS) registry. *Circulation*, 66: 562, 1982.
38. Takaro, T.; Hultgren, H. N.; Detre, K. M.; Peduzzi, P.: The Veterans Administration Cooperative Study of Stable Angina: Current Status. *Circulation*, 65 (suppl. II): 50, 1982.
39. Detre, K.; Peduzzi, P. Murphy, M. Hultgren, H.; Thomsen, J.; Orberman, A.; Takaro, T.—Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation*, 63: 1329, 1981.
40. Hultgren, H. N.; Pfeifer, J. F.; Angel, W. W.; Lipton, M. J.; Bilisoly, J.—Unstable angina: Comparison of medical and surgical management. *Am. J. Cardiol.*, 39: 734, 1977.
41. Kannel, W. B. Sorlie, P.; McNamara, P. M.—Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham study. *Am. J. Cardiol.*, 44: 53, 1979.
42. Rosch, J. Antonovic, R. Trenouth, R. S.; Rahimtoola, S. H.; Dotter, C. T.—The natural history of coronary artery stenosis. *Radiology*, 119: 513, 1976.
43. Moise, A.; Theroux, P.; Taeymans, Y.; Descoings, B.; Lesperance, J.; Waters, D. D.; Bourassa, M. G.—Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 309: 685, 1983.