

Aspectos Clínicos e Hemodinâmicos das Lesões Coronárias Não-obstrutivas. Estudo Retrospectivo Comparativo

Mauricio Bastos de F. Rachid, Francisco Manes Albanesi F^o, Nelson Durval F. G. de Mattos, Angelo Leone Tedeschi, Nadia Barreto T. Aoun, Alfredo A. Potsch, Ivana Picone Borges, Ellen Elizabeth M. Barroso, Edison C. Sandoval Peixoto
Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Estudar os aspectos clínicos e hemodinâmicos de portadores de lesões coronárias não-obstrutivas.

Métodos Foram analisadas 963 cinecoronariografias realizadas numa mesma instituição e os 52 pacientes que apresentavam somente lesões com reduções luminiais $\leq 50\%$ após aferição semi-quantitativa constituíram o grupo I (GI), que foi confrontado com dois outros de 52 pacientes cada: um, com portadores de lesão coronária obstrutiva univascular $>50\%$ (grupo II - GII) e outro com coronárias normais (grupo III - GIII).

Resultados - As médias das idades foram semelhantes nos grupos I e II ($49,4 \pm 6,89$ anos e $51,3 \pm 7,86$ anos, NS) e maiores que no grupo III ($44,8 \pm 6,41$ anos, $p < 0,05$). Os fatores de risco não discriminaram o grupo I dos grupos II e III. Durante seguimento médio de 63 meses, não houve diferença significativa entre GI e GII quanto ao número de internações por eventos cardíacos e de reestudos hemodinâmicos que foram menos frequentes no GIII ($p < 0,0001$ e $0,001$ e $p < 0,01$ e $0,05$, respectivamente). Ao final do seguimento, embora as classes funcionais de angina e insuficiência cardíaca não tivessem diferido nos 3 grupos, os pacientes de GI e GII utilizavam mais medicamentos que os do GIII ($p < 0,001$ e $0,00001$). As médias das frações de ejeção (%) no GI e no GII ($67,04 \pm 10,13$ e $68,90 \pm 11,32$) foram menores que no GIII ($74,69 \pm 6,40$ $p < 0,001$). Houve discreto predomínio de lesões proximais no GI ($p < 0,05$), não existindo diferenças significantes entre as lesões do GI e do GII quanto ao comprimento, simetria, ulceração, trombo e ombro proximal

Conclusão - Os portadores de lesões coronárias não-obstrutivas se assemelham em muitos aspectos aos com lesão univascular $>50\%$, diferindo consideravelmente dos pacientes com coronárias normais.

Palavras-chave: aterosclerose coronária, lesão não-obstrutiva, arteriografia coronária

Non-Obstructive Coronary Lesions. A Comparative and Retrospective Study

Purpose - To study the clinical and hemodynamic aspects of a group of patient presenting non-obstructive coronary lesions.

Methods - We reviewed 963 coronary angiographies performed at a same institution. The 52 patients presenting only stenosis $\leq 50\%$ after semi-quantitative measurement composed group I, which was compared with two other groups consisted of 52 patients each: one, with patients presenting univascular lesion $>50\%$ (group II) and the other with normal coronary arteriographies (group III).

Results - Mean age was similar in groups I and II (49.4 ± 6.89 and 51.3 ± 7.86 , $p > 0.05$) and significantly higher than that of group III (44.8 ± 6.81 , $p < 0.05$). Risk factors did not discriminate group I (GI) from groups II (GII) and III (GIII). During a follow-up period of 63 months, the number of hospital admissions due to cardiac events and repetitions of coronary arteriography were similar in GI and GII, being significantly less frequent in GIII ($p < 0.00001$ and 0.001 ; $p < 0.01$ and 0.05 , respectively). By the end of the follow-up period, though angina and heart failure functional classes had been similar in the three groups, patients in groups I and II were using more medications than those in group III ($p < 0.0001$ and 0.00001). Mean ejection fractions (%) were lower in GI and GII (67.04 ± 10.13 and 68.90 ± 11.32) than in GIII (74.69 ± 6.40 , $p < 0.01$). Lesions were predominantly proximal in GI when compared with GII ($p < 0.05$). Length, simmetry, ulceration, thrombus and proximal shoulder showed no difference between GI and GII.

Conclusion - Patients with non-obstructive coronary lesions were similar to those with univascular lesion $>50\%$ regarding several aspects and were considerably different from those with normal coronary arteries.

Key-words: coronary atherosclerosis, non-obstructive lesion, coronary arteriography

Clinical and Hemodynamic Aspects of

Arq Bras Cardiol, volume 62 (n° 5), 319-327, 1994

Hospital Central da Polícia Militar do Rio de Janeiro e Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ

Correspondência: Maurício Bastos de F. Rachid

Rua Barão de Itapagipe, 245/117 - CEP 20261-000 - Rio de Janeiro, RJ Recebido para publicação em 1/2/94

Aceito em 14/3/94

O critério angiográfico utilizado para definir a gravidade de uma estenose coronária baseia-se na limitação do fluxo coronário, frente ao aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio ¹. Tal limitação ocorre em lesões que apresentam reduções dos diâmetros luminiais superiores a

50% e são, desse modo, classificadas como obstrutivas e não-obstrutivas. No entanto, esse critério não leva em conta o comportamento dinâmico das estenoses coronárias, nem seu potencial trombogênico^{2,3}. Considerar uma estenose coronária inferior a 50% como ausência de doença significativa é erro comumente cometido e a participação dessas lesões como causa de morbidade e mortalidade, já há muito conhecida^{4,6}, só agora, na era da trombólise, vem ganhando destaque^{3,7-11}.

Embora os aspectos clínicos relativos a essas lesões já tenham sido descritos em séries com grande número de pacientes^{4,12}, suas características hemodinâmicas foram pouco estudadas^{7,9} e confronto simultâneo com portadores de lesão obstrutiva univascular e de cinecoronariografia inteiramente normal ainda não foi realizado. Este trabalho teve como objetivo estudar os aspectos clínicos e hemodinâmicos de portadores de lesão coronária não-obstrutiva, confrontando-os com outros dois: um com lesão coronária obstrutiva univascular e outro com coronárias normais.

Métodos

Foram estudados retrospectivamente todos os pacientes submetidos a cineangiocoronariografia no Hospital Central da Polícia Militar do Rio de Janeiro (HCPMRJ), no período compreendido entre janeiro/1981 e dezembro/1990, encaminhados exclusivamente para investigação de doença coronária e cujos laudos angiográficos evidenciavam somente lesões coronárias com obstruções lumbais $\leq 50\%$ em uma ou mais artérias coronárias epicárdicas principais, constituindo o grupo I que, confrontado com outros dois, com números iguais de indivíduos, formaram o grupo II de portadores de lesão coronária univascular $>50\%$ e o grupo III de indivíduos com coronárias normais.

Os dois últimos grupos foram selecionados de forma aleatória, mas mantendo número igual de pacientes por ano nos 3 grupos, a fim de que, não só o período médio de seguimento fosse semelhante, mas também para que todos os grupos passassem pelas mudanças e avanços surgidos ao longo desses 10 anos, tanto na investigação diagnóstica como na conduta terapêutica.

Foram analisados os seguintes dados: idade, sexo, fatores de risco para doença coronária, história pregressa de coronariopatia e o motivo pelo qual o estudo angiográfico foi realizado [(teste ergométrico positivo, angina instável e infarto agudo do miocárdio (IAM)]. Constou ainda do trabalho, a análise da evolução clínica desses pacientes, objetivando-se apurar a ocorrência de novos eventos coronários (angina instável ou IAM), procedimentos de revascularização (angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização miocárdica), óbitos, estado clínico e medicamentos em uso até julho/1992.

Os fatores de risco considerados foram: hipertensão arterial sistêmica ($3140/90\text{mmHg}$)¹³, tabagismo (mais

que 10 cigarros por dia)¹⁴ e hipercolesterolemia (colesterol sérico total $\geq 240\text{mg/dl}$)¹⁵. Um teste ergométrico foi julgado positivo quando apresentasse dor típica desencadeada pelo exercício e/ou infradesníveis do segmento ST, horizontais ou descendentes $\geq 1,0\text{mm}$, ascendentes $\geq 1,5\text{mm}$ ou supradesníveis $\geq 1,0\text{mm}$, medidos a 0,08s do ponto J¹⁶. A ocorrência de angina instável foi definida como aparecimento de dor anginosa em repouso, angina de início recente (<6 semanas) desencadeada por pequenos esforços ou angina "em crescendo", desencadeada por esforços progressivamente menores¹⁷. A existência de IAM foi registrada quando presentes 2 ou mais dos seguintes critérios: quadro clínico compatível, elevação sérica da enzima CK-MB $>5\%$ do valor da CK total ou surgimento de novas ondas "Q" no eletrocardiograma¹⁸.

O estado clínico dos pacientes foi avaliado através das classificações da *New York Heart Association* para insuficiência cardíaca¹⁹ e da *Canadian Cardiovascular Society* para angina²⁰. As classes de medicamentos computadas foram β -bloqueadores adrenérgicos, nitratos, antagonistas dos canais de cálcio, ácido acetil-salicílico, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos e digitálicos.

Os exames foram realizados em aparelho Siemens Triplex Angiomat 1023. Todos os pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco esquerdo por via arterial retrógrada com registros das curvas de pressões em papel milimetrado, cineventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita a 30° e arteriografia coronária pelas técnicas de Sones²¹ ou Judkins²², com um mínimo de duas incidências para cada artéria. As imagens obtidas foram registradas em filmes de 35mm e filmadas a uma velocidade de 48 quadros por segundo.

As ventriculografias e as arteriografias coronárias foram revistas, projetando-se suas imagens, por meio de um único aparelho Tagarno, em papel branco e sendo os seus respectivos contornos traçados a mão. As análises das ventriculografias e das coronariografias foram feitas, separadamente, por dois observadores. A ventriculografia esquerda de cada paciente foi dividida em 5 segmentos (antero-basal, antero-lateral, apical, diafragmático e pósterobasal)²³ e classificadas como normais, hipocinéticas, acinéticas e discinéticas²³. Disfunção segmentar foi considerada presente quando houvesse hipocinesia (diminuição da mobilidade da parede ventricular), acinesia (ausência de movimentação) ou discinesia (movimentação paradoxal do segmento indicado)²³. A análise da função global do ventrículo esquerdo foi realizada através da medida da fração de ejeção hemodinâmica, segundo a fórmula de Sandler e Dodge²⁴.

Na análise das lesões coronárias, as medidas foram efetuadas com o auxílio de dispositivo óptico dotado de lente com aumento de 5 vezes e uma escala com graduações de 0,5mm. Os seguintes dados específicos foram registrados para cada lesão: 1) diâmetro de estenose expresso em percentual; 2) comprimento da lesão; 3) simetria;

4) presença de trombos; 5) ulceração; 6) presença de ombro proximal; 7) calcificações; 8) localização da lesão e 9) presença de circulação colateral.

1) Diâmetro da estenose expresso em percentual (E%) - foram medidos os diâmetros no ponto de maior estreitamento da lesão (d) e na porção proximal normal da artéria imediatamente antes da lesão (D). Subtraindo-se d de D, em seguida dividindo-se esse resultado por D e multiplicando a razão por 100, obteve-se o E%. Foi considerada a projeção onde a lesão causava maior redução de calibre do vaso.

2) Comprimento da lesão - foi medido em milímetros, da junção proximal da artéria normal com o início do segmento estreitado, até a junção distal do segmento doente com a artéria novamente de aspecto normal. Foram posteriormente classificadas de acordo com a ACC/ AHA Task Force Assessment of Diagnostic and Therapeutic Procedures em lesões discretas (<10mm), tubulares (10 a 20mm) e difusas (>20mm)²⁵. A projeção que fornecia o segmento mais longo foi considerada como a que melhor refletia o real comprimento da lesão²⁶.

3) Simetria - foram consideradas como concêntricas quando houvesse estreitamento simétrico da artéria coronária²⁷. Nos casos onde o estreitamento fosse assimétrico, as lesões foram denominadas excêntricas²⁷.

4) Presença de trombo - a existência de trombo foi apontada quando ocorresse falha de enchimento globular ou laminar no interior do vaso, nitidamente separada da parede arterial²⁷.

5) Ulceração - foi considerada presente quando existisse nítida irregularidade nos contornos da lesão²⁷. Sua gravidade foi avaliada através do índice de ulceração proposto por Wilson e col²⁸ (fig. 1).

6) Presença de ombro proximal - foi definida como a existência de um estreitamento súbito da luz do vaso de maneira a produzir um ângulo <135° com a parede proximal normal do vaso acometido²⁶. O ângulo foi medido com o

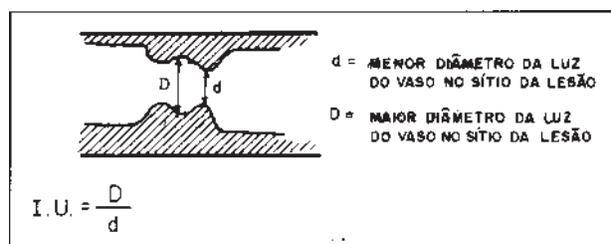


Fig. 1 - Medida do índice de ulceração (IU).

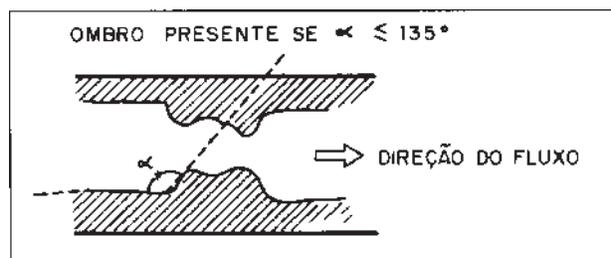


Fig. 2 - Medida do ângulo da face proximal da lesão coronária (a).

auxílio de um transferidor como ilustra a figura 2.

7) Calcificação - foi registrada quando densidades cálcicas fossem nitidamente visibilizadas na parede estimada da artéria, no sítio da lesão²⁷.

8) Localização da lesão - as lesões foram classificadas quanto à sua localização da seguinte forma: 1/3 proximal, médio e distal das artérias coronária direita (CD) e descendente anterior (DA) e porções proximal e distal da artéria circunflexa (Cx)²⁹. Quando situadas no tronco da coronária esquerda (TCE) ou nos ramos secundários (RS), não houve subdivisão. Os ramos secundários foram considerados somente quando a lesão estivesse presente em artéria com mínimo de 25% do diâmetro do vaso de onde se originou²⁶.

9) Presença de circulação colateral - o grau de circulação colateral pertinente à artéria lesada foi avaliada pela escala proposta por Cohen e Rentrop³⁰, onde grau 0 = ausência de enchimento distal, grau 1 = enchimento apenas de ramos laterais, grau 2 = enchimento parcial de segmento epicárdico distal e grau 3 = enchimento completo do segmento epicárdico distal.

Para cada variável contínua aferida pelos dois observadores, foi obtida a média aritmética entre os valores e o resultado só então computado. Quanto às variáveis categóricas, em caso de divergência, um terceiro observador era chamado para opinar, prevalecendo o achado mais freqüente.

Foram excluídos os pacientes cujos seguimentos não foram possíveis, nem por revisão do prontuário médico, nem por busca ativa. Também não foram considerados os pacientes cujos prontuários médicos continham informação insuficiente, assim como aqueles onde a qualidade técnica do filme impedia uma análise pormenorizada. A coexistência de cardiopatia congênita, doença orovalvar ou doenças do endocárdio, miocárdio e pericárdio foi também motivo para a exclusão. No grupo I, após a realização da medida do E% por método semi-quantitativo, as lesões com E% >50% foram retiradas do trabalho; procedimento semelhante foi adotado com as obstruções de 100% no grupo II. Nos pacientes falecidos de causas não-cardíacas, os dados foram apurados até a ocasião do óbito, sendo, neste ponto, encerrado o seguimento.

Recorreu-se aos testes paramétricos (t de Student e análise de variância) para as comparações entre médias e aos não-paramétricos (Qui quadrado e de probabilidades exatas de Fisher) para os confrontos entre variáveis categóricas. O nível de significância adotado para rejeição da hipótese nula (H_0) foi a probabilidade igual ou maior que 0,05, tendo em conta os valores críticos das tabelas inseridas em Swinscow³¹, Vieira³² e Siegel³³. A aplicação dos testes estatísticos foi feita com auxílio de computação eletrônica apoiada no aplicativo Microstat.

Resultados

Resultados Clínicos - No período entre 1/1981 a 12/1990, foram realizados 963 estudos hemodinâmicos no HCPM-RJ, com o objetivo de investigar a presença de doença coronária. Foram registradas 66 (6,9%) cinecoronariografias, evidenciando somente lesões com estenoses $\leq 50\%$. Após revisão dos prontuários médicos e dos estudos angiográficos desses pacientes, foram excluídos 6 pacientes que apresentavam lesões $>50\%$ aferidas por método semi-quantitativos: 2 por apresentar cardiopatia hipertensiva com grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; 3 devido à ausência ou insuficiência de dados nos prontuários; em 2 os filmes não foram localizados e em 1 a qualidade técnica da angiografia foi considerada inapropriada para a análise. Ao final, restaram 52 (5,4%) pacientes que constituíram o grupo I (GI). Os grupos II (GII) e III (GIII) foram então compostos, cada um com 52 pacientes.

As médias das idades (anos) e seus respectivos desvios-padrão, foram: $49,4 \pm 6,89$ no GI, $51,3 \pm 7,86$ no GII e $44,8 \pm 6,41$ no GIII (tab. I). As médias das idades foram significativamente maiores nos grupos I e II quando confrontadas com a do GIII ($p < 0,05$ em ambos). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos I e II ($p > 0,05$). Quanto ao sexo, havia 44 (81%) pacientes masculinos e 8 (19%) femininos no GI; 46 (88%) e

6 (12%) no GII e 37 (71%) e 15 (29%) no GIII, respectivamente, não existindo diferença quanto à distribuição dos sexos nos 3 grupos ($p > 0,05$) (tab. I).

Os 3 fatores de risco (FR) pesquisados foram a hipertensão arterial, achado mais freqüente nos 3 grupos, com 41 (79%) casos no GI, 42 (81%) no GII e 36 (69%) no GIII (NS), seguida do tabagismo presente em 22 (42%) do GI, 29 (56%) do GII e 14 (27%) do GIII. Sua freqüência não foi significativamente diferente entre os grupos I e II e I e III, mas apresentou-se consideravelmente maior no GII quando comparado com o GIII ($p < 0,01$). A hipercolesterolemia foi o 3º FR, estando presente em 11 (21%), 9 (17%) e 7 (13%) pacientes dos grupos I, II e III, respectivamente ($p > 0,05$). Os 3 fatores estavam ausentes em 4 (8%) pacientes do GI, 3 (6%) do GII e 9 (17%) do GIII ($p > 0,05$) (tab. I). A história pregressa de coronariopatia esteve presente em 13 (25%) pacientes do GI, em 5 (10%) do GII e em 9 (17%) do GIII, não havendo diferença significativa entre os 3 grupos ($P > 0,05$).

O exame angiográfico foi realizado devido a teste ergométrico positivo em 14 (27%) pacientes do GI, 20 (38%) do GII e 32 (62%) do GIII; a angina instável em 31 (60%) do GI, 16 (31%) do GII e 1 (2%) do GIII e a IAM em 7 (13%) do GI, 16 (31%) do GII e 1 (2%) do GIII. A presença de teste ergométrico positivo para a angiografia foi significativamente maior no GIII quando confrontado com os grupos I e II ($p < 0,001$ e $p < 0,05$, respectivamente), não se mostrando significativa entre os grupos I e II. A ocorrência de angina instável pare o estudo hemodinâmico foi significativamente maior no GI que nos grupos II e III ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, respectivamente). Já o IAM, para realização da angiografia, foi significativamente mais freqüente no GII que em GI e GIII ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente) e também mais freqüente em GI que em GIII ($p < 0,05$) (tab. I). O tempo de seguimento foi semelhante nos 3 grupos, sendo $62,89 \pm 36,13$ meses no GI, $63,74 \pm 36,95$ meses no GII e $62,67 \pm 33,88$ meses no GIII ($p > 0,05$) (tab II). Em relação ao número de internações hospitalares durante o seguimento, ocorreram 19 no GI, 14 no GII e 3 no GIII. A diferença entre o número de internações no GI e no GIII foi altamente significativa ($p < 0,0001$), assim como no GII, quando confrontado com o GIII ($p < 0,001$). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa quanto aos grupos I e II (tab II).

A ocorrência de procedimentos de revascularização foi significativamente maior no GII, com o total de 12 procedimentos (7 angioplastias e 5 revascularizações cirúrgicas), que no GI, com 2 (1 angioplastia e 1 revascularização cirúrgica) e que no GIII, onde não houve tais procedimentos ($p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente). A diferença entre os grupos I e III não foi significativa (tab. II).

Durante o período de seguimento, as cinecoronariografias foram repetidas em 9 (17%) do GI, em 7 (13%) do GII e em 1 (2%) do GIII, sendo estatisticamente significantes as diferenças entre GI e GII e GIII, e inexistente quanto ao GI e GII ($p < 0,01$, $p < 0,05$ e NS, res-

Tabela I - Características clínicas dos pacientes dos grupos I ($\leq 50\%$), II (univascular $> 50\%$) e III (coronárias normais).

	Grupo I (n=52)	Grupo II (n=52)	Grupo III (n=52)	Valores de p
<i>Idade (anos)</i>	49,4 \pm 6,89	51,3 \pm 7,86	44,8 \pm 6,41	*NS, ** < 0,05
<i>Sexo</i>				
M	44 (84%)	46 (88%)	37 (71%)	
F	8 (16%)	6 (12%)	15 (29%)	*, ** e *** NS
<i>Fatores de risco</i>				
Hipertensão arterial	41 (79%)	42 (81%)	36 (69%)	*, ** e *** NS
Tabagismo	22 (42%)	29 (56%)	14 (27%)	*, ** NS; *** < 0,01
Hipercolesterolemia	11 (21%)	9 (17%)	7 (13%)	*, ** e *** NS
Nenhum	4 (8%)	3 (8%)	9 (17%)	*, ** e *** NS
<i>Número de fatores de risco por pacientes</i>				
0	4 (8%)	3 (6%)	9 (16%)	
1	26 (50%)	20 (38%)	29 (56%)	
2	18 (34%)	27 (52%)	13 (25%)	
3	4 (8%)	2 (4%)	1 (2%)	*, ** NS; *** < 0,05
<i>História pregressa de coronariopatia</i>	13 (25%)	5 (10%)	9 (17%)	*, ** e *** NS
<i>Motivo para realização do estudo hemodinâmico</i>				
TE positivo	14 (27%)	20 (38%)	32 (62%)	
Angina instável	31 (60%)	16 (31%)	19 (36%)	
IAM	7 (13%)	16 (31%)	1 (2%)	* < 0,05; ** < 0,05; *** < 0,0001

* = I vs II; ** = I vs III; *** = II vs III; NS - não significativa; M - masculino; F - feminino; TE - teste ergométrico; IAM - infarto agudo do miocárdio; variáveis contínuas expressas como média \pm 1 desvio-padrão.

Tabela II - Evolução clínica dos pacientes dos grupos I(≤50%), II (univasular>50%) e III (coronárias normais) durante o período de seguimento.			
Grupo I (n=52)	Grupo II (n=2)	Grupo III (n=52)	Valores de p
Tempo de seguimento (meses) 62,98±36,13	63,74±36,95	62,67±33,88	*, ** e *** NS
Internações hospitalares 19	14	3	* NS, **<0,0001 e ***
Procedimentos de revascularização 2	12	0	* <0,01; ** NS e ***<0,001
Repetições das cinecoronariografias 9	7	1	* NS, **<0,01 e *** <0,05
Óbito 2 (3%)	1(1,9%)	1(1,9%)	*, ** e *** NS
Óbito de origem cardiovascular 0	1(1,9%)		*, ** e *** NS

*= I vs II; **= I vs III, *** = II vs III; NS- não significante; variáveis contínuas expressas como média ± 1 desvio-padrão.

pectivamente) (tab. II). Houve somente 1 óbito de origem cardiovascular durante o período de acompanhamento (morte súbita no GII). Ocorreram 2 óbitos no GI (neoplasia gástrica e pulmonar) e 1 no GIII (traumatismo torácico). Não houve diferença significativa entre os 3 grupos tanto quanto à mortalidade geral quanto à cardiovascular (NS em ambos) (tab. II).

O número de pacientes por classe funcional de angina, ao término do seguimento, foi: 39 (75%) do GI, 44 (85%) do GII e 44 (85%) do GIII na classe I; 10 (19%) do GI, 6 (12%) do GII e 6 (12%) do GIII na classe II; nenhum dos 3 grupos na classe III e 3 (6%) do GI, 2 (4%) do GII e 2 (4%) do GIII na classe IV, não havendo diferença significativa entre os grupos (tab III). Quanto à classe funcional de insuficiência cardíaca, no final do seguimento, havia 47 (90%) pacientes do GI, 49 (94%) do GII e 52 (100%) do GIII na classe I; 4 (8%) do GI, 3 (6%) do GII e nenhum do GIII na classe II; 1 (2%) do GI na classe III e nenhum dos 3 grupos na classe IV. O confronto entre os 3 grupos não foi estatisticamente significativo (tab. III).

O número de pacientes por classe de medicamentos em uso na mesma ocasião, por grupo, foi: 2 (4%) no GI, nenhum no GII e 2 (4%) no GIII não utilizavam medicamentos; 2 (4%) no GI, nenhum no GII e 2 (4%) no GIII estavam em uso de 1 medicamento; 15 (29%) no GI, 17 (33%) no GII e 26 (50%) no GIII utilizavam 2 classes de medicamentos: 24 (46%) no GI, 29 (56%) no GII e 10 (19%) no GIII com 3 classes de medicamentos e 7 no GI, 5 (10%) no GII e nenhum no GIII com 4 classes. Os pacientes dos grupos I e II utilizaram mais medicamentos que os do GIII (p<0,001 e p<0,00001, respectivamente). Não se registrou diferença significativa entre os grupos I e II (NS) (tab. III).

Resultados hemodinâmicos - A disfunção segmentar do ventrículo esquerdo esteve presente em 15 (29%) pacientes do GI, 21 (40%) do GII e 3 (6%) do GIII. Sua presença foi significativamente maior nos grupos I e II do que

Tabela III - Classes funcionais de angina e insuficiência cardíaca e número de classes de medicamentos em uso ao término do seguimento nos grupos I (≤50%), II (univasular >50%) e III (coronárias normais).			
Grupo I (n=52)	Grupo II (n=52)	Grupo III (n=52)	Valores de p
Classe funcional de angina			
I 39 (75%)	44 (85%)	44 (85%)	
II 10 (19%)	6 (11%)	6 (11%)	
III 0	0	0	
IV 3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	*, ** e *** NS
Classe funcional de insuficiência cardíaca			
I 47 (90%)	49 (94%)	52 (100%)	
II 4 (8%)	3 (6%)	0	
III 1 (2%)	0	0	
IV 0	0	0	*, ** e *** NS
Número de classes de medicamentos			
0 2 (4%)	0	2 (4%)	
1 4 (8%)	1 (2%)	14 (26%)	
2 15 (29%)	17 (33%)	26 (50%)	
3 24 (46%)	29 (55%)	10 (20%)	
4 7 (13%)	5 (10%)	0	* NS; ** <0,001 e *** <,00001

*= I vs II; **= I vs III; ***= II vs III, NS- não significante.

Tabela IV - Dados referentes às ventriculografias dos pacientes dos grupos I (≤50%), II (univasular >50%) e III (coronárias normais).			
Grupo I (n=52)	Grupo II (n=52)	Grupo III (n=52)	Valores de p
Disfunção segmentar do ventrículo esquerdo			
15 (29%)	21 (40%)	3 (6%)	*NS; **<0,01 e ***<0,001
Médias das frações de ejeção do ventrículo esquerdo (%)			
67,04±10,13	68,40±11,32	74,69±6,40	*NS; ** <0,01 e *** <0,01

*= I vs II; **= I vs III; ***= II vs III; NS- não significante variáveis contínuas expressas como média ± 1 desvio-padrão.

no GIII (p<0,01 e p<0,001, respectivamente), não existindo diferença significativa quanto à sua ocorrência entre os grupos I e II (p>0,05) (tab. IV). As médias das frações de ejeção, expressas em percentual, foram: 67,04±10,13 no GI, 68,40±11,32 no GII e 74,69±6,40 no GIII, sendo significativamente menores nos grupos I e II que no GIII (p<0,01 em ambos), não se encontrando diferença significativa entre GI e GII (p>0,05) (tab. IV).

Quanto às artérias lesadas, a coronária direita (CD) apresentou-se com doença em 17 (33%) pacientes do GI e em 24 (46%) do GII; o tronco da coronária esquerda (TCE) com doença em 2 (4%) pacientes do GI, não sendo considerado no GII; a artéria descendente anterior (DA) com doença em 24 (44%) do GI e em 22 (42%) do GII; a artéria circunflexa (Cx) com lesão em 10 (19%) do GI e em 4 (8%) do GII; os ramos secundários com doença em 1 (2%) paciente do GI (artéria 1ª marginal esquerda) e em 2 (4%) do GII (artéria 1ª diagonal). As distribuições

das artérias lesadas foram semelhantes nos dois grupos ($p > 0,05$).

O percentual de estreitamento médio (E%) em cada artéria, por grupo, foi: no GI, a CD apresentava E% de $41,8 \pm 6,61$, o TCE de $37,5 \pm 2,12$, a DA de $41,7 \pm 6,92$ a Cx de $41,4 \pm 7,41$ e o ramo secundário (art. 1ª marginal esq.) de 34, não havendo diferença significativa entre os E% de cada artéria quando confrontados entre si no GI (NS); no GII, a CD apresentava E% de $71,1 \pm 13,3$, o TCE não foi considerado, a DA de $79,4 \pm 11,2$, a Cx de $71,0 \pm 9,76$ e os ramos secundários (art. 1ª diagonal nos 2 casos) de $91,0 \pm 1,41$, não existindo diferença significativa entre os E% de cada artéria, quando confrontados entre si no GII. O E% total para o GI foi de $39,99 \pm 6,14$ com um total de 54 lesões e para o GII, $75,44 \pm 9,99$ com um total de 52 lesões. A diferença entre os E% totais dos dois grupos foi altamente significativa ($p < 0,00001$).

Considerando as lesões do TCE como proximais e as dos ramos secundários como não-proximais, observamos: 33 (61%) lesões proximais no GI e 19 (37%) no GII, e 21 (39%) não-proximais no GI e 33 (63%) no GII ($p < 0,05$) (tab. IV). No que se refere ao comprimento, houve 45 (83%) lesões discretas no GI e 37 (71%) no GII; 8 (15%) tubulares no GI e 10 (19%) no GII, e 1 (2%) difusa no GI e 5 (10%) no GII, não sendo significantes as diferenças. Quanto à simetria, não houve diferença significativa entre os dois grupos com 34 (63%) lesões excêntricas no GI e 23 (46%) no GII.

Foram registradas 2 (4%) lesões ulceradas no GI, com índice de ulceração médio de $1,23 \pm 0,01$ e 6 (12%) no GII, com índice de ulceração médio de $1,27 \pm 0,19$, não existindo diferença significativa entre os dois grupos, tanto quanto à presença de ulceração quanto à sua intensidade. Não foi observado trombo intracoronário no GI, sendo sua presença registrada em uma única lesão (2%) do GII (NS).

Quanto à presença de ombro proximal, este foi apontado em 10 (19%) lesões do GI e em 12 (23%) do GII (NS). A presença de circulação colateral foi detectada em 3 (6%) do GII (graus 2,2 e 3) e esteve ausente no GI. Não foram observadas calcificações nas lesões dos grupos I e II.

Discussão

A incidência das lesões coronárias não-obstrutivas parece depender não só dos métodos de aferição e dos critérios de definição utilizados, mas, também, da forma de apresentação clínica das mesmas. Kemp e col¹² revendo os registros do *Coronary Artery Surgery Study* (CASS), relataram que 20% dos pacientes com doença coronária possuíam artérias normais ou com lesões inferiores a 50%. Como houve 3,4 vezes mais pacientes com coronárias normais do que com lesões não-obstrutivas, a incidência dessas lesões no CASS foi de 4,5%, número muito semelhante ao encontrado neste trabalho (5,4%). Nos estudos sobre

trombólise no IAM, a incidência dessas lesões parece ser maior, variando entre 10% e 20%⁷⁻⁹ e, possivelmente, até mais se a angiografia é realizada após vários dias do infarto²⁶.

A idade média de nossos pacientes com lesões não-obstrutivas foi de 49,9 anos, sendo significativamente maior do que naqueles com coronárias normais. Nos 915 pacientes do CASS com lesões $< 50\%$, a idade média foi de 52,2 anos¹². Outros dois estudos relataram idades médias iguais a 52 anos nesses pacientes quando submetidos à trombólise^{7,8}. Embora não tenhamos observado diferença significativa entre as idades dos portadores de lesões não-obstrutivas e obstrutivas uniarteriais, diversos estudos com grande número de pacientes mostraram idades médias sempre superiores a 55 anos nos portadores de lesões obstrutivas uni e multiarteriais³⁴⁻³⁶. O número relativamente pequeno de pacientes por nós estudados pode ter tornado inexistente a diferença entre as médias das idades dos grupos I e II, diferença esta que talvez fosse estatisticamente significativa com casuísticas maiores.

O predomínio do sexo masculino nessas lesões tem sido descrito e é mais acentuado nas séries restritas ao IAM⁷⁻⁹. Marshall e col⁷ relataram que 86% dos 42 pacientes com lesão residual $\leq 50\%$ após trombolítico eram homens. No presente trabalho, o predomínio do sexo masculino foi semelhante nos 3 grupos, ressaltando-se que nossa casuística é proveniente de instituição militar, com grande predomínio de homens ativos. Conseqüentemente, julgamos que as diferenças entre as distribuições dos sexos possam ter sido atenuadas.

Quanto aos fatores de risco, nossa casuística diferiu consideravelmente da literatura. Observamos que a maioria dos pacientes, nos 3 grupos, era de hipertensos (79%, 81% e 69%, respectivamente), ao contrário das séries de Marshall e col⁷ e Kereiakes e col⁸ onde mais de 60% dos pacientes eram tabagistas e os hipertensos compreendiam somente 30% a 40% do total. A hipercolesterolemia foi bem menos freqüente, tanto nos nossos pacientes quanto nos de outros trabalhos^{7,8}. Pensamos ser nossa casuística mais representativa da população brasileira, visto que no estudo de Kereiakes e col⁸, cerca de 95% dos pacientes eram de raça branca.

A história pregressa de coronariopatia esteve presente em 25% dos portadores de lesões não-obstrutivas, percentual inferior aos 40% de outros autores. Considerando-se que tais lesões representam estágio evolutivo precoce do processo aterosclerótico, é esperado que a maior parte dos pacientes não apresente antecedentes coronários⁹.

Angina instável foi o principal motivo para realização do estudo hemodinâmico nos pacientes com lesões coronárias não-obstrutivas (60%). Alguns autores têm demonstrado que as pequenas placas ateroscleróticas, ricas em lipídios e de consistência amolecida, são muito mais susceptíveis à rotura que as placas fibróticas e calcificadas, presentes em lesões mais avançadas^{37,38}.

Embora o IAM, como motivo para realização da angiografia, tenha sido mais freqüente no GII (31%), muitas dessas lesões responsáveis pelo infarto são, provavelmente, compostas de trombos residuais dispostos sobre lesões ateroscleróticas, originalmente discretas ou moderadas³⁹. Se considerarmos a ocorrência de síndromes isquêmicas agudas (angina instável e IAM) como motivo para realização da angiografia, os valores dos grupos I e II são muito próximos, enfatizando a semelhança quanto aos aspectos clínicos entre os dois grupos.

Testes ergométricos positivos nos pacientes com lesões coronárias não-obstrutivas ocorreram em apenas 27% dos casos e nestes, a lesão não foi, provavelmente, responsável pela alteração eletrocardiográfica. Nos hipertensos, pode ter sido decorrente de isquemia produzida por doença da microcirculação⁴⁰. Essas lesões poderiam também vir a produzir resposta isquêmica se sobre elas ocorresse espasmo induzido pelo exercício, o que é um fenômeno raro¹⁶. Assim, em alguns casos, o achado angiográfico e o teste positivo não tiveram relação causa-efeito, constituindo mera coincidência.

Os tempos médios de seguimento foram semelhantes nos 3 grupos, refletindo não só a forma como os grupos II e III foram selecionados, mas, também, a baixa mortalidade. Durante o período de seguimento, os pacientes dos grupos I e II não apresentaram diferença quanto ao número de internações por eventos cardíacos, traduzindo um potencial de instabilização semelhante nos dois grupos. Kereiakes e col⁸ observaram que 41% dos pacientes com lesão $\leq 50\%$ após reperfusão apresentaram recorrência dos eventos isquêmicos durante seguimento médio de 18 meses. Outros autores demonstraram que os portadores de lesão coronária não-obstrutiva responsável pelo IAM, apesar de apresentarem evolução hospitalar benigna, exibem, ao final de 18 meses, recorrência dos eventos isquêmicos em cerca de 40% dos casos⁷.

O reestudo hemodinâmico ocorreu de forma semelhante nos dois grupos com doença coronária (13% e 17%, respectivamente), sendo significativamente menos freqüente nos pacientes com coronárias normais (2%). Esses achados são provavelmente decorrentes da evolução clínica similar quanto à recorrência de eventos cardíacos nos dois primeiros grupos.

A realização de maior número de procedimentos de revascularização durante o período de seguimento nos portadores de lesão obstrutiva também foi observada por outros autores⁸ e tal fato se deve, em parte, à abordagem inicialmente clínica dos pacientes com doença não-obstrutiva e, possivelmente, à maior progressão da aterosclerose naqueles com doença obstrutiva uniarterial.

Ao final do seguimento, não encontramos diferenças entre os três grupos quanto às classes de angina e insuficiência cardíaca. No entanto, os pacientes dos grupos I e II necessitaram de mais medicamentos que aqueles do grupo III e, embora os do grupo II tenham sofrido mais procedimentos de revascularização, a quantidade de me-

dicamentos utilizados nos grupos I e II foi semelhante. No estudo de Marshall e col⁷, pelo menos 2/3 dos pacientes com lesões coronárias não-obstrutivas utilizaram 3 classes distintas de medicamentos concomitantemente. Assim, consideramos que nesses três grupos específicos de pacientes, o número de classes de medicamentos tenham evidenciado melhor as diferenças entre ausência e presença de lesão coronária, não sendo capaz de discriminar sua intensidade.

A mortalidade cardiovascular nos pacientes com lesão coronária não-obstrutiva é baixa, situando-se entre 3 e 8% nas séries com seguimentos de 1,5 a 7 anos^{7,8-12}. Naqueles com doença obstrutiva univascular, a mortalidade cardiovascular anual é, em média, igual a 2%, sendo maior nos portadores de disfunção ventricular esquerda e nos acometidos de obstrução proximal da artéria DA³⁵. Nos isentos de quaisquer lesões, a mortalidade ao final de 5 anos é inferior a 3%^{4,6}. Neste estudo, com seguimento médio aproximado de 5 anos, a mortalidade cardiovascular foi extremamente baixa nos três grupos (0, 1,9% e 0, respectivamente), com valores inferiores aos relatados na literatura^{7,8-12}. Acreditamos que isso se deveu à nossa pequena casuística. Considerando que o óbito cardiovascular é evento infreqüente nesses 3 grupos, um número bem maior de pacientes seria necessário para registrarmos diferenças significantes quanto à mortalidade.

Quanto à ocorrência de disfunção segmentar do ventrículo esquerdo (VE), não observamos diferença significativa entre os pacientes com lesão coronária não-obstrutiva e lesão obstrutiva univascular (29 e 40%, respectivamente). No entanto, nos pacientes com coronárias normais, sua incidência foi menor (6%). Ressaltamos que no GII houve mais que o dobro de infartos que no GI, restando um número considerável de componentes do GI com disfunção segmentar, sem que se tenha feito o diagnóstico de infarto nesses casos. É conhecido que a disfunção sistólica segmentar do VE, em repouso, ocorre geralmente em obstruções superiores a 85% da luz do vaso⁴¹. Nas lesões não-obstrutivas, as alterações da função segmentar podem ter sido decorrentes, em parte, de insul-tos isquêmicos repetidos, possivelmente assintomáticos, que resultaram em pequenas áreas de fibrose sem exteriorização clínica e eletrocardiográfica ou ainda, expressão de alguma forma de miocárdio atordado^{41,42}. Visto que as alterações da função segmentar do VE não são exclusivas da doença coronária, essas alterações podem ter sido causadas por hipertensão arterial, ou até mesmo por distúrbios da condução⁴³.

A função sistólica global do VE esta, em geral, preservada, tanto nos pacientes com lesão coronária não-obstrutiva quanto naqueles com lesão obstrutiva univascular^{7,8,35}. Nos três grupos, encontramos frações de ejeção médias dentro dos limites normais, sendo que no GIII a função global sistólica esteve mais preservada. Embora alguns autores tenham demonstrado que a função

global do VE é melhor naqueles com lesão não-obstrutiva quando comparados com os portadores de lesões obstrutivas, não observamos esse fato, provavelmente pela inclusão apenas de pacientes com lesão univasular no GII.

As distribuições das artérias lesadas nos dois grupos com doença coronária foram semelhantes àquelas relatadas por outros autores, com as artérias DA e CD predominando, com valores muito próximos, seguindo-se a artéria Cx e, por último, o TCE^{7,8}. Nos pacientes do GI, notamos maior incidência de lesões proximais, achado compatível com Gotsman e col⁹, que afirmam ter a aterosclerose coronária início nos sítios proximais das artérias.

As lesões tiveram comprimento semelhante, predominando as discretas. Davies e col²⁶, em estudo englobando 72 pacientes com lesões uni e multivasculares submetidos à trombólise, encontraram comprimento médio de 15mm, valor classificado como tubular²⁵. Quanto a esse aspecto, os dois grupos parecem estar numa fase menos avançada do processo aterosclerótico, onde o comprimento não foi capaz de discriminá-los. As lesões coronárias não-obstrutivas foram, em mais de 60% dos casos, excêntricas, achados compatíveis com os de outros autores que encontraram frequência próxima a 70%⁷. Podemos observar que, embora não significativa, houve menor incidência de lesões excêntricas no GII, sugerindo, conforme outros autores, que com a evolução da doença, as lesões passam a englobar a circunferência da artéria de forma mais homogênea, produzindo substrato menos suscetível a instabilizações³⁹.

A incidência de ulceração nos dois grupos foi muito baixa (4 e 12%, respectivamente), não sendo o índice de ulceração útil para discriminar os dois grupos. Acreditamos que isso se deveu à inclusão de pacientes estáveis em ambos os grupos, ao intervalo de tempo entre os quadros isquêmicos agudos e os estudos angiográficos, que no início da década de 80 era maior que hoje e, possivelmente, pelo menor poder de resolução de imagem da nossa aparelhagem radiológica. Os comentários feitos pare a ulceração são também aplicáveis à presença de trombo intracoronário.

A existência de ombro proximal, outro marcador de instabilidade de uma lesão, foi semelhante nos dois grupos (19% e 23%, respectivamente), sendo importante destacar que esse parâmetro não sofre modificação importante com o tempo, ao contrário da ulceração e do trombo, também indicadores de instabilidade, que tendem a desaparecer dias após a estabilização do quadro clínico²⁶. A ausência de circulação colateral no grupo I era esperada, visto que só surge em lesões com obstruções superiores a 90%⁴⁴. As calcificações coronárias, aspecto habitualmente indicador de aterosclerose avançada²⁷, não foram observadas em nenhum dos grupos, sugerindo que essas lesões não eram tão antigas.

Como todo estudo retrospectivo, este também apre-

sentou certas limitações. Os dados obtidos através de revisão dos prontuários médicos não apresentam a mesma confiabilidade que aqueles apurados em estudos prospectivos. Para que a casuística fosse expressiva, tivemos que rever os laudos de exames feitos ao longo de 10 anos. Durante esse período, as condutas diagnóstica e terapêutica da doença coronária sofreram importantes modificações, conferindo certa heterogeneidade aos três grupos de pacientes.

Em face dos resultados apresentados e discutidos, concluímos serem os portadores de lesão coronária não-obstrutiva definitivamente distintos dos pacientes com cinecoronariografias completamente normais e semelhantes, em alguns aspectos, aos portadores de lesão obstrutiva univasular. O tratamento ideal para esses doentes permanece indefinido, mas certamente é necessário.

Agradecimentos

Ao Prof. Jamil Rachid, pelas sugestões e análise estatística.

Referências

- Kulick DL - Coronary arteriography in the anginal syndromes. *Cardiol Clin* 1991; 9: 69-78.
- Lambert CR - Pathophysiology of stable angina pectoris. *Cardiol Clin* 1991; 9: 1-10.
- Bestetti RB, Costa NK, Oliveira SM - Características clínicas de pacientes com infarto agudo do miocárdio associado a doença arteriosclerótica não-obstrutiva numa comunidade brasileira. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 57-8.
- Bruschke AVG, Proudfit WL, Sones FM - Clinical course of patients with normal, and slightly or moderately abnormal coronary arteriograms. *Circulation* 1973; 47:936-45.
- Bruschke AVG, Proudfit WL, Sones FM - Progress study of 590 consecutive non-surgical cases of coronary disease followed 5-9 years. I. Arteriographic correlations. *Circulation* 1973; 1147-53.
- Proudfit WI, Bruschke AVG, Sones FM - Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-years follow up of 521 patients. *Circulation* 1980; 62: 712-7.
- Marshall JC, Waxman HL, Sauerwein A, Gilchrist PI, Kurnik PB - Frequency of low-grade residual coronary stenosis after thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 773-8.
- Kereiakes DJ, Topol EJ, Georges BS et al - Myocardial infarction with minimal coronary atherosclerosis in the era of thrombolytic reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 304-12.
- Gotsman M, Rosenheck S, Nassar H et al - Angiographic findings in the coronary arteries after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 715-23.
- Litde 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 artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-66.
- Vieira WR, Cirillo W, Nogueira E, Coelho OR - Infarto agudo do miocárdio com obstrução coronariana mínima ou ausente em pacientes trombolisados. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59(supl II): 105.
- Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE et al - Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriogram: A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83.
- 1988 Joint National Committee: The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Inter Med* 1988;148: 1023-38.
- Roberts WC - Atherosclerotic risk factors - are there ten or is there only one? *Am J Cardiol* 1989; 64: 552-4.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Int Med* 1988;148: 36-69.

16. Marcondes Duarte G - Interpretação do Teste Ergométrico. In: Marcondes Duarte G - Ergometria Bases da Reabilitação Cardiovascular. Rio de Janeiro, Cultura Médica 1986; 84-129.
17. Ambrose JA, Winters SL, Stern A et al - Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 609-16.
18. Steinberg JS, Regan A, Sciacca RR, Bigger JT, Fleiss JL - Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1992; 69: 13-21.
19. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A - Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64:1227-34.
20. Campeau L - Grading angina pectoris. Letter to editor. *Circulation* 1975; 54: 522.
21. Sones FM, Shirey EK, Proudfit WL, Westcott RN - Cine coronary arteriography. *Circulation* 1959; 20: 773-4.
22. Judkins MP - Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 1967; 89: 815-24.
23. Austin WG, Edwards JE, Frye RL et al - A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: Report of the ad hoc committee for grading coronary artery disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51(suppl 4): 30-41.
24. Sandley H, Dodge HT - The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968; 75: 325-34.
25. Ryan TJ, Faxon DP, Gunner RM et al - Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 529-45.
26. Davies SW, Marchant B, Lyons JP et al - Coronary lesion morphology in acute myocardial infarction: demonstration of early remodeling after streptokinase treatment. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1079-86.
27. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ et al - Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990; 82: 1193-202.
28. Wilson RF, Holdia BS, White CW - Quantitative angiographic morphology of coronary stenosis leading to myocardial infarction or unstable angina. *Circulation* 1986; 73: 286-93.
29. Murphy ML, Gallbraith JE, Soyza N - The reliability of coronary angiogram interpretation: an angiographic-pathological correlation with a comparison of radiographic views. *Am Heart J* 1979; 97: 578-84.
30. Cohen M, Rentrop KP - Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986; 74: 169-76.
31. Swinscow TDV - Exact probability test. In: Swinscow TDV - Statistics at Square one. London, British Medical Association 1978; 54-7.
32. Vieira S - Análise de variância. In: Vieira S - Introdução à Bioestatística 2ª ed - Rio de Janeiro, Campus Ltda 1983; 233-45.
33. Siegel S - O caso de k amostras independentes. In: Siegel S - Estatística Não-Paramétrica. Tradução por Alfredo Alves de Farias. Rio de Janeiro, McGraw-Hill do Brasil 1975; 197-219.
34. Harris PJ, Phill D, Harrell et al - Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60:1259-69.
35. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD et al - Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66: 562-8.
36. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ et al - The VA cooperative randomized study of surgery for coronary occlusive disease. *Circulation* 1976; 54(suppl III): 107-17.
37. Haft JL, Haik BJ, Goldstein JE, Brodyn NE - Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. A common mechanism for coronary disease progression. *Chest* 1988; 94: 731-6.
38. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH - Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. *Circulation* 1990; 82(suppl II): 47-59.
39. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH - The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
40. Opher D, Mall G, Zebe H et al - Reduction of coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69:1-7.
41. Warner ME, Disciascio G, Kohli R et al - Frequency and predictions of left ventricular segmental dysfunction in patients with recent rest angina. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1521-4.
42. Marzullo P, Parodi O, Sambuceti G et al - Does the myocardium become "stunned" after episodes of angina at rest, angina on effort, and coronary angioplasty? *Am J Cardiol* 1993; 71: 1045-51.
43. Levin DC, Gardiner Jr GA - Coronary arteriography. In: Braunwald E. ed - Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th ed. Philadelphia WB Saunders 1992; 235-75.
44. Hansen JF - Coronary collateral circulation: significances and influence on survival in patients with coronary occlusion. *Am Heart J* 1989; 117: 290-5.