

Regressão da Aterosclerose Coronária Humana. Mecanismos e Implicações Clínicas

Protásio L. da Luz, Maria Cecília Solimene, Fúlvio Pileggi

São Paulo, SP

Existem evidências concretas de que a doença aterosclerótica humana tende a progredir com o passar do tempo, em considerável proporção de pacientes, se não na maioria deles. Isto tem sido documentado em pacientes acompanhados sob tratamento clínico, nos quais se repetiu a coronariografia para fim diagnósticos, e também em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia^{1,2}. Nestes, sabe-se que, ao redor do 10º ano de evolução pós-operatória, uma percentagem considerável necessita de reintervenção devido à progressão da doença básica, tanto na circulação coronária nativa, quanto nos enxertos de pontes de safena³.

A questão referente à capacidade que se tem, de interferir diretamente sobre este curso aparentemente inexorável da doença, há muito tempo preocupa os investigadores. As tentativas cientificamente mais relevantes neste sentido foram feitas, empregando-se drogas hipolipemiantes em grande número de pacientes com níveis muito aumentados de colesterol plasmático, seguidos por períodos de 5 a 7 anos. Eventos clínicos como infartos fatais e não-fatais, mortalidade cardiovascular e global, morte súbita e revascularização miocárdica foram tomados como índices evolutivos para comparação entre indivíduos tratados e os controles, ambos escolhidos ao acaso. Os estudos de prevenção primária da *Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial*⁴ e o de Helsinque⁵ (tab. I) foram os mais bem conduzidos e tiveram grande impacto na comunidade científica e mesmo entre os leigos. No estudo da *Lipid Research Clinics*, a droga utilizada foi a colestiramina⁴, e no estudo de Helsinque, o gemfibrozil⁵. Ambos forneceram essencialmente os mesmos resultados, ou seja, a redução significativa dos níveis plasmáticos de colesterol total (CT) e LDL-C mediante dieta e medicamento, obtendo-se diminuição importante do risco de eventos coronários. Essa diminuição passou a se manifestar após, aproximadamente, dois anos do início do tratamento e não se acompanhou de redução da mortalidade global.

Embora de inegável importância, esses estudos

Tabela I - Efeitos do tratamento na progressão e regressão da aterosclerose coronária e na ocorrência de eventos coronários					
Estudos de prevenção primária					
Estudo	Nº Pacientes	Tratamento	↓Mortalidade	↓Eventos coronários	cine
LRC-CPPT ⁴	3.086	Cr	NS	S	Não
HELSINQUE ⁵	4.081	G	NS	S	Não
Estudos de prevenção secundária					
Estudo	Nº Pacientes	Tratamento	↓Eventos coronários	Lesões Coronárias (Cine)	
				Não Progressão	Regressão
NHLBI ^{6,7}	143	Cr	NS	Sim	Não
CLAS ^{9,10}	188	Cp+N	NS	Sim	Sim
POSCH ¹¹	838	Derivação ileal parcial	S	Sim	Não
FATS ¹²	146	N+Cp; L+Cp	S	-	Sim
LIFESTYLE ³	48	Dieta+exercício	NS	-	Sim
STARS ¹⁴	90	Cr	S	-	Sim
SCOR ¹⁶	97	N+Cp; L+Cp; N+L	NS	-	Sim
CANADIAN ⁸	331	N+L+Cp; L	NS	Sim	NS

S- estatisticamente significante; NS- não-significante; Cr- colestiramina; G- gemfibrozil; Cp- colestipol; N- niacina; L- lovastatina; cine- cinecoronariografia

sofrem de compreensíveis limitações, incluindo seleção de pacientes (todos com níveis muito elevados de colesterol e exclusão de mulheres), longos períodos de observação e custos elevados. Mais importante ainda, não analisaram os mecanismos potencialmente envolvidos nos achados. Assim, não permitiram afirmar se a melhoria do curso clínico se devia à redução na velocidade de progressão da aterosclerose, sua regressão ou se, alternativamente, era consequência da diminuição de complicações, como por exemplo, a trombose coronária responsável por eventos agudos como infarto ou morte súbita.

Estudos angiográficos

Mais recentemente, vários estudos (tab. I) analisaram especificamente o efeito do tratamento sobre a doença básica documentada por coronariografia. No início a coronariografia foi analisada de modo convencional, subjetivo e, ultimamente, através de processos quantitativos computadorizados. Isso permitiu o uso de número menor de doentes e períodos mais curtos

de observação.

No estudo do NHLBI (*National Heart Lung and Blood Institute*)^{6,7}, os autores avaliaram os efeitos da colestiramina na aterosclerose coronária, em protocolo duplo-cego, envolvendo 143 pacientes, dos quais 80% eram homens, com níveis elevados de LDL-C e doença arterial coronária (DAC), documentada por angiografia. Após 5 anos de tratamento, repetiu-se o cateterismo em 116 indivíduos. As reduções dos níveis plasmáticos de CT e LDL-C e o aumento do HDL-C foram, respectivamente, de 26%, 17% e 8% no grupo tratado (colestiramina e dieta) e 5%, 1% e 2% no grupo controle (placebo e dieta); nesse período, houve diminuição significativa da progressão da doença nos pacientes tratados, sendo os resultados mais evidentes nas lesões $\geq 50\%$ ⁶. Não se conseguiu mostrar regressão significativa da aterosclerose, mas sim estabilização das lesões relacionadas ao aumento da relação HDL-C/CT ou HDL-C/LDL-C⁷. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na ocorrência de morte ou infarto do miocárdio não-fatal, embora o grupo tratado tenha apresentado menor incidência de eventos coronários⁶.

O papel da relação HDL-C/CT na avaliação da progressão da DAC foi enfatizado em outro estudo não-controlado, o de Leiden, que visou avaliar o papel da dieta e das lipoproteínas séricas na evolução da DAC⁸.

No estudo CLAS-I (*Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study*)⁹, os autores selecionaram 188 indivíduos masculinos, hipercolesterolêmicos e submetidos à cirurgia prévia de revascularização miocárdica; esses doentes foram sorteados para um grupo de controle (placebo e dieta) e um grupo intensivamente tratado, através da administração de niacina e colestipol. Após 2 anos, 162 pacientes foram submetidos a novo cateterismo cardíaco. No grupo tratado, em relação ao grupo controle, houve redução dos níveis plasmáticos de CT e LDL-C e aumento de HDL-C, respectivamente, de 26%, 43% e 37%, ao lado da redução dos níveis de TG em 22%. Esse tratamento resultou em redução significativa na progressão das lesões e diminuição no aparecimento de novas lesões; houve também significativa redução no aparecimento de lesões nos enxertos e no número de indivíduos com novas lesões nas anastomoses. Mais ainda, houve regressão nas lesões ateroscleróticas nos indivíduos tratados, quando analisada a circulação coronária de um modo global. Após 4 anos, repetiu-se a angiografia em 103 pacientes e os resultados se mantiveram (CLAS-II)¹⁰. Como no estudo do NHLBI, a incidência de eventos coronários não diferiu significativamente nos dois grupos¹⁰.

O estudo POSCH (*Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias*) foi o primeiro a documentar uma redução significativa de eventos clínicos associada à regressão da aterosclerose, pelo tratamento agressivo dos distúrbios lipídicos¹¹. Nesse estudo foram selecionados 868 indivíduos, sendo 91% homens, com aumentos de

CT ou LDL-C, todos com infarto do miocárdio prévio. Os pacientes foram sorteados para um grupo controle (dieta) e outro tratado com cirurgia de derivação ileal parcial. O seguimento médio foi de 9,7 anos, com repetição do estudo angiográfico em 3, 5, 7 e 10 anos. O resultado geral mostrou, no grupo tratado em relação ao grupo controle, reduções nos níveis plasmáticos de CT e LDL-C, respectivamente, de 23% e 38% e um modesto aumento de HDL-C (4,3%). A angiografia mostrou maior estabilização da DAC, no grupo tratado, mas houve apenas tendência para a regressão. As mortalidades total e cardíaca foram semelhantes nos dois grupos, mas os eventos clínicos fatais e não-fatais foram significativamente reduzidos pelo tratamento. Apesar da agressividade da intervenção, ela foi segura para a maioria dos doentes (houve necessidade da reversão da cirurgia em apenas 23 deles), podendo se constituir em opção terapêutica para os pacientes mais graves.

O estudo FATS (*Familial Atherosclerosis Treatment Study*), envolveu 146 pacientes masculinos, com níveis séricos de apolipoproteína B $\geq 125\text{mg/dl}$, DAC documentada e história familiar de doença vascular¹². Esse foi o primeiro estudo a utilizar o método de angiografia quantitativa na avaliação das lesões coronárias. O estudo foi duplo-cego e foram usados três tipos de tratamento: lovastatina e colestipol (L+C), niacina e colestipol (N+C) e placebo (ou placebo com pequena dose de colestipol caso a LDL-C fosse muito elevada); após 2 ½ anos, o estudo angiográfico foi repetido em 120 indivíduos. Obtiveram-se diminuições significativas dos níveis sanguíneos de LDL-C nos pacientes tratados (46% no grupo L+C e 32% no grupo N+C), e aumento significativo (43%) dos níveis de HDL-C no grupo N+C, enquanto nos controles essas variações foram insignificantes. Essas modificações dos lípidos plasmáticos associaram-se a uma redução significativa (73%) de eventos coronários fatais e não-fatais nos grupos tratados em relação ao grupo controle. Com respeito à extensão da DAC, os grupos tratados apresentaram números significativamente maiores de pacientes com estabilização e regressão das lesões; a regressão associou-se à redução dos níveis da apo B¹². O estudo FATS trouxe verificações interessantes em relação à análise das lesões coronárias: a) como em outros relatos^{6,13,14}, as lesões $\geq 50\%$ foram as que mais regrediram, porém foram as lesões moderadas (<50%) as que mais se associaram a eventos coronários; b) a regressão das lesões foi, em média, de 1% a 2% do diâmetro mínimo; c) nos grupos tratados, apenas 12% dos doentes mostraram regressão significativa ($\geq 10\%$) no grau das lesões, contrastando com 5% dentre os pacientes do grupo controle.

Desse modo, os dados do FATS propiciaram a discussão sobre se essa modesta regressão anatômica justificaria diminuição tão apreciável de eventos ou se o tratamento causaria estabilização da placa, opondo-se à

rotura da mesma. Foi demonstrado através de estudos angiográficos que a progressão da doença coronária, freqüentemente encontrada nos quadros de angina instável e infarto do miocárdio, ocorre principalmente nas lesões excêntricas previamente insignificantes ou discretas (<50%)¹⁵. Observou-se ainda que a rotura mais comumente ocorre em placas excêntricas, com um grande acúmulo de lípides no núcleo e de células espumosas na fina cápsula fibrosa. Experimentalmente, verifica-se que a normalização do perfil lipídico elimina em grande parte as células espumosas e depleta o colesterol do núcleo gorduroso^{15a}. Desse modo é lícito supor que a reversão do processo pode levar à estabilização da placa e diminuir a incidência dos eventos cardíacos.

Uma publicação interessante foi a do SCOR (*Specialized Center of Research*)¹⁶, da Universidade da Califórnia, em São Francisco, pois trata-se do primeiro relato de regressão da aterosclerose nas mulheres, que habitualmente são excluídas dos estudos. Nesse trabalho, selecionaram-se 97 pacientes, homens e mulheres, 92% assintomáticos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e DAC documentada por angiografia. Os pacientes foram sorteados para um grupo controle que recebeu dieta associada a pequena dose de colestipol e, um grupo tratado com lovastatina (L) + colestipol (C), niacina (N) + colestipol, lovastatina + niacina ou uma associação das 3 drogas, (L+C, N+C, L+N, L+N+C). Após 2 anos, 31 homens e 41 mulheres foram submetidos a nova cinecoronariografia. O grupo tratado apresentou reduções nos níveis séricos de LDL-C e TG e aumento de HDL-C, respectivamente, de 38%, 18,9% e 28%; os indivíduos que tomaram doses mais altas de niacina mostraram aumento de 41% no HDL-C plasmático e redução de 31% nos níveis de TG. Nos controles, estas alterações foram pouco importantes. Uma análise global mostrou regressão significativa nas lesões coronárias no grupo tratado (-1,53%) quando comparado ao grupo controle, que apresentou, em média, progressão das lesões (+0,8%); o método utilizado foi o da angiografia quantitativa. A análise separada dos homens e mulheres mostrou que as alterações nas estenoses coronárias no sentido regressão somente atingiram proporções significativas no sexo feminino. Desse modo, demonstrou-se que as medidas preventivas são úteis para ambos os sexos. Corroborando os dados do FATS¹², a média das alterações do diâmetro mínimo das lesões foi de 1 a 2%, reforçando a hipótese de que a estabilização da placa deve ser o fator determinante da redução de eventos cardíacos.

Outro estudo, o *Lifestyle Heart Trial*¹³, sugeriu que mudanças no estilo de vida podem alterar a evolução da DAC, mesmo sem o emprego de tratamento agressivo por medicamentos ou cirurgia. Nesse estudo demonstrou-se regressão das lesões coronárias e melhoria na qualidade de vida em um grupo de pacientes com DAC, após um ano de mudança nos hábitos de vida, ou seja, dieta

vegetariana, eliminação de tabagismo, exercícios moderados e regulares e apoio psicológico no controle do estresse cotidiano. Esse trabalho forneceu dados semelhantes aos de um estudo recente, realizado em Heidelberg, que mostrou efeito benéfico das mudanças no estilo de vida, em especial da prática de exercícios moderados, sobre a evolução da DAC. Os pacientes submetidos a esse programa, após um ano, mostraram melhoria da perfusão miocárdica ao exercício, independente do grau de regressão das lesões coronárias¹⁷.

O estudo STARS (*St. Thomas Atherosclerosis Regression Study*) corrobora os estudos anteriores, mostrando regressão das lesões coronárias e diminuição significativa de eventos cardíacos em homens submetidos à dieta hipocolesterolêmica e tratamento com colestiramina. Como em outros relatos, os pacientes tratados apresentaram reduções significativas nos níveis séricos de LDL-C e na relação LDL-C/HDL-C¹⁴.

O estudo *Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial*¹⁸, recentemente publicado, mostrou os efeitos da lovastatina vs placebo em 331 pacientes, 81% dos quais do sexo masculino, com DAC e níveis plasmáticos de CT entre 220 e 300mg/dl. Após 2 anos, o tratamento pela lovastatina resultou em diminuição significativa dos níveis séricos de CT (21%) e LDL-C (29%) e aumento significativo dos níveis de HDL-C (7,3%). Isto se associou a retardo da progressão das lesões coronárias e inibição do aparecimento de novas lesões.

Portanto, os estudos angiográficos como um todo demonstram que o tratamento hipolipemiante intenso de fato produz regressão de lesões pré-existent, diminuição da progressão das mesmas e/ou redução no aparecimento de novas lesões.

Significado fisiopatológico da regressão

O significado hemodinâmico da regressão de uma lesão aterosclerótica deve ser examinado, tendo em vista as relações entre o percentual da estenose, o fluxo coronário, a resistência oferecida pela estenose e a resistência do leito vascular distal à estenose¹⁹. Como se observa na figura 1, quando a estenose atinge aproximadamente 70% da luz do vaso, a resistência ao nível da mesma aumenta de modo exponencial à medida em que o grau da lesão se acentua; em semelhante proporção há diminuição da resistência no leito vascular distal à estenose. Esta vasodilatação distal do leito coronário tem efeito compensador, de modo que em estenoses de até aproximadamente 70%, o fluxo coronário praticamente não se altera. A partir desse grau, mesmo pequenos aumentos da estenose causam importantes incrementos da resistência ao nível da mesma, acompanhando-se de queda abrupta do fluxo coronário e, assim, comprometendo a perfusão miocárdica. No caso de regressão de placa aterosclerótica ocorre fenômeno

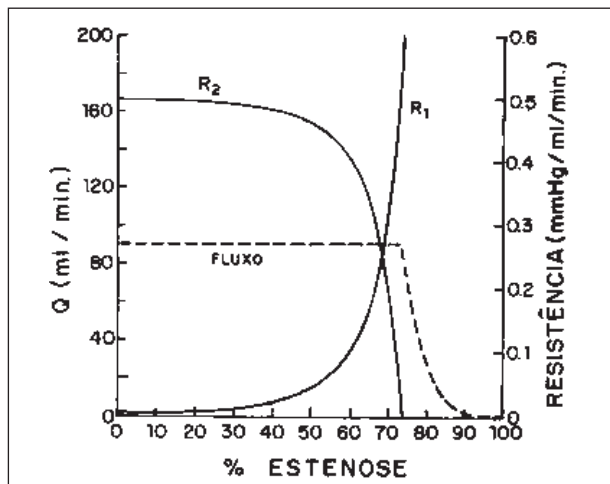


Fig. 1 - Influência do grau de estenose no mecanismo de auto-regulação coronária Q =fluxo; R_1 =resistência coronária epicárdica; R_2 =resistência arteriolar. Notar que o fluxo coronário cai significativamente apenas em estenoses acima de 70%. A este nível pequenas variações no grau da estenose alteram profundamente as resistências coronárias e a perfusão miocárdica. Adaptação de ref. 18, com permissão.

inverso. Ou seja, pequenos aumentos no diâmetro luminal ao nível da estenose, podem implicar em significativas quedas de resistência ao fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, importantes melhorias da perfusão miocárdica. Como o miocárdio é extremamente sensível a pequenas variações no fluxo sanguíneo²⁰ – na faixa de uma estenose crítica – mesmo pequenas reduções no grau de estenose podem ser de valor crítico para manter a função mecânica e a viabilidade miocárdica. Portanto, a regressão da estenose provavelmente tem importância, não apenas na prevenção de eventos agudos, no desencadeamento de crises anginosas por aumento de demanda de oxigênio, mas, também na preservação da função mecânica do miocárdio e da viabilidade miocárdica.

Mecanismos de regressão

Os mecanismos pelos quais se opera o processo de regressão não estão inteiramente elucidados. Porém, a composição da placa aterosclerótica provavelmente tem certa importância. Davies²¹ demonstrou em estudos histoquímicos que existem placas predominantemente fibrosas, formadas por proliferação de células musculares lisas e matrix intersticial que inclui colágeno, glicoproteínas e proteoglicanos, e outras, que além disso, têm considerável infiltração gordurosa, sob a forma de ésteres de colesterol, principalmente. A maioria dos pacientes com doença coronária tem placas mistas, porém, formas predominantemente fibrosas ou gordurosas têm sido indubitavelmente observadas no homem. É provável que a regressão ocorra, sobretudo, em placas predominantemente gordurosas, pela remoção de lípidos da parede arterial em conseqüência da redução dos lípidos plasmáticos. Porém, este não deve ser o único mecanismo, pois, mesmo drogas sem efeito antilipêmico,

como bloqueadores de canais de cálcio^{22,23}, podem reduzir a formação de novas placas ateroscleróticas em pacientes. Por outro lado, as placas predominantemente gordurosas ou moles são, provavelmente, associadas com maior freqüência, a fenômenos de instabilização, como trombose ou hemorragia. Postula-se que a reabsorção de lípidos contribua para a estabilização da placa. Dessa maneira, a redução de eventos clínicos, como infartos e angina instável, poderia ocorrer porque a placa tornou-se mais estável, e não apenas porque houve redução significativa de seu volume.

Outro fator que poderia participar do processo de regressão é a remodelação vascular. Glagov e col^{23a} descreveram o aumento compensador da artéria por um processo de remodelação, com preservação da luz do vaso, apesar do aumento do volume da placa. A regressão aparente de lesão coronária poderia, na realidade, representar um processo de remodelação vascular que aumenta as dimensões do vaso, sem que o tamanho da placa em si tenha se modificado^{23b}.

Regressão e endotélio

Outro aspecto de considerável importância diz respeito ao papel do endotélio na presença de hipercolesterolemia. Em condições normais, os vasos com endotélio intato respondem a estímulos como a acetilcolina, serotonina e plaquetas liberando o fator relaxante derivado do endotélio (FRDE), ou óxido nítrico; este ativando a porção solúvel da enzima guanilato ciclase aumenta a concentração de GMP cíclica e, assim, induz relaxamento do vaso. Este processo representa um mecanismo básico de manutenção de um tônus vasodilatador normal das artérias, e portanto, é também importante na regulação da perfusão tecidual e da pressão arterial²⁴. Em coelhos²⁵ e primatas²⁶, a hipercolesterolemia reduz de modo significativo a dilatação arterial mediada pelo endotélio. No homem, sob a ação de acetilcolina infundida durante cateterismo

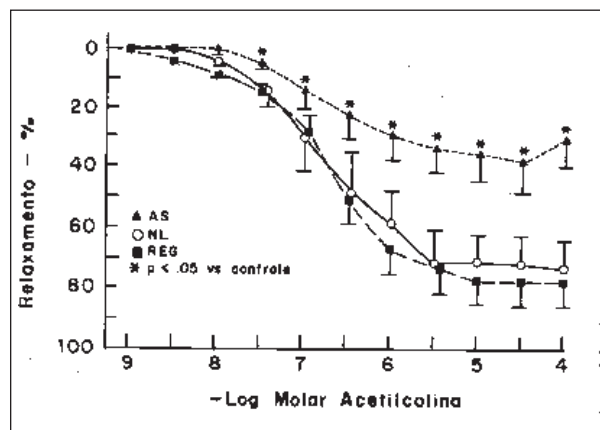


Fig. 2 - Resposta arterial à acetilcolina em artérias ilíacas de macacos normais, ateroscleróticos e após regressão. A resposta à acetilcolina foi reduzida grandemente pela aterosclerose mas restaurada após regressão. Adaptado de ref. 28, com permissão.

cardíaco, artérias coronárias normais apresentam vasodilatação, enquanto artérias com aterosclerose mostram vasoconstrição, tanto no segmento estenótico, quanto em locais adjacentes²⁷. Demonstrou-se experimentalmente que o tratamento de hipercolesterolemia, induzindo a regressão das lesões ateroscleróticas, reverte esta disfunção endotelial²⁸ (fig. 2). Este fenômeno pode ter importantes implicações na melhoria da perfusão tecidual, visto que o endotélio modula o tônus vascular.

A participação do endotélio tem particular importância em lesões excêntricas. Nestas, o processo proliferativo da parede arterial aterosclerótica não compromete de maneira uniforme toda a circunferência do vaso. Ao contrário, um arco de magnitude variável é praticamente poupado de envolvimento aterosclerótico, e portanto, conserva sua motricidade, sendo capaz de induzir variações do calibre do vaso ao nível da lesão, tanto por vasoconstrição como por vasodilatação. Portanto, a este nível, uma modificação dinâmica do grau de estenose pode ocorrer, mediada pelo endotélio ou mesmo independente deste. Isto tem importância prática, visto que em estudos anatomopatológicos²⁹ e angiográficos³⁰ demonstrou-se que as lesões excêntricas representam a maioria das lesões encontradas em processos humanos.

Portanto, a regressão de lesões ateroscleróticas, ainda que de pequena magnitude em termos absolutos, pode exercer profundas alterações fisiológicas em vista das peculiares reduções da resistência coronária ao nível da lesão estenótica, e também, por restaurar a vasodilatação mediada pelo endotélio. Ainda mais, a redução de lípides sanguíneos pode se associar à reabsorção de lípides da placa aterosclerótica; com isto a placa torna-se menos propensa a complicações como rotura e trombose, o que contribuiria para a diminuição dos eventos clínicos.

Opções de tratamento para induzir regressão

Até o momento, tentativas de regressão de aterosclerose humana foram feitas principalmente através do tratamento de hipercolesterolemia. No entanto, outras drogas, como bloqueadores de canais de cálcio, também se mostraram eficientes em reduzir a progressão de estenoses ou evitar o aparecimento de novas lesões ateroscleróticas^{22,23}. É possível que agentes antitrombóticos, como a aspirina, também exerçam efeitos benéficos sobre o processo aterosclerótico, além de seus notórios efeitos sobre o processo de coagulação e desencadeamento de fenômenos agudos, como infarto e angina instável³¹. Alterações no estilo de vida, eliminando fatores de risco como fumo, sedentarismo e alimentação inadequada, também podem melhorar evolução clínica de pacientes com aterosclerose coronária^{13,17}. Substâncias antioxidantes, dentre as quais destaca-se a vitamina E, são potencialmente úteis e, também deverão ser testadas com tal propósito, visto que estudos epidemiológicos têm sugerido seu efeito benéfico^{32,33}.

Em conclusão, as evidências de regressão de aterosclerose coronária sob tratamento farmacológico colocam o tratamento clínico como importante opção terapêutica para o controle da insuficiência coronária, ao lado de tratamentos invasivos como cirurgia e angioplastia. Mais ainda, mesmo em pacientes submetidos a tais intervenções, o controle da doença básica aterosclerótica é imperativo. Acima de tudo, o conceito de que a progressão do processo aterosclerótico não é inexorável representa uma modificação fundamental em relação a idéias até recentemente aceitas como verdadeiras. Portanto, decisões médicas daqui para frente devem incorporar a esta nova concepção.

Referências

1. Hueb WA, Bellotti G, Ramires JAF et al - Two-to eight-year survival rates in patients who refused coronary artery grafting bypass. *Am J Cardiol* 1989; 63: 155-9.
2. Hueb WA, Arie S, Oliveira SA et al - Randomized trial of surgery angioplasty or medical therapy for single vessel proximal left anterior descending artery stenosis. Results of long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 (suppl A):268.
3. Campeau L, Enjalbert M, Espérance J et al - The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aorto-coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984; 311: 1329-32.
4. Lipid Research Clinics Program - The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results.II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-74.
5. Frick MH, Elo O, Haapa K - Helsinki Heart Study - Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
6. Brensike JF, Levy RI, Kelsey FS et al - Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313-24.
7. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE et al - The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 325-37.
8. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al - Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis: The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 805-11.
9. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL et al - Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-40.
10. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda MS et al - Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA* 1990; 264: 3013-7.
11. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al - Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report on the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323: 946-55.
12. Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al - Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
13. Ornish D, Brown S, Scherwitz LW et al - Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Life Style Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129-33.
14. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH et al - Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-9.
15. 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.
- 15a. Brown BG, Zahro X-Q, Sacco DE - Lipid lowering plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
16. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA - Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
17. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G et al - Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 34-42.
18. Waters D, Higginson L, Gladstone P et al - Effects of monotherapy with HMG-CoA - reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
19. Epstein SE, Cannon RO III, Talbot TL - Hemodynamic principles in the control of coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1985; 56: 4E-10E.
20. Mosher P, Ross J, McFate PA, Shaw RF - Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964; 14: 250-9.
21. Davies MJ - A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82(suppl II): 38-46.
22. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W et al - Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Clin Cardiol* 1990; 335: 1109-13.
23. Waters D, Lespérance J, Francetich M et al - A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-52.
- 23a. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ - Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
- 23b. Gibbons GH, Dzau VJ - Mechanisms of disease: The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-8.
24. Moncada S, Higgs A - Mechanisms of disease: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
25. Henry PO, Yokoyama M - Supersensitivity of atherosclerosis rabbit aorta to ergonovine mediated by a serotonergic mechanism. *J Clin Invest* 1980; 66: 306-13.
26. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD et al - Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58: 783-9.
27. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al - Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
28. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC - Restoration of endothelium dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1808-11.
29. Freudenberg H, Lichtlen P - The normal wall segment in coronary stenosis: a post-mortem study. *Z Kardiol* 1981; 70: 863-9.
30. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR et al - Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1233-8.
31. Cairns JA, Gent M, Singer J et al - Aspirin, sulfapyrazone or both in unstable angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-75.
32. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al - Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
33. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A et al - Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.