

**JOSÉ ANTONIO DA SILVA**

**ANGINA INSTÁVEL: RELAÇÃO ENTRE UMA CLASSIFICAÇÃO  
CLÍNICA E OS ACHADOS DA CINEANGIOCORONARIOGRAFIA.**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
à obtenção do grau de Mestre.

Curso de Pós-graduação – Mestrado em  
Cardiologia do Setor de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Franco de Oliveira

**Curitiba**

**1996**

Não há nada que seja bom ou mal, o pensamento é que faz uma coisa ou outra.

William Shakespeare.

Dedico esta dissertação à minha esposa Marilia, razão maior de minha vida, pela compreensão e estímulo, nos momentos mais difíceis e aos meus adorados filhos Guilherme e Gustavo que em tenra idade souberam compreender a minha ausência.

## **Homenagens**

Aos meus pais José Batista e Maria Lucy, por tudo que fizeram durante suas vidas, para me proporcionar a oportunidade de atingir este objetivo.

Aos meus irmãos Zênito, Zelna, Graça, Lucila, Vânia e filhos, que de muito longe torceram por este momento.

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Paulo Franco de Oliveira, pela orientação objetiva e pelo contínuo incentivo e apoio na realização deste trabalho, assim como por análise criteriosa dos estudos cineangiocoronariográficos.

Ao Prof. Dr. Gastão Pereira da Cunha, mestre de todos nós, por seu exemplo e influência em minha opção pela Cardiologia.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha, pela compreensão, amizade e auxílio incansável, quase que diário, especialmente na fase final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman, pelo estímulo, entusiasmo e disposição na discussão deste trabalho.

Prof. Dr. Alberto Accyoly Veiga, pelo apoio e acolhida no Hospital Cajuru – PUC.

Ao Dr. Alexandre Manoel Varela, por seu valioso trabalho na realização e análise detalhada e exaustiva de todos os estudos Cineangiocoronariográficos.

Aos Drs. Lazaro Claudovino Garcia e Álvaro Vieira Moura, pela realização dos estudos cineangiocoronariográficos, no Serviço de Hemodinâmica do Hospital Cajuru – PUC.

Ao Dr. Cícero Brommelstroet Ramos, por sua demonstração de amizade e sua incansável dedicação em cada passo deste trabalho.

A Srta Salete do Carmo Pelanda, pelo auxílio na análise estatística dos dados deste trabalho.

A Srta Sandra Pinheiro Fontoura, secretária da Unidade Coronariana do Hospital Cajuru - PUC, por seu trabalho na organização dos prontuários e filmes estudados.

Ao Sr. Carlos Cezar Bahl, pelo auxílio na área de informática e digitação.

A Sra. Eliana Cardoso da Rocha, pela realização das fotografias desta dissertação.

Ao Corpo Médico, administrativo, à Enfermagem e a todos os funcionários do Hospital Cajuru – PUC.

Aos Colegas do CRE Marechal, pelo apoio e incentivo recebidos para a realização desta dissertação.

Finalmente um agradecimento especial a todos que trabalham na Unidade Coronariana do Hospital Cajuru – PUC, sem distinção de função, e que em verdade proporcionaram a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

|  |     |
|--|-----|
| <b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b> .....  | ix  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....   | x   |
| <b>LISTA DE TABELAS</b> .....  | xii |
| <b>LISTA DE QUADRO</b> .....   | xiv |
| <b>RESUMO</b> .....  | xv  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | xvi |
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....   | 1   |
| 1.1 OBJETIVO.....  | 3   |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....  | 4   |
| 2.1 A PLACA ATEROSCLERÓTICA .....  | 6   |
| 2.1.1 A Estria Gordurosa .....   | 7   |
| 2.1.2 A Placa Fibrosa.....   | 8   |
| 2.1.3 A Placa Avançada (Complicada).....   | 9   |
| 2.2 FISIOPATOLOGIA DA ANGINA INSTÁVEL.....   | 10  |
| 2.2.1 Ruptura da Placa Aterosclerótica.....  | 10  |
| 2.2.2 Vulnerabilidade da Placa .....   | 10  |
| 2.2.3 Bases Moleculares da Angina Instável .....   | 12  |
| 2.2.4 Outros Fatores Importantes na Fisiopatologia da Angina Instável.....                     | 18  |
| 2.2.4.1 Patogênese da Formação do Trombo.....  | 19  |
| 2.2.4.1.1 Fatores Locais para Trombose.....  | 19  |
| 2.2.4.1.2 Fatores Sistêmicos para Trombose .....   | 21  |
| 2.2.4.2 Patogênese da Vasodilatação .....  | 23  |
| 2.3 ESTUDO CLÍNICOS QUE ASSOCIAM RUPTURA DA PLACA<br>ATEROSCLERÓTICA E FORMAÇÃO DO TROMBO..... | 25  |
| <b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....   | 42  |
| 3.1 PACIENTES.....   | 43  |
| 3.1.1 Manifestações Clínicas.....  | 43  |
| 3.1.2 Eletrocardiograma.....   | 43  |
| 3.1.3 Dosagens de Enzimas.....   | 44  |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.2 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA .....  | 45        |
| 3.2.1 Quanto à Severidade das Manifestações Clínicas .....   | 45        |
| 3.2.2 Quanto às Circunstâncias Clínica .....   | 46        |
| 3.2.3 Quanto às Alterações Eletrocardiográficas .....  | 47        |
| 3.2.4 Quanto à Intensidade do Tratamento .....   | 47        |
| 3.3 CINEANGIOCORONARIOGRAFIA .....   | 48        |
| 3.3.1 Localização da Lesão Culpada .....   | 49        |
| 3.3.2 Perfusão da Lesão Culpada .....  | 52        |
| 3.3.3 Análise da Circulação Colateral para a Artéria que contém a<br>Lesão Culpada .....   | 52        |
| 3.3.4 Análise da Presença de Trombo .....  | 53        |
| 3.3.5 Aspectos Morfológicos da Placa Aterosclerótica .....   | 53        |
| 3.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA .....  | 55        |
| <b>4. RESULTADOS .....</b>   | <b>57</b> |
| 4.1 CARATERÍSTICA CLÍNICA .....  | 58        |
| 4.2 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA .....  | 59        |
| 4.3 AVALIAÇÃO DO ELETROCARDIOGRAMA .....   | 60        |
| 4.4 CARACTERÍSTICAS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICAS .....   | 62        |
| 4.4.1 Avaliação Quantitativa das Lesões Coronarianas .....   | 62        |
| 4.4.2 Avaliação Qualitativa das Lesões Coronarianas .....  | 63        |
| 4.4.2.1 Localização da Lesão Culpada .....   | 63        |
| 4.4.2.2 Severidade da Lesão Culpada .....  | 64        |
| 4.4.2.3 Estudo da Perfusão- Critérios do TIMI .....  | 64        |
| 4.4.2.4 Análise da Circulação Colateral .....  | 64        |
| 4.4.2.5 Trombo Intra Coronariano .....   | 65        |
| 4.4.2.6 Aspectos Morfológicos da Placa Aterosclerótica .....   | 66        |
| 4.5 ANÁLISES DA RELAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD E OS<br>ACHADOS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS DAS LESÕES CORONARIANAS<br>..... | 71        |
| <b>5. DISCUSSÃO .....</b>  | <b>80</b> |
| 5.1 A METODOLOGIA EMPREGADA .....  | 81        |
| 5.1.1 A População Estudada .....   | 81        |
| 5.1.2 Manifestações Clínicas .....   | 81        |
| 5.1.3 Laboratório: Eletrocardiograma e Enzimas .....   | 83        |
| 5.1.4 Classificação Clínica da Angina Instável.....  | 84        |
| 5.1.5 Cineangiogramas .....  | 85        |

|  |            |
|--|------------|
| 5.2 RESULTADOS OBTIDOS .....                 | 87         |
| 5.2.1 Característica Clínicas .....          | 87         |
| 5.2.1.1 Idade e Sexo .....                   | 87         |
| 5.2.1.2 História Pgressa .....               | 88         |
| 5.2.1.3 Eletrocardiograma .....              | 90         |
| 5.2.1.4 Classificação Clínica .....          | 90         |
| 5.2.2 Cineangiocoronariografia .....         | 92         |
| 5.2.2.1 Perfusão .....                       | 96         |
| 5.2.2.2 Trombose Intra Coronariana .....     | 97         |
| 5.2.2.3 Aspectos Morfológicos da Placa ..... | 100        |
| <b>6. CONCLUSÃO .....</b>                    | <b>102</b> |
| <b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>    | <b>104</b> |

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1. Esquema de segmento e ramos das artérias coronárias (DODGE et al.,1988)  
Vide lista de abreviaturas .....51
2. Artéria Coronária Esquerda em OAD à 30°. Lesão crítica > 90%, concêntrica  
(classificação de AMBROSE) no Ramo Circunflexo.....67
3. Artéria Coronária Esquerda em OAE À 45°. Lesão crítica > 90%, concêntrica  
(classificação de AMBROSE) COM Trombo visível grau 4.....67
4. Artéria Coronária Esquerda em OAD à 30°. Lesão crítica de 70%, excêntrica  
Tipo I (classificação de AMBROSE) na DA. ....68
5. Artéria Coronária Esquerda em OAE à 45° com inclinação crânio-caudal 30°.  
Lesão crítica > 90%, excêntrica Tipo II (classificação de AMBROSE) na DA.....68
6. Artéria Coronária Direita em OAD à 30°. Lesão crítica de 90%, excêntrica Tipo II  
(classificação de AMBROSE) COM Trombo visível grau 4.....69
7. Artéria Coronária Direita em OAD à 30°. Lesão crítica >90%, com irregularidades  
múltiplas (classificação de AMBROSE) .....69
8. Ponte de Safena Aorta-Ramo Marginal da Circunflexa em OAE à 45°. Lesão  
Crítica > 90%, com irregularidades múltiplas (classificação de AMBROSE).....70

## LISTA DE ABREVIATURAS

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| >     | Maior                        |
| <     | Menor                        |
| ADP   | Difosfato de adenosina       |
| ATP   | Trifosfato de adenosina      |
| CX    | Artéria circunflexa          |
| C1    | Primeiro segmento da Cx      |
| C2    | Segundo segmento da Cx       |
| C3    | Terceiro segmento da Cx      |
| C4    | Quarto segmento da Cx        |
| CD    | Artéria coronária direita    |
| CD1   | Primeiro segmento da CD      |
| CD2   | Segundo segmento da CD       |
| CD3   | Terceiro segmento da CD      |
| CD4   | Quarto segmento da CD        |
| CK    | Creatinoquinase              |
| CK-MB | Isoenzima da creatinoquinase |
| DA    | Artéria descendente anterior |
| DA1   | Primeiro segmento da DA      |
| DA2   | Segundo segmento da DA       |
| DA3   | Terceiro segmento da DA      |
| DA4   | Quarto segmento da DA        |
| Dg1   | Primeiro ramo diagonal       |
| Dg2   | Segundo ramo diagonal        |
| Dg3   | Terceiro ramo diagonal       |

|                |   |
|----------------|---|
| DP             | Artéria descendente posterior                   |
| ECG            | Eletrocardiograma                               |
| FCDP           | Fatores de crescimento derivados de plaquetas   |
| LDL            | Lipoproteína de baixa densidade                 |
| LDH            | Desidrogenase láctica                           |
| MD1            | Primeiro ramo marginal direito                  |
| MD2            | Segundo ramo marginal direito                   |
| MD3            | Terceiro ramo marginal direito                  |
| ME1            | Primeiro ramo marginal esquerdo                 |
| ME2            | Segundo ramo marginal esquerdo                  |
| ME3            | Terceiro ramo marginal esquerdo                 |
| MO             | Ramo marginal obtuso                            |
| OAD            | Oblíqua anterior direita                        |
| OAE            | Oblíqua anterior esquerda                       |
| S1             | Primeira ramo septal                            |
| S2             | Segundo ramo septal                             |
| S3             | Terceiro ramo septal                            |
| ST             | Segmento ST                                     |
| T              | Onda T  |
| TCE            | Tronco da artéria coronária esquerda            |
| TIMI           | The thrombolysis in myocardial infarction trial |
| TIMI III A     | The thrombolysis in myocardial ischemia trial   |
| VI             | Ramo ventricular inferior                       |
| VP             | Ramo ventricular posterior                      |
| X <sup>2</sup> | Qui-Quadrado                                    |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| 1. Localização eletrocardiográfica da onda T negativa em 64 paciente com angina instável .....   | 61 |
| 2. Localização eletrocardiográfica das alterações do segmento ST – Infradesnível em 12, e supradesnível em 10 pacientes com angina instável..... | 61 |
| 3. Localização eletrocardiográfica do infarto do miocárdio em 24 pacientes .....   | 62 |
| 4. Distribuição do grau de lesões das artéria coronárias em paciente com angina instável.....  | 62 |
| 5. Localização da lesão culpada em 100 paciente com angina instável segundo os critérios de DODGE .....  | 63 |
| 6. Teste Qui-Quadrado para avaliação da independência entre severidade da angina (classes I, II e III) e TIMI (graus 1+2 e 3).....               | 72 |
| 7. Teste Qui-Quadrado para avaliação da independência entre a severidade da angina (classes II e III) e TIMI (graus 1.2 e 3).....                | 72 |
| 8. Teste Qui-Quadrado para avaliação da independência entre a severidade da angina (classes II e III) e Trombo .....                             | 73 |
| 9. Teste Qui-Quadrado para avaliação da independência entre presença de alterações de ST-T no ECG e TIMI (graus 1+2 e 3).....                    | 73 |
| 10. Teste Qui-Quadrado para avaliação da independência entre presença de alterações de ST-T no ECG e Trombo.....                                 | 74 |
| 11. Teste Qui-Quadrado para avaliação da independência entre presença de alterações de ST-T no ECG e aspectos da superfície da placa.....        | 74 |
| 12. Teste Qui-Quadrado para avaliação da independência entre intensidade do tratamento evolutivo e presença de lesões simples e complexas.....   | 75 |
| 13. Probabilidade Exata de Fisher para avaliação da independência entre as circunstâncias clínicas da angina (classes B e C) e Trombo.....       | 75 |

|   |    |
|---|----|
| 14. Distribuição dos achados cineangiocoronariográficos das lesões coronarianas quanto à severidade segundo a classificação de BRAUNWALD.....   | 76 |
| 15. Distribuição dos achados cineangiocoronariográficos das lesões coronarianas quanto às circunstâncias clínicas, segundo a classificação de BRAUNWALD .....   | 76 |
| 16. Resultados não significativos do teste Qui- Quadrado ( $\chi^2$ ) e da Probabilidade Exata de Fisher (P.E.F) entre as diversas variáveis da classificação de BRAUNWALD e dos achados da cineangiocoronariografia..... | 77 |
| 17. Distribuição dos achados cineangiocoronariográficos das lesões coronarianas em relação à severidade, segundo as classificações de AMBROSE e BRAUNWALD .....   | 79 |
| 18. Distribuição dos achados cineangiocoronariográficos das lesões coronarianas em relação às circunstância clínicas, segundo as classificações de AMBROSE e BRAUNWALD .....  | 79 |

## LISTA DE QUADRO

1. Independências não avaliadas entre as diversas variáveis da classificação de BRAUNWALD e dos achados da cineangiocoronariografia .....78

## RESUMO

Com o objetivo de relacionar a classificação clínica da angina instável, proposta por Braunwald (1989), com os achados da cineangiocoronariografia, foram estudados 100 pacientes. A investigação foi desenvolvida na Unidade Coronariana do Hospital Cajuru, PUC – Paraná entre novembro/1994 e junho/1996. Todos os pacientes foram classificados de acordo com: 1. Gravidade (classe I – angina progressiva e de início recente, 15 pacientes; classe II – angina de repouso, subaguda, 26 pacientes; classe III – angina de repouso, aguda, 59 pacientes). 2. Circunstância clínica (classe A – angina secundária, 2 pacientes; classe B – angina primária, 89 pacientes; classe C – angina pós infarto do miocárdio, 9 pacientes). 3. Tratamento: 3.a. tratamento inicial (mínimo ou sem tratamento, 68 pacientes; convencional, 30 pacientes; máximo, 2 pacientes). 3.b. tratamento evolutivo (mínimo, 36 pacientes; convencional, 55 pacientes; máximo, 9 pacientes). 4. Alterações de ST-T no eletrocardiograma (presença, 73 pacientes; ausência, 27 pacientes). Os achados cineangiocoronariográficos mostraram que as lesões culpadas estavam, localizadas mais frequentemente (61%), no território da artéria descendente anterior e seus ramos. Todas as lesões culpadas eram críticas > 70%, sem haver oclusão total. Fluxo TIMI < 3 ocorreu em 36 pacientes: classe I, 5 de 15 pacientes (33,3%); classe II 4 em 26 (15,4%) e classe III, 27 de 59 (45,8%). Trombo intra coronariano foi observado em 21 pacientes: classe I, 2 em 15 pacientes (13,3%); classe II, 2 de 26 (7,7%) e 17 de 59 (28,8%) da classe III. Trombo foi observado em 16 de 89 pacientes (18%) da classe B e em 5 de 9 (55,5%) classe C. Em relação ao tratamento evolutivo, 12 de 36 (33,3%) com intensidade 1, 18 de 55 (32,7%) com intensidade 2, e 7 de 9 (77,7%) com intensidade 3 tinham lesões complexas. Lesões concêntricas foram observadas em 57 pacientes do total. Excêntricas em 43 e muito excêntricas em 10. Lesões lisas estavam presentes em 53 pacientes e irregulares em 45. Fissuras da placa foi observada em 1 paciente, ulceração em 5, dissecção da placa em 2 e calcificação em 16. A distribuição das freqüências dos diversos tipos de lesão, segundo Ambrose foi: lesão concêntrica, 45%, excêntricas tipo I, 18%; excêntricas tipo II, 16% e irregularidades múltiplas em 21%. A análise estatística da relação entre a classificação de Braunwald e achados angiográficos mostrou dependência entre as seguintes variáveis: 1. Severidade da angina (classe I, II e III) e TIMI <3,  $p=0,0262$ ; 2. Severidade da angina (classe II e III) e TIMI <3,  $p=0,007$ ; 3. Severidade da angina (classe II e III) e trombo,  $p=0,0313$ ; 4. Intensidade de tratamento evolutivo e presença de lesões complexas (excêntricas tipo II e irregularidades múltiplas),  $p=0,0293$ ; 5. Circunstância clínica da angina (classes B e C) e trombo,  $p=0,0202$ . A conclusão foi que a classificação de Braunwald da angina instável fornece subsídios úteis ao manejo deste paciente, revelando relação entre os dados clínicos e os achados da cineangiocoronariografia

## ABSTRACT

The aim of this study is to establish a relation between the clinical classification of unstable angina proposed by Braunwald (1989) and cinecoronariography findings. One hundred patients were enrolled in this study. The Investigation was developed at the Coronary Unit of the Hospital Cajuru PUC – Paraná Between November 1994 and June 1996. All the patients were classified according to the following aspects: 1. Severity (Class I – New onset severe or accelerated angina, 15 patients; Class II – Angina at rest, subacute, 26 patients; Class III – Angina at rest, acute, 59 patients) 2. Clinical circumstances in which unstable angina occurs (Class A- Secondary unstable angina, 2 patients; Class B – Primary unstable angina, 89 patients; Class C postinfarction unstable angina, 9 patients) 3. Intensity of Treatment 3.a Initial Treatment(absence of or with minimal treatment, 68 patients; Conventional treatment, 30 patients; maximum treatment, 2 patients).3.b. Sequential treatment (minimal treatment, 36 patients; conventional treatment, 55 patients; Maximum treatment, 9 patients). 4 Electrocardiographic changes (presence of ST – T abnormalities, 73 patients; absence of ST –T abnormalities, 27 patients). The cinecoronariography findings showed that the culprit lesions were most frequently (61 %) located at the Anterior Descendent Artery and its branches. All culprit lesions were critical ( $\geq 70\%$ ) there were no total occlusions. TIMI – Flow  $< 3$  occurred in 36 patients: Class I, 5 of 15 patients (33,3%); Class II, 4 of 26 (15,4%) and Class III, 27 of 59 (45,8%) Intracoronary thrombus was observed in 21 patients: Class I, 2 of 15 patients (13,3%); Class II, 2 of 26 (7,7%) and 17 of 59 (28,8%) of Class III. Thrombus was observed in 16 of 89 patients (18%) of class B and in 5 of 9 (55,5%) of class C. In relation to the sequential treatment 12 of 36 (33,3%); patients with intensity 1, 18 of 55 (32,7%) with intensity 2, and 7 of 9 (77,7%) with intensity 3 had complex lesions. Concentric stenosis were observed in 57 of the totality of patients eccentric stenosis in 43, and very eccentric in 10. Smooth lesions were present in 53 patients and irregular lesions 45. Plaque fissuring was observed in 1 patient, ulcerated plaque in 5, plaque dissection in 2 and calcification in 16. The distribution of the frequency of the different types of lesion, according to Ambrose's classification, was: concentric stenosis, 45%; Type I eccentric lesions, 18 %; Type II eccentric lesion, 16% and multiple irregularities in 21%. The statistical analysis of the relation between the Braunwald classification and the angiographic findings showed the dependence of the following variables: 1. Severity of the angina (Classes I, II and III and TIMI  $< 3$ ,  $p = 0,0262$ ). 2. Severity of the angina (Classes II and III and TIMI  $< 3$ ,  $p = 0,007$ ) 3. Severity of the angina (Classes II and III and thrombus,  $p = 0,0313$ ), 4. Intensity of the sequential treatment and the presence of complex lesions ( Type II eccentric lesions and multiple irregularities,  $p = 0,293$ ), 5. Clinical circumstances of the angina (Classes B and C and thrombus,  $p = 0,0202$ ). The Conclusion was that the Braunwald classification of unstable angina provides useful information to the management of these patients, showing a relation between the clinical data and the cinecoronariography findings.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico de angina instável é aplicado a várias condições diferentes, que produzem isquemia do miocárdio, mas que manifestam um amplo espectro de gravidade, apresentação clínica, achados da cineangiocoronariografia e prognóstico. A severidade varia desde a intensificação dos sintomas de uma angina estável ou o surgimento recente de uma angina de peito severa e freqüente, até a repetidos episódios de angina de repouso (THÉROUX, 1987). Os achados angiográficos na angina instável também variam bastante desde a ausência de obstrução arterial coronária (DIVER et al., 1994), até a presença de uma estenose grave, algumas vezes contendo um trombo não oclusivo (GOTOH et al. ,1988; SHERMAN et al., 1986).

Para auxiliar a abordagem clínica e terapêutica desta síndrome, uma classificação clínica foi desenvolvida por Eugene Braunwald em 1989, que considera a severidade da angina instável, especialmente a ocorrência de dor em repouso e o momento de seu início, as circunstâncias clínicas nas quais a angina ocorre, a intensidade do tratamento necessário para controlar os episódios de angina de peito e a presença ou não de alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia (BRAUNWALD, 1989). Esta classificação está sendo utilizada de maneira crescente em estudos clínicos. (AHMED et al. ,1993).

A angina instável está freqüentemente associada com a presença de uma artéria coronária que apresenta uma lesão crítica, mas não oclusiva, relacionada com a região isquêmica do miocárdio (AMBROSE et al.1988). Em estudos histopatológicos de pacientes que faleceram em conseqüência desta síndrome são fre-

qüentes os achados de uma placa com hemorragia, fissura e trombose, assim como a presença de embolias distais (FALK, 1983; DAVIES & THOMAS, 1985; FALK, 1985; FALK, 1989). Na angiografia, a lesão culpada freqüentemente tem uma aparência complexa (CAPONE et al., 1985; AMBROSE et al., 1985; COOLS et al., 1992) e a artéria coronária neste local demonstra alto potencial de vasoconstrição (FUSTER et al., 1992; BOGATY et al., 1994). A presença de trombo é freqüente nas pesquisas clínicas que realizaram estudos com cineangiocoronariografia (VETROVEC et al., 1981; GOTOH et al., 1988; FREEMAN et al., 1989), principalmente dentro das primeiras 24 horas do início da dor torácica (CAPONE et al., 1985). A angioscopia coronária por fibra ótica, também tem demonstrado alta incidência de trombose coronariana nos pacientes com angina instável (SHERMAN et al., 1986). A presença de ativação de plaquetas e da formação de trombina sugerem que o trombo tenha um importante papel na fisiopatologia desta síndrome clínica. (FUSTER et al., 1992; TIMI III A, 1993).

Esta grande variedade de apresentações clínicas e achados angiográficos podem ter implicações de ordem terapêutica e prognóstica na condução dos pacientes com angina instável.

## **1.1 OBJETIVO**

O presente estudo tem como objetivo fazer uma relação entre uma classificação clínica (BRAUNWALD, 1989), e os achados cineangiocoronariográficos da lesão considerada culpada pelo quadro de angina instável.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

CATHCART et al. (1985), formularam uma explicação de como o endotélio poderia ser lesado na hipercolesterolemia. Eles observaram que as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), expostas aos macrófagos, eram oxidadas e se tornavam tóxicas aos fibroblastos em culturas. Se LDL oxidada pelos macrófagos nas lesões in vivo fosse tóxica também para o endotélio, isto poderia ser uma causa importante de lesão endotelial, que ajudaria a explicar as alterações que ocorrem durante a progressão das estrias gordurosas para lesões mais avançadas. Efeitos adicionais da hipercolesterolemia podem envolver alterações no músculo liso (acúmulo de lipídeos ou formação de células espumosas), plaquetas (aumento da agregação), e monócitos / macrófagos (formação de células espumosas). A necessidade de compreender a relação entre estes quatro tipos de células, levou à formulação da “hipótese da resposta à injúria endotelial” da aterogênese por ROSS em 1973, e que foi reformulada em 1986 pelo mesmo autor, devido aos novos conhecimentos que surgiram, principalmente dados demonstrando uma interessante e onipresente distribuição das células que são capazes de secretar fatores de crescimento, incluindo moléculas semelhantes ao fator de crescimento derivado das plaquetas (FCDP), e alterações no endotélio que podem iniciar este evento.

Portanto, a “hipótese da resposta à injúria endotelial”, representa a idéia atualmente aceita para explicar o início da aterosclerose. A lesão proliferativa avançada da íntima que acontece na aterosclerose pode ocorrer por, pelo menos, duas vias. Uma via tem sido observada na hipercolesterolemia experimental. A lesão endotelial pode induzir a secreção de fatores de crescimento. Monócitos se aderem

ao endotélio vascular e migram para a região sub-endotelial levando à formação da estria gordurosa e liberação de fatores de crescimento, tais como os fatores de crescimento derivado de plaquetas. As estrias gordurosas podem converter-se diretamente em placas fibrosas através da liberação de fatores de crescimento derivados de macrófagos e de células endoteliais. Macrófagos podem também estimular ou lesar o endotélio. Em alguns casos, os macrófagos perdem sua cobertura endotelial ocorrendo então adesão de plaquetas, provendo as três fontes possíveis de fatores de crescimento: plaquetas, macrófagos, e endotélio. Algumas células musculares lisas nas lesões proliferativas podem, por si mesmas, produzir e secretar fatores de crescimento tais como FCDP. A outra via para o desenvolvimento de lesões avançadas na aterosclerose ocorreria quando o endotélio, mesmo lesado, permanecesse intacto. A multiplicação aumentada das células endoteliais resultaria na formação de fatores de crescimento pelas células endoteliais que estimularia a migração de células musculares lisas da camada média para a camada íntima, acompanhada por produção endógena de FCDP pelo músculo liso, bem como secreção de fatores de crescimento pelas células endoteliais “lesadas”. Estas interações poderiam então levar à formação da placa fibrosa com progressão posterior da lesão (ROSS, 1986).

## **2.1. A PLACA ATEROSCLERÓTICA**

As lesões da aterosclerose que ocorrem principalmente na camada íntima da parede arterial, incluem a estria gordurosa, a placa fibrosa e as lesões denominadas de complicadas (ROSS, 1994). Além disso, alterações secundárias têm sido

notadas na camada média das artérias subjacentes às lesões, principalmente associadas às lesões mais avançadas (ROSS, 1994).

### **2.1.1 A ESTRIA GORDUROSA**

O processo de aterosclerose inicia-se na infância com o desenvolvimento de lesões planas, ricas em lipídeos, denominadas de estrias gordurosas. Estudos utilizando anticorpos monoclonais específicos para macrófagos e para células musculares lisas têm demonstrado que as estrias gordurosas iniciais parecem consistir de macrófagos e variável número de linfócitos T. Quando as lesões se expandem, elas parecem conter, além destas, células musculares lisas que migraram para a camada íntima. Como consequência, estas lesões tornam-se um misto de macrófagos, linfócitos T, e células musculares lisas, havendo acúmulo de lipídeos (colesterol e oleato de colesterol) no citoplasma dos macrófagos e das células musculares lisas (ROSS, 1994).

Estrias gordurosas podem ser encontradas na aorta logo após o nascimento e nas artérias coronárias por volta de 15 anos de idade, continuando a aumentar em quantidade nestes vasos através da terceira década de vida. Estas lesões são amareladas e têm aparência séssil, causando pouca ou nenhuma obstrução da artéria afetada e nenhuma manifestação clínica (ROSS, 1994).

### 2.1.2 A PLACA FIBROSA

Lesões mais avançadas começam a se desenvolver por volta de 25 anos de idade. A placa fibrosa tem a aparência esbranquiçada e, com a evolução, torna-se elevada, podendo haver protusão dentro da luz arterial, com prejuízo da circulação local. A principal alteração que ocorre na camada íntima durante o desenvolvimento da placa fibrosa consiste na migração e proliferação de células musculares lisas. Estas células usualmente formam uma cápsula fibrosa devido ao depósito de matriz de tecido conjuntivo pelas células, e acúmulo de lipídeos intra e extracelulares. A cápsula fibrosa cobre um depósito mais profundo com variável quantidade de lipídeos e de restos celulares (ROSS, 1994).

Exame imunohistoquímico das placas fibrosas, com anticorpos monoclonais celulares específicos, confirmam que a cápsula fibrosa das lesões ateroscleróticas consistem de numerosas células musculares lisas circundadas por uma densa matriz de tecido conjuntivo contendo inúmeros macrófagos. Esta cápsula cobre uma camada mais profunda de macrófagos, muitos dos quais estão cheios de lipídeos em indivíduos portadores de hipercolesterolemia, freqüentemente associados com variável número de linfócitos T. Dentro da lesão pode haver restos celulares necróticos e lipídeos extracelulares. Numerosas células musculares lisas proliferadas se situam em um nível mais profundo. A presença de linfócitos T nas lesões sugere que uma resposta imune possa ser importante na gênese ou progressão das mesmas, e que algumas delas possam mesmo representar uma resposta autoimune (ROSS, 1994).

### 2.1.3 A PLACA AVANÇADA (COMPLICADA)

As lesões complicadas da aterosclerose ocorrem em maior frequência com o aumento da idade. A placa fibrosa pode tornar-se vascularizada tanto pela luz do vaso como através da camada média. Na lesão complicada, o núcleo rico em lipídeos e restos celulares necróticos aumenta de tamanho e, freqüentemente, torna-se calcificado. As lesões podem tornar-se cada vez mais complexas como resultado de hemorragias e calcificações. A superfície da íntima pode sofrer fissuras e ulcerações, surgindo episódios trombóticos que podem levar à doença oclusiva. Estes trombos podem então se organizar e posteriormente aumentar a espessura da placa, enquanto progressivamente reduz o tamanho da luz arterial (FUSTER et al., 1992; ROSS, 1994; FALK & FERNÁNDEZ-ORTIZ, 1995). Enquanto as lesões da camada íntima se desenvolvem, o número de células musculares lisas da camada média subjacente diminuem, acarretando atrofia da mesma, podendo algumas vezes resultar na formação de aneurismas ao invés de levar a uma oclusão trombótica da artéria. (ROSS, 1994).

## **2.2. FISIOPATOLOGIA DA ANGINA INSTÁVEL**

### **2.2.1 RUPTURA DA PLACA ATEROSCLERÓTICA**

A fissura e a ruptura da placa aterosclerótica das artérias coronárias têm papel fundamental no desenvolvimento das síndromes coronarianas agudas, como tem sido claramente demonstrado em pacientes que morreram subitamente, ou logo após a um episódio de angina instável ou de infarto agudo do miocárdio (DAVIES & THOMAS, 1985; FALK 1983; FUSTER et al., 1990). Placas ateroscleróticas rotas são freqüentemente associadas com a formação de trombo mural ou oclusivo, usualmente ancorado nas fissuras. Existem evidências que rupturas de placas, trombose e organização fibrótica dos trombos podem também ser importantes na progressão da aterosclerose em pacientes assintomáticos, bem como em pacientes com angina estável (FUSTER et al., 1990).

### **2.2.2 VULNERABILIDADE DA PLACA**

Existe uma grande variabilidade na composição das placas ateroscleróticas. Alguns pacientes têm somente placas duras, outros somente placas moles, porém a maioria tem placas contendo variável quantidade de ambos os tipos. A relação entre as placas duras ( colagenosas ) e as placas moles (ateromatosas) é desconhecida. A patogênese e a possível interação dos dois componentes, assim como suas relações com o espessamento adaptativo da camada íntima relacionado com a idade, são pouco compreendidas (FALK, 1992).

Embora o componente duro (colágeno) das placas ateroscleróticas seja encontrado em maior quantidade, ele é estável e, portanto, menos inócuo. Por outro lado, o componente mole, rico em lipídeos (ateros), é definitivamente perigoso, porque ele amolece a placa, tornando-a vulnerável e sujeita a rupturas (DAVIES & THOMAS, 1985; FUSTER et al., 1988; FUSTER et al., 1992; FALK, 1989). RICHARDSON (1989), examinaram 85 trombos coronarianos sobrepostos a placas com fissuras e encontrou placas moles e rotas em 71 (83%), e ruptura de placa dura colagenosa no restante (17%). Deve ser enfatizado que ruptura da placa é uma lesão profunda da íntima, e não apenas uma “ulceração endotelial”. Embora “disfunção endotelial” (LUDMER et al., 1986) ou “perda do endotélio”, freqüentemente com adesão de plaquetas (DAVIES et al., 1988), possam ser fenômenos de grande importância clínica, o estado do endotélio provavelmente não tem importância na resistência mecânica da cápsula do ateroma (FALK, 1992).

O núcleo rico em lipídeos é coberto com uma cápsula fibrosa rica em colágeno que pode variar na espessura, celularidade, resistência, e dureza. Não existem usualmente, vasos sangüíneos dentro da cápsula do ateroma, e ela é freqüentemente mais fina na sua junção com a íntima normal adjacente, favorecendo o aparecimento de rupturas (DAVIES & THOMAS, 1985). Durante a formação da cápsula, estão presentes as células musculares lisas, bem como macrófagos e linfócitos T (JONASSON et al., 1986). Existe freqüentemente grande infiltração de células espumosas nas placas ateroscleróticas, tanto das artérias coronárias como da aorta, particularmente na região da junção da lesão com a íntima normal. A cápsula fibrosa é até 5 vezes mais rígida que a íntima normal, e as suas propriedades me-

cânicas parecem depender de sua estrutura, sendo que as cápsulas hipocelulares e calcificadas são mais rígidas que as celulares (LEE et al.1991).

### **2.2.3 BASES MOLECULARES DA ANGINA INSTÁVEL**

As células espumosas podem produzir grande quantidade de fator tecidual, um poderoso procoagulante que estimula a formação de trombo quando entra em contato com o sangue. Por esta razão, a integridade da cápsula fibrosa determina, fundamentalmente, a estabilidade de uma placa aterosclerótica. As placas que são sujeitas a rupturas tendem a ter cápsulas fibrosas mais finas e friáveis, principalmente nas regiões da junção.

As cápsulas fibrosas têm uma densa matriz fibrosa extracelular que contem várias macromoléculas bem caracterizadas, responsáveis pela resistência destas cápsulas. Os principais constituintes protéicos desta matriz incluem o colágeno e a elastina. Várias classes de proteoglicans também contribuem na formação da matriz extracelular. Dentre estas macromoléculas, o colágeno ocupa uma importante posição porque ele é encontrado em grande quantidade na cápsula fibrosa, contribuindo para a integridade estrutural das regiões vulneráveis das placas (LIBBY, 1995).

O colágeno ocorre em várias formas. A forma intersticial de colágeno fibrilar tem importância no contexto da cápsula fibrosa das placas. A forma espiral de tripla hélice é derivada dos precursores específicos chamados procolágenos e compõem os colágenos tipos I e III encontrados nas fibrilas das placas. As células musculares

lisas podem sintetizar estas macromoléculas, tanto as colegenosas como as não colagenosas para a matriz extracelular das artérias (LIBBY, 1995).

LIBBY em 1995, relata que durante doze anos os pesquisadores do laboratório do qual faz parte têm avaliado o papel das citocinas, proteínas mediadoras da inflamação e imunidade na patogênese das doenças vasculares. Os dados de seus estudos têm fornecido evidências da presença de várias citocinas durante diferentes fases da aterogênese. Em razão da importância da matriz colagenosa em determinar a estabilidade da placa, eles investigaram se as citocinas ou os fatores de crescimento poderiam regular a síntese das formas intersticiais de colágeno que governam a integridade da cápsula fibrosa.

Usando técnicas padrão de bioquímica e biologia molecular, eles observaram que os fatores de transformação e crescimento beta, produzidos pelos macrófagos e fator de crescimento derivado das plaquetas, aumentam a síntese dos precursores do colágenos intersticiais tipos I e III. Verificaram, por outro lado, que as citocinas, conhecidas como interferon gama produzidos pelos linfócitos T, reduzem marcadamente a habilidade das células musculares lisas para expressarem os genes do colágeno intersticial, tanto na condição basal, isto é no estado não estimulado, como também quando exposto aos fatores de transformação e crescimento beta, o mais potente estímulo conhecido para que estas células expressem seus genes do colágeno intersticial.

Entre as células encontradas nas placas ateroscleróticas humanas, somente os linfócitos podem elaborar interferon gama. Estudo de HANSSON et al. (1989), forneceram a evidência de produção de interferon gama pelas células T, cronicamente ativadas, dentro de ateromas humanos. VAN DER WAL et al. (1994), forne-

ceram a evidência relacionando as células T e seus produtos com a ruptura das placas ateroscleróticas. Estes pesquisadores estudaram a histologia de 20 lesões culpadas relacionados a infarto agudo do miocárdio fatal. Eles observaram que as células T e macrófagos predominavam nos locais de ruptura das placas ( franca ruptura ou erosões superficiais da cápsula fibrosa ). Posteriormente, eles notaram que células musculares lisas e leucócitos, situados próximos das lesões, expressavam altos níveis de um antígeno de transplante conhecido como HLA-DR alfa, um achado que interpretaram como um indicador de um estado de “ativação” das células musculares lisas. As células musculares lisas têm capacidade para expressar estes antígenos de transplante no desenvolvimento da aterosclerose coronariana acelerada que ocorre em pacientes com transplantes cardíacos. Isto estimulou WARNER et al. (1989), a explorarem a regulação da expressão do HLA-DR alfa pelas células musculares lisas. De uma variedade de citocinas testadas, somente o interferon gama pode induzir a expressão HLA-DR alfa nas culturas de células musculares lisas vasculares humanas. Portanto, o encontro de células trazendo este marcador de ativação ( HLA-DR alfa ), indica a presença de interferon gama em muitos locais de ruptura de placas ateroscleróticas fatais em seres humanos. Observações posteriores de REKHTER et al. (1993), apoiam fortemente este conceito. Eles localizaram linfócitos T em regiões de expressão do gene de colágeno dentro das lesões ateroscleróticas humanas. Usando rigorosa análise morfométrica dos cortes histológicos do ateroma humano, encontraram uma correlação inversa entre a presença de linfócitos T e a proteína do colágeno intersticial e RNA mensageiro.

Todos estes resultados analisados em conjunto, sugerem que estimulação imunológica crônica dentro do ateroma leva a elaboração de interferon gama pelas

células T, que inibem a síntese de colágeno nas regiões vulneráveis das cápsulas das placas fibrosas. Este mecanismo fornece uma explicação para o prejuízo na manutenção e reparo da “malha colagenosa” das placas vulneráveis, tornando-as frágeis e sujeitas a rupturas nas regiões críticas das mesmas (LIBBY, 1995).

Além de inibir a produção do colágeno pelas células musculares lisas, o interferon gama inibe a proliferação destas células (HANSSON et al. 1988; WARNER et al. 1989) e contribui para a ativação do seu programa de morte celular (apoptose). Estes achados podem ajudar a explicar a relativa pobreza de células musculares lisas nas regiões vulneráveis das placas ateroscleróticas humanas. Além disso, interferon gama pode ativar as funções dos macrófagos relacionadas com a vulnerabilidade da placa (LIBBY, 1995).

Curiosamente, a proliferação das células musculares lisas é, durante décadas, a idéia predominante acerca da patogênese da aterosclerose. As células musculares lisas podem de fato contribuir de maneira importante para o desenvolvimento das lesões nas fases iniciais, porém os dados disponíveis atualmente, e resumidos acima, sugerem que os aspectos da biologia do ateroma, que na realidade levam ao surgimento das manifestações clínicas agudas, dependem da redução do crescimento das células musculares lisas e de sua elaboração do colágeno. Este conceito justifica uma reflexão por aqueles que estão investigando inibidores da proliferação das células musculares lisas como forma de tratamento para aterosclerose, pois a inibição da proliferação destas células em seres humanos pode produzir efeitos indesejáveis de desestabilização das regiões vulneráveis das placas ateroscleróticas pelo mecanismo descrito acima (LIBBY, 1995).

Além da inibição da síntese do colágeno, sua degradação acelerada pode contribuir para o enfraquecimento da cápsula fibrosa. As macromoléculas que formam a matriz extracelular geralmente exibem considerável estabilidade metabólica. Colágeno usualmente se renova bastante lentamente na parede arterial e em outros tecidos. A estrutura de tripla hélice do colágeno fibrilar resiste fortemente ao ataque da maioria dos tipos de enzimas proteolíticas. Entretanto, certas enzimas são especializadas no catabolismo da matriz extracelular; são as metaloproteinases da matriz. Estas enzimas têm, indubitavelmente importante função no desenvolvimento normal, morfogênese e cicatrização das feridas, por permitir que as células migrem através da matriz celular dos tecidos. Elas também podem contribuir para vários estados patológicos, tais como destruição articular na artrite reumatóide ou metástases de células malignas (LIBBY, 1995).

Dois pontos merecem ênfase na consideração dos papéis potenciais das metaloproteinases da matriz na ruptura das placas ateroscleróticas. Primeiro, estas enzimas requerem ativação de proenzimas para alcançar atividade enzimática. Este tipo de controle relembra aquele encontrado em outras cascatas de regulação biológica, tais como coagulação sangüínea, fibrinólise, e complemento. Segundo, a presença de inibidores conhecidos como inibidores teciduais das metaloproteinases, que mantêm estas enzimas inativas em circunstâncias usuais. Em estado de inflamação crônica, citocinas tais como a interleucina-1 ou o fator de necrose tumoral, induzem um aumento da produção das metaloproteinases (GALIS et al. 1994), sem elevação proporcional dos seus inibidores, permitindo um predomínio destas enzimas proteolíticas. Desta forma, as citocinas localizadas nas lesões ateroscleró-

licas produzem um aumento na capacidade das células musculares lisas para degradar os constituintes de matriz arterial extracelular.

As regiões da cápsula da placa fibrosa, particularmente sujeitas a ruptura, contêm relativamente menos células musculares lisas mas abundante concentração de macrófagos e de células T ( DAVIS et al., 1993; MORENO et al., 1994). Por esta razão, LIBBY et al. (1995) investigaram se as células espumosas derivadas de macrófagos poderiam expressar estas enzimas degradadoras da matriz, constatando tal fato tanto “in situ” como “in vitro”.

Além disso, as células endoteliais que recobrem o ateroma contém colagenase intersticial, uma das metaloproteinases que não são encontradas nos vasos sangüíneos normais. Em adição, as células endoteliais das placas ricas em microcirculação também expressam estas enzimas, que podem facilitar a penetração dos novos capilares através da densa matriz extracelular da placa complicada. Estudos “in situ” revelaram atividade das metaloproteinases, particularmente nas regiões das junções de uma série de placas ateroscleróticas. Estes resultados realmente demonstraram um excesso de atividade de degradação da matriz nas regiões vulneráveis das placas ateroscleróticas humanas, dando apoio ao conceito que a excessiva degradação da matriz pode contribuir para a instabilidade do ateroma. (GALLIS et al., 1994).

## **2.2.4 OUTROS FATORES IMPORTANTES NA FISIOPATOLOGIA DA ANGINA INSTÁVEL**

Recentes pesquisas têm demonstrado prejuízo na resposta vasodilatadora dependente do endotélio nas regiões afetadas pela aterosclerose das artérias coronárias humanas (MEREDITH et al., 1993). Estes achados sugerem uma propensão para vasoespasmo que pode contribuir para a redução do fluxo nestes vasos, particularmente nos locais de estenoses. Além disso, a formação de trombo é um conceito atualmente aceito para explicar o desenvolvimento não só do infarto agudo do miocárdio, como também da angina instável. Então, as bases moleculares das síndromes coronárias agudas envolvem a interseção de três cascatas distintas, porém interrelacionadas de protease - inibidor de protease: trombose, fibrinólise, e as proteases que degradam a matriz. Um trombo oclusivo causa a maioria dos infartos agudos do miocárdio, e a trombose claramente tem um importante papel na angina instável. A formação do trombo envolve a cascata da coagulação. O sistema fibrinolítico e seus inibidores determinam a estabilidade do trombo que se formou no local da ruptura da placa. As metaloproteinases da matriz degradam os constituintes da matriz da cápsula das placas fibrosas, determinando a sua propensão para se romper, possibilitando a ação da cascata da coagulação sangüínea e dos mecanismos fibrinolíticos. Existem muitas ligações entre a coagulação sangüínea e o sistema fibrinolítico. O envolvimento do ativador do plasminogênio tecidual na ativação das metaloproteinases da matriz, tais como as collagenases, ilustram uma conexão apreciada entre o sistema fibrinolítico e a cascata das metaloproteinases. A plasmina, enzima fibrinolítica pode clivar o zimogênio inativo da collagenase intersticial pa-

ra a sua forma ativa. Incidentalmente, estes pontos sugerem que a administração de ativadores do plasminogênio durante o infarto agudo do miocárdio pode realmente ocasionar a desestabilização do ateroma por promover a degradação do colágeno ( LIBBY, 1995).

As lesões ateroscleróticas usualmente contém abundante plexos de microvasos ( BARGER et al., 1984; BROGI et al., 1993). Estes canais neovasculares podem estar sujeitos a ruptura dentro das placas. Alguns episódios de expansão súbita da placa pode ser resultado de hemorragia dentro da placa aterosclerótica, devido a ruptura de microvasos, ao invés de ocorrer uma ruptura da cápsula da placa fibrosa.

#### **2.2.4.1 A PATOGÊNESE DA FORMAÇÃO DO TROMBO**

No momento da ruptura da placa, existem fatores locais e sistêmicos que podem influenciar o grau e duração da trombose (FUSTER et al., 1992).

##### **2.2.4.1.1 FATORES LOCAIS PARA A TROMBOSE**

Os fatores locais incluem o grau da ruptura da placa, isto é, o grau de exposição de colágeno e fator tecidual; o grau da estenose, isto é, a alteração que ocorre na geometria das lesões após a ruptura; e a superfície do trombo residual, isto é, a presença de trombina.

O grau de ruptura da placa: quando ocorre uma lesão superficial em locais onde existe uma estenose, ocasiona a adesão de plaquetas aos vasos expostos e

inicia-se a formação de um trombo. Este trombo pode ser parcialmente deslocado pelo fluxo sangüíneo devido a sua grande labilidade. A exposição do colágeno fibrilar e do fator tecidual (DRAKE et al., 1989), quando ocorre uma ruptura mais profunda, produz um trombo rico em plaquetas que não pode ser deslocado com facilidade, havendo então a ativação do sistema da coagulação.

Na angina instável, a liberação de tromboxane A<sub>2</sub> e serotonina pelas plaquetas está associada com agregação plaquetária lábil e transitória. O aumento na concentração destas duas substâncias no local da ruptura da placa, além de aumentar o nível da agregação plaquetária, também promove vasoconstrição e contribue para a resposta proliferativa da camada íntima (WILLERSON et al., 1991).

Quando a ruptura atinge somente a superfície da placa aterosclerótica, é possível que o estímulo trombogênico seja limitado, resultando apenas em trombose mural, com o crescimento subsequente da placa ou a formação de uma oclusão transitória que se manifesta clinicamente como angina instável. Quando porém, a ruptura é maior e mais profunda com exposição de colágeno, do fator tecidual e de outros elementos do vaso, ocorre uma oclusão trombótica relativamente persistente que causará infarto do miocárdio (FUSTER et al., 1992).

Grau de estenose: a deposição de plaquetas aumenta significativamente com o aumento do grau de estenose, ocorrendo principalmente na região do ápice das lesões. A resposta plaquetária aguda à uma ruptura da placa depende das alterações da geometria ou grau de estenose que se segue à mesma. Portanto, uma ruptura que provoque uma pequena alteração na geometria ou no grau de estenose das lesões, poderá resultar em um pequeno trombo mural. Caso contrário, quando

as alterações são mais importantes poderão resultar em uma oclusão trombótica transitória ou persistente (BADIMON et al., 1989).

Trombo residual: a lise espontânea do trombo pode ocorrer tanto no infarto agudo do miocárdio, como na angina instável, resultando em trombose mural residual que predispõe o paciente a apresentar reoclusão da artéria (FUSTER et al. 1992).

São identificados três fatores que contribuem para a recorrência da trombose. O primeiro fator é o de que o trombo residual pode estreitar a luz do vaso, resultando no aumento da estenose que facilita a ativação das plaquetas. O segundo fator é a própria presença de um trombo residual, que é uma das mais potentes superfícies trombogênicas que se conhece, fazendo com que o grau de adesão plaquetária seja duas a quatro vezes maior quando comparado com o potencial trombogênico da parede arterial que apresente uma lesão profunda. Isto se deve à alta atividade local da trombina ligada à fibrina que ocorre após a lise do trombo, ocasionando ativação plaquetária e dos mecanismos da coagulação sanguínea. O terceiro fator seria a ativação das plaquetas e trombina por drogas trombolíticas (FUSTER et al., 1992).

#### **2.2.4.1.2 FATORES DE RISCO SISTÊMICOS PARA A TROMBOSE**

Existem evidências que um estado de hipercoagulabilidade primária da circulação possa favorecer a formação de uma trombose localizada.

As catecolaminas por exemplo, podem ativar a agregação plaquetária e favorecer a geração de trombina (BADIMON et al., 1990). Este mecanismo, junta-

mente com a vasoconstrição dependente de catecolaminas, pode ser importante no homem porque estabelece a relação entre o estresse emocional, ciclo circadiano, tabagismo e os efeitos das catecolaminas, com o desenvolvimento de vasoconstrição e trombose arterial (FUSTER et al., 1992).

A hipercolesterolemia provoca hipercoagulabilidade e lesão vascular, com aumento da ativação plaquetária nestes locais (FUSTER et al., 1992). Um aumento da reatividade plaquetária também tem sido relatado em jovens com história familiar de doença coronariana, estando relacionado ou não com hiperlipidemia (FUSTER et al., 1981).

A lipoproteína (a) que em sua composição é muito semelhante às lipoproteínas de baixa densidade, constitui um importante fator de risco para a doença cardíaca isquêmica e, presumivelmente para oclusão trombótica, principalmente em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar. A apolipoproteína (a) tem uma estrutura semelhante ao plasminogênio, o que pode acarretar uma inibição competitiva de suas propriedades fibrinolíticas, predispondo estes pacientes ao desenvolvimento de complicações trombóticas (LOSCALZO, 1990).

Um dos componentes do sistema fibrinolítico, o inibidor do ativador do plasminogênio tecidual, quando em níveis elevados, tem sido implicado como fator de risco para doença coronariana (HAMSTEN et al., 1987).

Finalmente, outras proteínas hemostáticas especialmente o fibrinogênio e fator VII da coagulação têm sido também implicados como fator de risco trombogênico (WILHELMSSEN et al., 1984). Os níveis de fibrinogênio elevados têm relação com a idade, obesidade, hiperlipidemia, diabetes melito, tabagismo e estresse emo-

cional. Os altos níveis de atividade do fator VII, também estão associados com um aumento do risco de eventos coronarianos (MEADE et al., 1980).

#### **2.2.4.2 PATOGÊNESE DA VASOCONSTRIÇÃO**

Embora muitos episódios de angina instável e infarto agudo do miocárdio sejam causados por uma fissura ou ruptura da placa aterosclerótica com uma trombose sobreposta, outros mecanismos que alterem o balanço entre o suprimento e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, devem ser considerados.

Estudos de MASERI et al., (1978), sugerem que uma vasoconstrição coronária tem um importante papel na patogênese da doença cardíaca isquêmica. Vasoespasmo foi descrito como um fator contribuinte da oclusão coronária intermitente, que ocorre em pacientes com infarto agudo do miocárdio e que foram tratados com estreptoquinase intra coronariana (HACKETT et al., 1987).

Nas síndromes coronarianas agudas, vasoconstrição pode ser uma resposta à uma lesão arterial profunda, ou então à uma disfunção endotelial.

A vasoconstrição dependente de plaquetas, que é mediada pela serotonina e tromboxane A<sub>2</sub>, e a vasoconstrição dependente de trombina, ocorrem se o endotélio foi lesado ou removido, sugerindo que haja uma interação direta entre estas substâncias e as células musculares lisas do vaso. Esta informação, juntamente com os dados obtidos durante angioplastia coronária, reforça a observação que vasoconstrição transitória acompanha a ruptura da placa e a trombose nas síndromes coronárias agudas (HACKETT et al., 1987).

A resposta vascular às plaquetas e aos seus produtos ativos, como a serotonina, difosfato e trifosfato de adenosina (ADP e ATP), estando o endotélio intacto, é o relaxamento. Portanto, embora a lesão arterial e a trombose sejam prejudiciais, os produtos desta, atingindo o leito vascular distal, protegido por endotélio normal, provoca uma vasodilatação que pode aumentar o fluxo, limitando a isquemia (ARAKI et al., 1990).

A importância da modulação do tônus vascular dependente do endotélio pode também ser demonstrada na fisiopatologia vascular. Existem evidências que as células endoteliais podem liberar mediadores que previnem tanto a adesão plaquetária como o vasoespasmo. Prostaciclina, o primeiro destes mediadores, foi descrito por MONCADA et al., em 1976, é uma prostaglandina derivada do ácido aracdônico. Em 1980, FURCHGOTT e ZAWADZKI, mostraram que o efeito vasodilatador da acetilcolina era dependente da presença do endotélio, especialmente da sua capacidade de produzir e liberar uma substância que age nas células musculares lisas dos vasos. Eles propuseram um mediador endotelial específico com uma meia vida muito curta, que denominaram de fator de relaxamento derivado do endotélio (FURCHGOTT e ZAWADZK, 1980). Este fator foi caracterizado posteriormente como um composto contendo óxido nítrico biosintetizado a partir da L arginina (PAMER et al., 1988) e que possuía propriedades inibitórias sobre as plaquetas (FURLONG et al., 1987).

As células endoteliais também liberam fatores de vasoconstrição vascular. Em 1988, YANAGISAWA et al., descreveram um potente peptídeo vasoconstritor denominado endotelina. Dos três membros da família de endoletinas, a endotelina-1 é a que pode ser produzida pelo endotélio vascular. Estes peptídeos podem sen-

sibilizar a circulação aos estímulos vasoconstritores de substâncias, tais como, a adrenalina. Os efeitos vasoconstritores da endotelina-1 podem ser importantes na fisiopatologia das síndromes coronarianas agudas e através da indução de mitogênese das células musculares lisas, podem contribuir para a gênese da aterosclerose.

Estas observações, permitem sugerir que existe uma predisposição para ocorrer vasoconstrição dependente de plaquetas e trombina nos locais de ruptura da placa, associado com a formação de trombo, nas síndromes coronarianas agudas (FUSTER, et al., 1992).

### **2.3 ESTUDOS CLÍNICOS QUE ASSOCIAM RUPTURA DA PLACA ATEROSCLERÓTICA E FORMAÇÃO DE TROMBO INTRA CORONARIANO À ANGINA INSTÁVEL.**

A partir do final da década de 70 e início da década de 80, começaram a ser publicados vários estudos que comprovaram a associação de ruptura da placa aterosclerótica e a conseqüente formação de trombo intra coronariano com o diagnóstico clínico de angina instável.

NEILL et al. (1980), estudaram prospectivamente a circulação coronária de 70 pacientes com insuficiência coronariana aguda. Interpretaram que a insuficiência coronariana aguda representaria uma oclusão intermitente com um risco de desenvolvimento de uma oclusão permanente. A evidência de oclusão intermitente era indireta, dependendo especialmente da correlação entre os locais de anormalidade reversível de ST-T presentes na fase aguda, e a alta incidência de oclusão tardia

nestas mesmas artérias que apresentavam estenoses severas. Eles então especularam que o mecanismo poderia envolver adesão de plaquetas onde houvesse erosão da íntima em lesões coronárias severas.

HOLMES et al. (1981), descreveram o curso clínico, anatomia da artéria coronária, e função ventricular de 16 pacientes nos quais foram detectados trombose arterial coronária durante a coronariografia. Todos os pacientes tiveram um curso clínico instável. Eles descreveram que a causa da trombose arterial coronária nestes pacientes era desconhecida, e que poderia ter sido o resultado de estase, ruptura da placa ou de espasmo coronariano. O curso clínico associado de angina instável, sugeria a possibilidade de que o trombo poderia ser o responsável ou um fator contribuinte pela abrupta mudança na característica clínica da angina.

VETROVEC et al. (1981), descreveram que, apesar da presença frequente de trombo coronariano no infarto agudo do miocárdio, pouco era conhecido acerca da formação ou existência de trombo coronariano nas síndromes isquêmicas instáveis que poderiam predispor ao subsequente infarto do miocárdio. Através da angiografia eles observaram defeitos de enchimento não oclusivos, compatíveis com trombo, em pacientes com isquemia prolongada recente. Para avaliar a frequência e características angiográficas destes defeitos, revisaram a angiografia de 129 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco dentro de 1 mês do início de angina instável. Destes, 8 (6,2%) apresentaram defeitos de enchimento não oclusivos com aspecto “nebuloso”, compatíveis com trombo. Todos os defeitos estavam localizados logo após uma estenose coronária significativa (entre 80% e 99%). Concluíram que estes defeitos de enchimento eram compatíveis com a presença de trombo intra coronariano que ocorre em alguns pacientes com angina instável.

FALK (1983), descreveu que a ruptura da placa era o evento inicial da insuficiência coronariana aguda. Estudou 47 pacientes que faleceram por doença aterosclerótica coronariana, realizando estudos angiográficos pós-morte e correlacionando-os com achados anatomopatológicos. Todos os segmentos que pela angiografia, ou após secção, mostraram oclusões, estenoses ou hemorragia dentro da íntima foram processados para estudo microscópico. O estudo histológico do trombo coronariano mostrou uma lesão vascular aguda subjacente, representada frequentemente por uma placa ateromatosa com ruptura. Um total de 103 rupturas de placa foram identificadas, 63 estando associadas com grosseira hemorragia dentro da íntima, sem trombose intra coronariana, ou com uma discreta trombose mural situada no local da ruptura, que somente pode ser identificada através da microscopia. Em vários casos o material ateromatoso foi embolizado, deixando um nicho na parede arterial. Em adição à hemorragia da íntima, de vários graus, houve 40 casos que apresentaram trombose oclusiva da luz vascular. O achado freqüente de conteúdos da placa dispersos dentro do trombo, indica que a ruptura da placa precede a formação do mesmo. Outro ponto de evidência de que a ruptura da placa seja o evento inicial na trombogênese é a natureza do trombo no sítio da ruptura, que consiste quase inteiramente de agregados de plaquetas.

AMBROSE et al.(1985), estudaram 110 pacientes com diagnóstico de angina estável ou angina instável, nos quais a morfologia das lesões das artérias coronárias na angiografia foi analisada qualitativamente. Todas as lesões com estenose de 50% ou mais foram classificadas em um dos seguintes grupos morfológicos: concêntrico (estreitamento simétrico); excêntrico tipo I (estreitamento assimétrico com um colo largo e bordos lisos); excêntrico tipo II (assimétrico com colo estreito

e/ou bordos irregulares); e estreitamentos coronários irregulares múltiplos em série. As lesões excêntricas tipo II foram significativamente mais freqüentes em 63 pacientes com angina instável ( $p < 0,001$ ), enquanto lesões concêntricas e lesões excêntricas tipo I foram observadas mais freqüentemente em 47 pacientes com angina estável ( $p < 0,05$ ). Quando se identificou uma artéria culpada pela angina, as lesões excêntricas tipo II estavam presentes em 29 de 41 artérias (70,73%) de pacientes com angina instável comparado com 4 de 25 artérias daqueles com angina estável ( $p < 0,0001$ ). Concluíram que lesões excêntricas tipo II são freqüentes em pacientes com angina instável e provavelmente representavam uma placa aterosclerótica com ruptura e/ou trombo parcialmente oclusivo. Uma redução temporária da perfusão coronária devido a presença destas placas com ou sem trombo plaquetário sobreposto ou a alterações do tônus vasomotor poderiam ser responsáveis pela dor torácica nestes pacientes.

DAVIES & THOMAS (1985), publicaram uma revisão intitulada "Fissura da placa - a causa do infarto agudo do miocárdio, morte súbita isquêmica e angina em crescendo". Nesta revisão eles assinalaram que o papel do trombo como causa da angina em crescendo era menos evidente que nas outras duas situações, porém dados de angiografia e de estudos patológicos comprovaram esta hipótese. Baseados em evidências clínicas e achados patológicos propuseram a provável seqüência de eventos que ocorre nas síndromes coronarianas agudas. Nas placas ricas em lipídeos, estes estão separados da luz arterial por um tecido fibroso. A ruptura da cápsula fibrosa permitiria a dissecação da íntima pelo sangue que penetrando na placa rota formaria um trombo rico em plaquetas, ocasionando uma considerável expansão da mesma. Sobre o local da ruptura, um trombo se forma também na luz

arterial, sem todavia levar à oclusão do vaso. Finalmente, o trombo pode crescer e tornar-se totalmente oclusivo, ou ser completamente lisado com cicatrização da placa e estabilização da mesma, tornando-a, contudo, consideravelmente maior do que antes. Por este processo, pacientes com angina em crescendo, ou aqueles que sofrem de morte súbita isquêmica, têm lesões nas artéria coronárias nos estágios iniciais da fissura da placa. Pacientes que desenvolvem infarto do miocárdio são aqueles nos quais o trombo causa a oclusão do vaso por um período de tempo que seja suficiente para induzir necrose miocárdica. Evidências experimentais sugerem que pode haver necessidade de 18 minutos de oclusão total para que isto venha a ocorrer.

FALK (1985), realizou estudo microscópico das artérias coronárias e do miocárdio em 25 pacientes falecidos de morte súbita devido a trombose coronariana aguda; 81% dos trombos tinham uma estrutura em camadas, com trombos de diferentes idades, indicando que eles são formados por sucessivos depósitos murais que levam com o tempo a um progressivo estreitamento da luz arterial. Este crescimento episódico do trombo foi acompanhado por fragmentação intermitente dos mesmos em 73 % dos casos, havendo embolização periférica e subsequente oclusão das pequenas artérias intra miocárdicas com o desenvolvimento de microinfartos. Quinze pacientes apresentaram angina instável antes da morte súbita, e em 14 deles foi caracterizado um processo trombótico em uma artéria coronária, com formação recorrente de trombo e fragmentação intermitente.

CAPONE et al. (1985), estudaram a freqüência de defeitos de enchimento na angiografia de pacientes com angina instável. Trombo intra coronariano foi encontrado em 44 de 119 pacientes com angina instável (37%) e em nenhum de 35

pacientes com angina estável ( $p < 0.00002$ ). Trombo foi encontrado em 23 de 44 pacientes (52%) que apresentaram angina de repouso com menos de 24 horas da angiografia e 21 de 75 pacientes (28%) com angina de repouso entre 1 e 14 dias antes do estudo. Eles concluíram que a trombose intra coronariana era comum em pacientes com angina instável, notadamente quando sintomas ocorriam em repouso. Trombos intra coronarianos eram evanescentes e podem não ser observados angiograficamente após a estabilização do quadro clínico.

GORLIN et al. (1986), referiram que a apresentação clínica da angina estável diferencia daquela da angina instável, porém a anatomia arterial coronária era similar com relação ao número de vasos lesados e ao grau de estenose. Entretanto, descreveram diferenças no aspecto morfológico das lesões coronarianas. Revelaram a presença de uma lesão excêntrica, com forma convexa, de colo estreito devido a um ou mais bordos salientes e irregulares, em 71% das lesões culpadas na angina instável e somente em 16% na angina estável. Análises patológicas e angiográficas pós morte confirmaram que estas lesões excêntricas freqüentemente eram manifestações de uma placa aterosclerótica rota com um trombo associado.

SHERMAN et al. (1986), analisaram por angioscopia, utilizando angioscópios flexíveis de fibra óptica, durante cirurgia de revascularização miocárdica, 10 pacientes com angina instável e 10 pacientes com angina estável. Examinaram um total de 32 artérias. Destas, 22 artérias não apresentavam lesão aguda da íntima; 3 tinham placas complexas definidas como um ateroma com: (1) uma superfície rota ou irregular e (2) hemorragia intra mural ou (3) ruptura da íntima; 6 tinham trombo, e 1 tinha ambos. Angiografia coronária identificou corretamente a ausência de placas complexas e trombos em 22 artérias, porém detectou somente uma de quatro pla-

cas complexas e um de sete trombos. Na angioscopia, 17 artérias examinadas dos pacientes com angina estável não apresentaram placas complexas ou trombo. Nos pacientes com angina instável, a artéria culpada dos 3 pacientes com angina acelerada tinham placas complexas e todos os 7 pacientes com angina de repouso tinham trombo. Eles concluíram que angioscopia freqüentemente revelava placas complexas ou trombos não detectados pela angiografia coronária.

WILLIAMS et al. (1988), estudaram a morfologia da placa pela angiografia de 101 pacientes apresentando insuficiência coronariana aguda (n=67) ou angina em crescendo (n=34). Morfologia complexa foi definida como qualquer estenose significativa com irregularidades, ou com saliência no bordo proximal das lesões ou com a presença de trombo. Morfologia complexa ocorreu em 63 pacientes (62%) do total, não havendo diferença na freqüência de lesões complexas entre pacientes com insuficiência coronariana aguda e aqueles com angina em crescendo. Trombo também ocorreu com freqüência semelhante nos pacientes com angina em crescendo (29%) e insuficiência coronariana aguda sem infarto (27%). A necessidade de cateterismo cardíaco urgente por recorrência dos sintomas (<48 horas) foi associada com achados angiográficos de trombo em 46% e morfologia complexa em 83%.

GOTOH et al. (1988), reforçaram que a presença do trombo intra coronariano é considerada como um importante fator na etiologia da angina instável. Estudaram 37 pacientes durante um episódio de angina de repouso prolongada, por angiografia coronária; 21 pacientes (57%) apresentaram trombo intra coronariano, enquanto 14 pacientes (38%) tinham uma estenose fixa sem evidência de trombo e 2 pacientes apresentaram espasmo coronário. Concluíram que trombo intra coronariano

ano foi bastante freqüente durante um episódio de angina de repouso prolongada, e demonstraram a importância das alterações no consumo de oxigênio pelo miocárdio, medido pelo duplo produto ( freqüência cardíaca x pressão arterial sistólica), como causa de isquemia miocárdica em pacientes com angina instável e lesões estenóticas fixas sem evidência de trombo.

FREEMAN et al. (1989), fizeram estudo randomizado em 78 pacientes com angina instável, realizando angiografia coronária ou no primeiro dia da admissão ou mais tarde, durante a internação hospitalar, para avaliar a freqüência de trombo intra coronariano e morfologia complexa em relação ao tempo de apresentação do sintoma. Angiografia precoce ( $17 \pm 6$  horas) foi realizada em 42 pacientes e angiografia tardia em 36 pacientes ( $5.7 \pm 2.1$  dias). Doze pacientes randomizados para angiografia tardia necessitaram cateterismo cardíaco urgente  $3.9 \pm 2.2$  dias após a admissão. Trombo intra coronariano estava presente em 43% (18 de 42) dos pacientes que realizaram angiografia precoce e 38% (14 de 36) dos pacientes que a realizaram tardiamente ( $p=NS$ ). Somente 21% (5 de 24) dos pacientes que permaneceram para realizar a angiografia tardiamente tinham trombo intra coronariano, porém 75% (9 de 12) dos pacientes que necessitaram cateterismo cardíaco urgente apresentaram trombo ( $p<0.05$  vs. pacientes com angiografia precoce e tardia). Não houve diferença na freqüência de morfologia complexa entre pacientes randomizados para angiografia precoce (42%, 15 de 36), angiografia tardia urgente (42%, 5 de 12), e angiografia tardia eletiva (38%, 9 de 24). Concluíram que a detecção de trombo intra coronariano varia de acordo com a relação temporal entre a angiografia e a dor anginosa de repouso.

MINTZ et al. em 1992, publicaram o relato de um caso de angina instável que foi examinado por meio do ultra-som intra coronário. Eles referiram que o ultra-som podia avaliar a anatomia e patologia das artérias coronárias de uma maneira não possível por outros métodos diagnósticos in vivo, pois permitia observar tanto a luz do vaso, como a parede arterial. A impedância acústica dos componentes da placa ( lipídeos, tecido fibroso, e cálcio) é bastante diferente entre si, gerando fortes sinais na sua interface. Os trombos intra arteriais tipicamente aparecem como massas granulares eco-densas com várias tonalidade de cinza.

COOLS et al. (1992), publicaram estudo da morfologia angiográfica das lesões das artérias coronárias e mecanismos patogénéticos da isquemia miocárdica na angina estável e nas síndromes coronárias instáveis. Avaliaram 160 pacientes referidos para cineangiocoronariografia diagnóstica. Três grupos de pacientes foram estudados: 60 pacientes com angina estável, 78 pacientes com angina instável e 22 pacientes com infarto agudo do miocárdio que foram tratados com terapêutica trombolítica. Os pacientes com angina instável foram classificados de acordo com a classificação proposta por Braunwald, 1989 e apenas pacientes do grupo B e C foram incluídos neste estudo. A morfologia da lesão culpada foi analisada quanto às seguintes características: 1- Geometria espacial da lesão - concêntrica (estreitamento simétrico) ou excêntrica (estreitamento assimétrico); 2- Superfície da íntima - lisa ou irregular; 3- Ulceração - presença ou ausência; 4- Calcificação - presença ou ausência; 5- Trombo - presença ou ausência; 6- Localização em bifurcação; 7- Circulação colateral - presença ou ausência. Baseados nestas características morfológicas as lesões coronárias foram classificadas em uma das seguintes categorias de acordo com a classificação proposta por Ambrose et al. (Ambrose et al., 1985): Tipo

1 - Lesões concêntricas, lisas ou com bordos levemente irregulares; Tipo 2 - Lesões estenóticas excêntricas, divididas em: 2 a - Íntima com superfície lisa e colo largo, e 2 b - Obstrução intra arterial convexa com base estreita devido a saliência dos bordos, com superfície lisa ou irregular; Irregularidade múltipla - Lesões da artéria coronária consistindo de três ou mais estreitamentos consecutivos. No grupo da angina instável não foi possível identificar a lesão culpada em quatro pacientes. No restante de 74 pacientes, 37 (50%) foram classificados como classe I de BRAUNWALD; 10 (14%) como classe II e 27 (36%) como classe III. Achados angiográficos: quanto a extensão da doença nos pacientes com angina instável, 32 pacientes (43%) tinham doença de 1 vaso, 27 (36%) de 2 vasos, e 14 (19%) de 3 vasos; quanto à localização, 35 pacientes (47%) tinham lesão na artéria descendente anterior, 19 (26%) na coronária direita, 17 (23%) na circunflexa e 3 pacientes (4%) com lesão no tronco da coronária esquerda.

As maiores diferenças observadas foram o aumento significativo da incidência de estenoses complexas e de trombo em pacientes com angina instável e em pacientes com infarto agudo do miocárdio pós trombólise quando comparados aos pacientes com angina estável. Lesões irregulares das artérias coronárias foram duas vezes mais freqüentes nos pacientes com angina instável do que em pacientes com angina estável ( $p=0.01$ ), enquanto lesões ulceradas foram predominantemente observadas em pacientes com angina instável ( $p=0.01$ ). Dois terços das lesões tinham uma morfologia excêntrica em todos os três grupos. Não houve diferença na incidência de estenoses em bifurcação ou lesões calcificadas entre os três grupos. Presença de circulação colateral foi menos freqüentemente notada nos pacientes pós infarto quando comparados com os pacientes com angina estável e ins-

tável. No grupo com angina de peito instável achados angiográficos sugestivos de formação de trombo estavam presente em 25 pacientes (36%), no grupo pós trombólise o trombo estava presente em 6 pacientes (27%), e no grupo da angina estável somente um paciente com oclusão coronária, presumivelmente devido a uma trombose coronária prévia, foi observado. Análise da morfologia usando o sistema de classificação proposta por Ambrose et al. também mostrou diferença entre os três grupos. Nos pacientes com angina estável estenoses concêntricas (tipo I) e excêntricas não complexas (tipo 2 a) foram mais prevalentes que nos outros dois grupos. Nos pacientes com angina instável e pós infarto, lesões complexas das artérias coronárias (tipo 2b, tipo 3 e oclusões) foram significativamente mais prevalentes que em pacientes com angina estável (angina instável vs angina estável:  $p=0.0001$ ; pós trombólise vs angina estável:  $p=0.02$ )

Dentro do grupo de pacientes com angina instável o trombo foi mais frequentemente observado nos pacientes com angina de repouso nos quais a angiografia coronária foi realizada com menos de 48 horas após o último episódio de dor (classe III). Nos pacientes com angina progressiva ou de início recente (classe I), e nos pacientes com angina de repouso que foram estudados após 48 horas (classe II) a prevalência de trombo foi menor (30 e 27% vs 44% na classe III). Lesões complexas das artérias coronárias foram mais prevalentes nos pacientes com angina de repouso (classe II e III) que em pacientes com angina instável classe I, ocorrendo particularmente com as estenoses excêntricas complexas (tipo 2b) de AMBROSE.

AHMED et al. (1993), testaram a hipótese de que a classificação da angina instável proposta por BRAUNWALD em 1989, se correlacionasse com a morfologia da artéria coronária subjacente. Estudaram 238 pacientes consecutivos com angina

instável e 50 pacientes com angina estável. Observaram maior ocorrência de trombos e lesões complexas nos pacientes com angina instável, e demonstraram a utilidade de se utilizar um escore, baseados nas características clínicas de angina, que se correlacionavam com os achados cineangiocoronariográficos.

ESCOBAR et al.(1993), fizeram estudo comparativo entre angioscopia e angiografia da morfologia das lesões culpadas pela angina instável em pacientes que iriam ser submetidos a tratamento com angioplastia coronária. Lesões morfológicas complexas foram definidas pela angioscopia como a presença de ruptura de placa e/ou trombo, e pela angiografia como a presença de bordos irregulares, salientes com estreitamentos irregulares múltiplos e/ou com defeito de enchimento intra coronário característico de trombo. Em conclusão, demonstrou-se alta incidência de lesões morfológicas complexas na angina instável avaliada por angioscopia. Algumas destas lesões foram subestimadas pela angiografia. Permanece para ser determinado, contudo, se existe diferença significativa na evolução daqueles pacientes com lesões complexas não detectadas pela angiografia.

MOREYRA et al. (1993), relataram o caso de um paciente com angina instável que apresentava trombo na coronária direita e que foi deslocado durante o cateterismo cardíaco diagnóstico. O trombo migrou retrogradamente para a circulação sistêmica, sem ocorrer manifestações clínicas de embolização e o paciente tornou-se assintomático, havendo normalização dos teste indicativos de isquemia, como a cintilografia miocárdica, o que reafirmou a relação causal entre a expulsão do trombo e a melhora do quadro da angina instável.

HUSSAIN et al. (1995), publicaram estudo comparativo das lesões arteriais coronarianas em 71 pacientes com angina instável, 15 pacientes com infarto do mi-

ocárdio sem onda Q, e 40 pacientes com angina estável. Observaram que os achados sugerem que lesões excêntricas tipo II, estreitamento assimétrico com colo estreito, bordos salientes e irregulares, e trombo intra coronariano eram freqüentes em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q. Dentro do grupo de angina instável, trombo intra coronariano foi mais freqüente em pacientes com angina de repouso e em crescendo, do que com sintoma de início recente.

CHEN et al. (1995), estudaram a progressão da estenose angiográfica e eventos coronarianos em pacientes com angina instável “estabilizada” com medicação convencional. Avaliaram prospectivamente 85 casos de angina instável estabilizada com tratamento clínico. Angiografia foi realizada na admissão, e os pacientes foram reestudados  $8 \pm 4$  meses após. Progressão da estenose foi definida como redução no diâmetro igual ou superior a 20% ou nova oclusão total. No estudo, 21 estenoses relacionadas a isquemia e 8 estenoses não relacionadas a isquemia progrediram (25% vs 7%,  $p=0.001$ ); 17 de 21 estenoses relacionadas a isquemia que progrediram, desenvolveram oclusão total, comparado com 3 de 8 estenoses não relacionadas a isquemia ( $p=0.02$ ). Durante o seguimento, 1 paciente faleceu de infarto do miocárdio e 25 pacientes tiveram eventos coronarianos não fatais que foram associados com a progressão de estenoses. Concluíram que nestes pacientes é comum a progressão das lesões e o surgimento de evento coronários a curto prazo. As lesões coronarianas instáveis (particularmente estenoses complexas), habitualmente não são estabilizadas e continuarão a progredir nos meses subseqüentes.

UCHIDA et al. (1995), realizaram estudo prospectivo com um seguimento de 12 meses em 157 pacientes com angina estável nos quais uma placa coronária

estável foi observada por angioscopia coronária percutânea. Neste estudo as síndromes coronarianas agudas ocorreram mais freqüentemente em pacientes com placas amarelas que naqueles com placas brancas (11 de 39 vs 4 de 118;  $p=0.00021$ ). Além disso, as placas amarelas brilhantes se mostraram mais instáveis do que as placas amarelas que não brilhavam (9 de 13 vs 2 de 26;  $p=0.00026$ ). Trombo associado a uma placa rota, foi confirmado como lesão culpada pelas síndromes agudas através da angioscopia. Os resultados deste estudo demonstram que, quando os pacientes têm placas amarelas brilhantes (por refletirem o ateroma pela iluminação do angioscópico), as síndromes coronárias agudas ocorrem em aproximadamente dois terços dos casos, e a curto prazo (1,9 meses), permitindo ao método angioscópico também aplicações prognósticas. As placas amarelas observadas neste estudo são consideradas como “vulneráveis ou instáveis” e devido ao seu potencial evolutivo de ameaça para a vida a curto prazo, eles preferiram denominá-las de “placas malignas”.

HAFT et al. (1995), publicaram estudo da correlação entre a histologia de espécimes derivados da aterectomia e o aspecto morfológico angiográfico das lesões arteriais coronarianas em pacientes com angina estável e instável. Dentre 91 pacientes com lesões complexas, 74 (81,3%) tinham trombo ( $p<0.001$ ), 52 (57,1%) tinham evidência de ruptura da placa ( $p<0.001$ ), 58 (63,7%) tinham calcificações ( $p<0.001$ ), na avaliação histológica. Concluíram que lesões complexas eram associadas com trombo ou ruptura da placa.

FEYTER et al. (1995), avaliaram as características das lesões relacionadas à isquemia através da angiografia e angioscopia e determinaram sua composição com ultra-som intra coronário em 44 pacientes com angina instável e 23 pacientes

com angina estável. As imagens angiográficas foram classificadas como não complexas (bordos lisos) ou complexas (bordos irregulares, lesões múltiplas e trombo). Imagens angioscópicas foram classificadas como estáveis (superfície lisa) ou trombóticas (trombo vermelho). As características das lesões pelo ultra-som foram classificadas como baixa eco-refringência, e alta eco-refringência com sombra acústica ou sem sombra acústica. Houve pouca correlação entre o quadro clínico e os achados angiográficos; lesão complexa (n=33) foi concordante com angina instável em 55% (24 de 44) e lesão não complexa (n=34) foi concordante com angina estável em 61% (14 de 23). Houve melhor correlação entre o quadro clínico e os achados da angioscopia; lesão angioscópica trombótica (n=34) foi concordante com angina instável em 68% (30 de 44) enquanto que uma lesão estável (n=33) foi concordante com angina estável em 83% (19 de 23). A composição da placa obtida pelo ultra-som foi similar em pacientes com angina estável e instável. Concluíram que a angiografia tinha um fraco poder de discriminação entre lesões da angina estável e instável; angioscopia demonstrava que ruptura da placa e trombose eram mais frequentes nos pacientes com angina instável, e que o ultra-som utilizado no estudo não discrimina entre lesões estáveis e instáveis.

DE SERVI et al. (1996), publicaram estudo correlacionando o quadro clínico e os achados angiográficos na angina instável, visando verificar a hipótese de que os achados discrepantes na prevalência de trombo na angina instável dependesse da inclusão de diferentes subgrupos clínicos nas diversas publicações. Fizeram a correlação entre as características clínicas dos pacientes incluídos no diagnóstico de angina instável, com os aspectos morfológicos obtidos pela angiografia e ultra-som intra coronário, e com os achados histopatológicos dos espécimes deri-

vados da aterectomia. Foram estudados 58 pacientes com angina instável (classe B da classificação de Braunwald) submetidos a arteriografia coronária, seguida por angioplastia coronária (n=20) ou aterectomia direcional (n=38). Lesões com morfologia complexa pela angiografia foram observadas em 31 pacientes (53%) sem qualquer relação significativa com os vários subgrupos clínicos. Pacientes da classe IB de Braunwald tiveram placas mais calcificadas que os pacientes da classe II e IIIB ( $p < 0.001$ ). Entre os pacientes com angina de repouso, aqueles com ondas T negativas no eletrocardiograma basal, bem como elevação transitória do segmento ST durante a dor, tiveram uma incidência significativamente maior de lesões não calcificadas ( $p = 0.001$  para ambos). Análise dos espécimes derivados da aterectomia revelaram lesões coronarianas agudas (trombo e/ou hemorragia intra placa) em 18 pacientes (47%). A análise multivariada revelou que a presença de onda T negativa no eletrocardiograma basal foi a única variável relacionada com a presença de lesões coronarianas agudas na histologia ( $p = 0.03$ ). Subgrupos de pacientes incluídos no amplo espectro da angina instável têm diferentes aspectos de morfológicos, com variável incidência de lesões agudas na histologia. Concluem os autores que estes dados provêm uma explicação para os achados discrepantes sobre a relevância da formação de trombo na patogênese da angina instável.

DANGAS et al. (1996), realizaram estudo para avaliar se havia correlação entre a classificação da angina instável proposta por BRAUNWALD e a morfologia das lesões coronarianas. Analisaram 284 pacientes com angina instável que foram submetidos a angiografia e concluíram que a classificação clínica proposta se correlacionava com a morfologia das lesões coronarianas.



### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 PACIENTES**

Este é um estudo de pacientes com diagnóstico de angina instável, que foram internados na Unidade Coronariana do Hospital Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. No período de novembro de 1994 a junho de 1996, 127 pacientes foram internados com hipótese diagnóstica de angina instável sendo que 100 pacientes consecutivos preencheram os critérios de inclusão que foram: Pacientes com diagnóstico clínico de angina instável cujo eletrocardiograma e dosagens das enzimas afastaram a possibilidade de infarto agudo do miocárdio, e que o estudo cineangiocoronariográfico identificou doença arterial coronária obstrutiva.

##### **3.1.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

As manifestações clínicas que levaram ao diagnóstico de angina instável foram: angina de início recente, angina progressiva, angina de repouso, angina prolongada com mais de 20 minutos e com caráter flutuante ou angina pós infarto do miocárdio (THÉROUX & WATERS, 1994).

##### **3.1.2 ELETROCARDIOGRAMA**

O aparelho eletrocardiógrafo utilizado, foi da marca Funbec, modelo ECG-5.

A análise dos registros eletrocardiográficos foi realizada pelo autor, com diagnóstico topográfico tanto das alterações de ST-T, como do infarto agudo do miocárdio, baseado no ECG.

Todas as alterações de ST-T que sugerissem isquemia, foram analisadas, independente de serem permanentes ou transitórias.

O diagnóstico eletrocardiográfico de infarto agudo do miocárdio utilizado no diagnóstico diferencial foi feito com os critérios clássicos (TE CHUAN, 1979; ROBERTS et al., 1994).

### **3.1.3 DOSAGEM DE ENZIMAS**

Foram realizadas dosagens seriadas de enzimas como a creatinoquinase (CK), a isoenzima da creatinoquinase (CK-MB) e a desidrogenase láctica (LDH) que deveriam estar dentro dos limites da normalidade ou apenas discretamente elevadas até no máximo duas vezes o limite superior do normal, se somente uma amostra fosse realizada. Se houvessem duas ou mais amostras de CK-MB separadas por pelo menos 4 horas, este aumento deveria ser menor que 50%. Nos pacientes admitidos com mais de 72 horas do episódio de dor, a análise da LDH era preferida, já que no caso ter ocorrido infarto do miocárdio os níveis da CK-MB poderiam ter retornado ao normal. Nos casos de angina pós infarto do miocárdio os valores da dosagens enzimáticas poderiam ainda estar elevadas (ROBERTS et al., 1994).

### **3.2 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA:**

Os pacientes foram classificados de acordo com a classificação de angina instável proposta previamente (BRAUNWALD, 1989), que se baseia nos seguintes aspectos: 1) A gravidade das manifestações clínicas; 2) As circunstâncias clínicas nas quais ocorre a angina instável; 3) A presença ou não de alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia, que podem ser transitórias durante os episódios isquêmicos sintomáticos e 4) A intensidade do tratamento. Nos pacientes com isquemia prolongada, o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foi excluído pela determinação seqüencial das enzimas séricas e análise do eletrocardiograma.

#### **3.2.1 QUANTO A SEVERIDADE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:**

Classe I - Angina de início recente e/ou angina progressiva:

Angina de início recente: pacientes com angina de início há menos de 2 meses, que surge aos esforços, com freqüência de três ou mais episódios por dia e de severa intensidade;

Angina progressiva ou “em crescendo”: pacientes com angina mais freqüente, mais severa, mais prolongada e ou precipitada por esforços menos intensos que previamente, mas que não apresentaram dor em repouso durante os últimos 2 meses.

Classe II - Angina de repouso, sub-aguda:

Pacientes com um ou mais episódios de angina de repouso durante o último mês mas que nas últimas 48 horas não apresentaram dor.

Classe III - Angina de repouso, aguda:

Pacientes que apresentaram um ou mais episódios de angina em repouso nas últimas 48 horas.

As manifestações descritas na classe I também podem ocorrer nas classes II e III. O diagnóstico de angina instável não pode ser mais considerado quando o paciente permanece assintomático ou apresente angina estável por mais de 2 meses.

### **3.2.2 QUANTO AS CIRCUNSTÂNCIAS CLÍNICAS :**

Classe A - Angina instável secundária:

Pacientes que desenvolvem angina instável secundária a condições extrínsecas ao leito vascular coronariano que intensificam a isquemia miocárdica como: anemia, febre, infecções, hipotensão, hipertensão arterial sistêmica não controlada, taquiarritmias, estresse emocional, tireotoxicose e hipoxemia secundária a insuficiência respiratória. Estas condições reduzem o suprimento de oxigênio ou aumentam o seu consumo pelo miocárdio.

Classe B - Angina instável primária:

Pacientes que desenvolvem angina instável na ausência de uma condição extra-cardíaca que intensifique a isquemia, como na classe A .

Classe C - Angina instável pós infarto do miocárdio:

Pacientes que desenvolvem angina instável nas primeiras 2 semanas após um infarto agudo do miocárdio documentado.

### **3.2.3 QUANTO AS ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS**

Pacientes com presença de anormalidades do segmento ST e da onda T (ST-T) no eletrocardiograma.

Pacientes com ausência de anormalidades do segmento ST e da onda T (ST-T) no eletrocardiograma.

Se um eletrocardiograma foi realizado durante um episódio de dor torácica, a presença ou ausência de anormalidades transitórias de ST-T era assinalada.

### **3.2.4 QUANTO A INTENSIDADE DE TRATAMENTO:**

1- Angina instável que ocorre na ausência de tratamento ou na vigência de mínimo tratamento medicamentoso.

2- Angina instável que ocorre na presença de tratamento convencional para a angina estável.

3- Angina instável que ocorre na presença de doses máximas toleradas de todas as três categorias de drogas empregadas no seu tratamento, incluindo o uso de nitroglicerina endovenosa.

Foram realizadas duas classificações da intensidade do tratamento: a primeira no momento da internação, isto, é com a medicação utilizada no tratamento ambulatorial dos pacientes e a segunda após todas as medicações necessárias para o tratamento clínico da angina instável terem sido empregadas, sendo denominadas respectivamente de intensidade do tratamento inicial e evolutivo.

A hipótese que esta classificação clínica tenha relação com os achados da cineangiocoronariografia foi testada utilizando-se também o sistema de escore descrito em 1993 (AHMED, et al., 1993). O escore na angina instável variava de 2 a 6 e era determinado pela soma dos escores da severidade: classe I = 1, classe II = 2 e classe III = 3. com os escores da circunstância clínica: classe A = 1, classe B = 2 e classe C = 3.

### **3.3 CINEANGIOCORONARIOGRAFIA**

Os pacientes foram encaminhados o mais precoce possível para realizar estudo hemodinâmico e cineangiocoronariográfico. O aparelho utilizado foi da marca Phillips, modelo Optimus 1050, com cinecâmara de 35mm e lentes de 10mm, utilizando-se velocidade de 15 quadros por segundo.

A coronariografia foi realizada ou pela via femoral ou braquial, utilizando-se as técnicas e cateteres padrões. Cada artéria coronária foi filmada seletivamente em pelo menos duas incidências ortogonais. Os exames foram analisados no projetor de filmes – “Tagarno”, por dois médicos hemodinamicistas em tempos diferentes, sendo que o primeiro foi “cego” quanto a classificação clínica dos pacientes, e o segundo é o orientador desta pesquisa. Todas as lesões coronarianas foram identificadas e a severidade das mesmas estimadas visualmente sendo expressa em percentual da redução do diâmetro (relação entre o menor diâmetro da lesão e o diâmetro normal da artéria) (ARIE, 1994). A lesão culpada era identificada com o auxílio do eletrocardiograma, procurando analisar alterações de ST-T em um grupo de derivações correspondentes ao território da artéria, da ventriculografia com aná-

lise da contração ventricular esquerda, procurando analisar a localização de anormalidades da movimentação regional da parede devido a presença de miocárdio isquêmico, e os detalhes da anatomia coronariana, particularmente o aspecto morfológico das lesões coronarianas (COOLS et al., 1992). Após a identificação da lesão culpada pelo quadro de angina instável, esta era analisada quanto a sua localização, severidade da estenose, perfusão, desenvolvimento de circulação colateral, presença de trombo e os aspectos morfológicos da placa aterosclerótica.

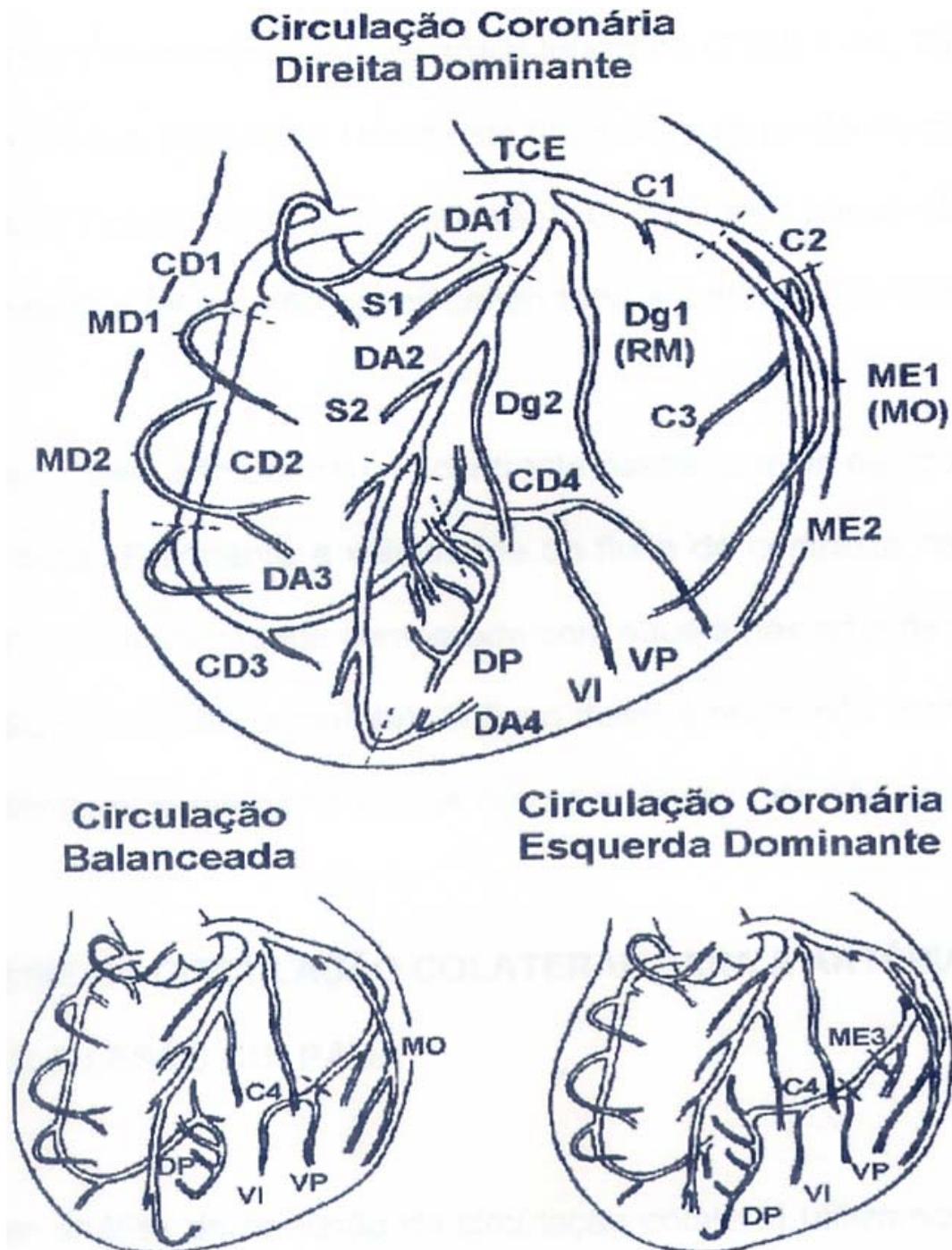
### **3.3.1 LOCALIZAÇÃO DA LESÃO CULPADA**

Para a localização da lesão foi utilizado o esquema de segmentos e ramos das artérias coronárias (DODGE et al., 1988). A lesão culpada era assinalada no respectivo esquema e sua localização registrada para análise posterior. Neste esquema o tronco da coronária esquerda (TCE), tinha apenas um segmento. A artéria descendente anterior (DA) era dividida em quatro segmentos definidos pela sua origem no tronco da coronária esquerda, o primeiro ramo septal (S1), o terceiro ramo septal (S3), a ponta do coração (apex cordis), e o seu término na parede inferior. O terceiro ramo septal (S3) origina-se próximo à curvatura da artéria descendente anterior (DA) na incidência oblíqua anterior direita e a origem do segundo ramo diagonal. Se nenhuma destas duas marcas eram identificadas, a transição entre o segundo e terceiro segmentos da DA era definida como a meia distância entre S1 e a ponta do coração. Entre os ramos da DA incluem-se os três maiores ramos septais (S1-S3) e os três maiores ramos diagonais (Dg1-Dg3). Um ramo mediano (RM) pode estar presente quando existe uma variação anatômica (tronco trifurcado).

A artéria circunflexa (Cx), com uma anatomia direita dominante era dividida em três partes (C1-C3) pelo primeiro e segundo ramos marginais esquerdos (ME1 e ME2). Neste caso, o ramo atrioventricular da artéria circunflexa (C3) era usualmente pequeno. Com uma anatomia balanceada, a Cx apresentava um quarto segmento (C4) distal à origem do ramo ventricular posterior (VP) e dava origem a um ramo da parede ventricular inferior (VI). Com uma anatomia esquerda dominante, a Cx também dava origem à artéria descendente posterior (DP). Em alguns pacientes, um grande ramo marginal obtuso (MO) servia com uma variante de ME1 e ME2. Um terceiro ramo marginal (ME3) era usualmente pequeno e freqüentemente ausente.

A artéria coronária direita (CD), com uma anatomia direita dominante, era dividida em quatro partes entre sua origem, o primeiro ramo marginal direito (MD1), o terceiro ramo marginal direito (MD3), o ramo descendente posterior (DP), e a origem do ramo ventricular posterior (VP). Um ramo da parede ventricular inferior era também especificado. Nos casos de uma anatomia balanceada, somente o ramo descendente posterior (DP) se originava da CD para suprir o septo inferior do ventrículo esquerdo. Com anatomia esquerda dominante, as artérias da parede inferior se originavam da artéria circunflexa, como descrito acima (vide figura 1).

FIGURA 1: ESQUEMA DE SEGMENTOS E RAMOS DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS (DODGE ET AL., 1988).



### **3.3.2 PERFUSÃO DA ARTÉRIA CULPADA**

Para a análise da perfusão foram utilizados os mesmos critérios definidos no estudo The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, TIMI Trial (1985):

Grau 0 (sem perfusão): Não existe fluxo além do ponto de oclusão.

Grau 1 ( penetração sem perfusão): O contraste passa além da área de obstrução mas fica retido, não opacificando toda a extensão do leito distal da artéria.

Grau 2 (perfusão parcial): O contraste passa através da obstrução e opacifica o leito distal. Entretanto a velocidade do fluxo do contraste nessas artérias é nitidamente mais lenta quando comparada com aquela nas artérias normais.

Grau 3 (perfusão completa): O fluxo distal à obstrução ocorre prontamente e a contrastação é semelhante às das outras artérias onde não existe obstrução.

### **3.3.3 ANÁLISE DA CIRCULAÇÃO COLATERAL PARA A ARTÉRIA QUE COM TEM A LESÃO CULPADA**

Para análise da perfusão da circulação colateral utilizamos os critérios do estudo “The Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) Trial, TIMI IIIA Trial (1993), que gradua a perfusão colateral como ausente (grau 0), tênue ou fraca (grau 1) e completamente desenvolvida (grau 2).

### **3.3.4 ANÁLISE DA PRESENÇA DE TROMBO**

A presença de trombo intracoronariano foi analisada segundo os critérios descrito no TIMI III A (TIMI III A trial, 1993). Os trombos foram classificados em trombo possível e trombo visível e sub classificados em graus:

Grau 1: Trombo possível foi definido como uma opacidade sugestiva de trombo, apresentando aspecto de massas intra arteriais, firmemente aderidas de forma plana ou achatada. Estas opacidades eram mais longas do que largas, não apresentavam saliências para dentro da luz do vaso e pareciam fazer parte de uma placa muito excêntrica. Estes trombos possíveis poderiam representar trombos mais antigos e organizados.

Trombo visível - foi definido como imagens radiotransparentes intra arteriais globulares, de forma arredondada ou polipóide, que faziam protusão para dentro da luz da artéria.

Grau 2: Trombo visível pequeno (menor que 0,5 vezes o diâmetro normal da luz da artéria na sua maior dimensão).

Grau 3: Trombo visível médio (0,5 - 1,5 vezes o diâmetro normal).

Grau 4: Trombo visível grande (maior que 1,5 vezes o diâmetro normal).

### **3.3.5 ASPECTOS MORFOLÓGICOS DA PLACA ATEROSCLERÓTICA**

A placa aterosclerótica, quando visível, foi também classificada como concêntrica, excêntrica ou muito excêntrica. Esta última foi definida pelo TIMI III A (1993), como uma placa que com bordo redondo, estreitava progressivamente a luz

do vaso até um ponto com estenose severa, freqüentemente localizada próximo ao seu bordo distal e que após este ponto apresentava uma expansão abrupta da luz. A margem oposta à placa não era envolvida no processo aterosclerótico e se encontrava retificada ou então arqueada para fora, como se houvesse uma compensação da placa invasora. A densidade do contraste que opacificava estas placas muito excêntricas eram freqüentemente débeis, sugerindo a presença do que se definiu como trombo possível.

Analizamos a superfície da placa quanto ao seu aspecto como lisa ou irregular, se havia ulceração, fissura ou dissecção da placa ou se havia calcificação ou hemorragia intra placa (isto é, quando o contraste preenchia uma cavidade intramural sem continuidade com a luz da artéria).

Baseados nestas características as lesões das artérias coronárias foram também classificadas de acordo com a classificação proposta por AMBROSE et al. (1985), a saber:

Estenoses concêntricas: estreitamento simétrico da artéria coronária, com bordos lisos ou levemente irregulares.

Estenoses excêntricas: estreitamento assimétrico da artéria coronária.

a. Lesão excêntrica tipo I: estenoses assimétricas com bordas lisas e base larga.

b. Lesão excêntrica tipo II: estenoses assimétricas com a forma de uma obstrução convexa, apresentando base estreita, devido à presença de um ou mais bordos salientes e irregulares.

Irregularidades múltiplas: lesões da artéria coronária com três ou mais estreitamentos seriados e severos ( $\geq 70\%$ ) ou irregularidades difusas da parede arterial.

### **3.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA**

Procedeu-se ao tratamento estatístico julgado adequado de acordo com a natureza dos dados contidos nesta pesquisa.

Para a análise individual das variáveis foram observadas suas freqüências e elaboradas nove tabelas.

Para relacionar a classificação de BRAUNWALD com os achados da cineangiocoronariografia, foram aplicados o Teste Qui-Quadrado e a Probabilidade Exata de Fischer para avaliação da independência das variáveis severidade e circunstâncias clínicas da angina, presença de alterações de ST-T no ECG e intensidade do tratamento inicial e evolutivo com as seguintes características da lesão culpada: grau de lesão, TIMI, circulação colateral, trombo e aspectos morfológicos da placa - tipo (concêntrica, excêntrica, muito excêntrica), superfície (lisa, irregular), fissura, ulceração, dissecação, calcificação, lesão (simples, complexa) ao nível de significância  $p < 0,05$ , com a elaboração de nove tabelas, e não foram avaliadas as independências entre as variáveis constantes em quadro, porque as mesmas não apresentavam freqüências esperadas compatíveis com as premissas do Teste Qui-Quadrado.

A análise estatística das variáveis da classificação de Braunwald quanto à severidade e às circunstâncias clínicas, foi realizada inicialmente utilizando-se as

três classes. Entretanto, estudou-se duas delas separadamente, como no caso da severidade, quando se comparou a classe II (angina de repouso com mais de 48 horas) e a classe III (angina de repouso com menos de 48 horas) e nas circunstâncias clínicas quando se avaliou as classes B (angina instável primária) e C (angina pós infarto do miocárdio), pois havia interesse de se observar o comportamento destas variáveis. No segundo caso, o número muito pequeno de pacientes da classe A, impediu a análise das três classes em conjunto.

Na análise estatística das variáveis constante no capítulo da cineangiocoronariografia, foram realizados agrupamentos quando julgado de interesse para o estudo. Assim agrupou-se lesões excêntricas e muito excêntricas, presença de colaterais graus 1 e 2, e perfusão avaliada pelo TIMI graus 1 e 2.

Na análise dos diversos tipos angiográficos da lesão coronariana, classificadas de acordo com AMBROSE et al., (1985), utilizou-se uma modificação que foi descrita por AHMED et al., (1993), onde se definiu lesões simples como o agrupamento das lesões concêntricas e excêntricas tipo I e lesões complexas como o agrupamento de lesões excêntricas tipo II e irregularidades múltiplas.

## **4. RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

### 4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Foram estudados 100 pacientes com diagnóstico de angina instável, 60 pacientes do sexo masculino e 40 pacientes do sexo feminino. A idade variou entre 29 e 81 anos com uma média etária de  $59 \pm 10$  anos.

Na história pregressa dos pacientes identificou-se 58 pacientes (58%) com angina de peito prévia. Infarto do miocárdio prévio ocorreu em 27 pacientes (27%), história de angioplastia coronária em 14 pacientes (14%) e cirurgia de revascularização miocárdica em 4 pacientes (4%).

Na avaliação dos fatores de risco, 65 pacientes (65%) tinham história de hipertensão arterial sistêmica, 23 (23%) eram diabéticos, 63 pacientes (63%) tinham história de tabagismo sendo que destes, 27 (42,86%) haviam parado de fumar. Os pacientes foram questionados sobre dislipidemia e 34 (34%) responderam afirmativamente, 45 (45%) responderam negativamente e 21 pacientes (21%) responderam que não sabiam. Quando questionados sobre história familiar de doença coronária, 58 pacientes (58%) responderam que sim, 39 (39%) responderam que não e 3 pacientes (3%) responderam que não sabiam.

## 4.2 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Em relação ao diagnóstico, 15% dos pacientes pertenciam à classe I, sendo 4 pacientes com angina de início recente e 11 pacientes com angina progressiva, sem dor em repouso. Angina de repouso foi referida por 85 pacientes (85%) com angina instável. O período de tempo entre o último episódio de dor em repouso e a cineangiocoronariografia foi mais de 48 horas em 26 pacientes (classe II, 26%) e menos que 48 horas em 59 (classe III, 59%). Entre os pacientes com angina de repouso, 44 tiveram angina com 20 minutos ou menos de duração, 32 tiveram angina prolongada, com mais de 20 minutos, e 9 pacientes apresentaram angina pós infarto agudo do miocárdio.

Quanto às circunstâncias clínicas, dos 100 pacientes somente 2 (2%) apresentaram angina instável secundária (classe A). Em 1 paciente a angina estável foi intensificada por estenose da valva aórtica e em outro a angina estável foi intensificada por crise hipertensiva e taquicardia supraventricular paroxística. Oitenta e nove pacientes (89%) tiveram angina instável primária (classe B), e 9 (9%) apresentaram angina instável pós infarto do miocárdio.

A hipótese de que esta classificação clínica tivesse relação com a anatomia da artéria coronária subjacente foi testada, utilizando-se também o sistema de escore descrito em 1993 (AHMED et AL., 1993). O escore variava de 2 a 6 e era determinado pela soma dos escore da severidade: classe I = 1, classe II = 2 e classe III = 3 e os escores da circunstância clínica: classe A = 1, classe B = 2 e classe C = 3. Nesta série 15 pacientes (15%) apresentaram escore 3, 28 (28%), escore 4; 48 pacientes (48%), escore 5 e 9 (9%) apresentaram o escore 6.

Quanto à intensidade do tratamento denominado inicial, 68 pacientes (68%) não estavam recebendo tratamento ou estavam usando terapêutica mínima, 30 (30%) utilizavam terapêutica convencional para angina de peito e 2 pacientes (2%) estavam utilizando terapêutica máxima, no momento da primeira avaliação na Unidade Coronariana.

Quanto à intensidade do tratamaneto evolutivo, 36 pacientes (36%) continuaram a necessitar de mínimo tratamento, 55 (55%) estabilizaram o quadro de angina com a terapêutica convencional e 9 (9%) necessitaram de utilizar a terapêutica máxima.

Quanto a presença de alterações eletrocardiográficas isquêmicas 73 pacientes (73%) apresentaram alterações e 27 (27%) não as apresentaram.

#### **4.3 AVALIAÇÃO DO ELETROCARDIOGRAMA**

Uma alteração de ST-T sugestiva de isquemia, foi identificada em 73 pacientes (73%) neste estudo.

Sinais eletrocardiográficos de infarto do miocárdio esteve presente em 24 pacientes (24%), sendo que destes, 9 (9%) tiveram diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (pacientes que desenvolveram angina pós infarto), e 15 pacientes (15%) diagnóstico de infarto antigo do miocárdio, com mais de 15 dias para o aparecimento do quadro de angina instável.

A localização das diferentes alterações eletrocardiograficas podem ser observadas nas tabelas 1 a 3, a seguir:

**TABELA 1 - LOCALIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DA ONDA T NEGATIVA EM 64 PACIENTES COM ANGINA INSTÁVEL**

| <b>LOCALIZAÇÃO</b>           | <b>Nº DE PACIENTES</b> |
|------------------------------|------------------------|
| Anterior extenso             | 9                      |
| Anterior extenso e inferior  | 1                      |
| Anterior e inferior          | 2                      |
| Anterior e lateral alta      | 3                      |
| Ântero-apical e lateral alto | 1                      |
| Ântero-lateral               | 12                     |
| Ântero-lateral e inferior    | 2                      |
| Ântero-septal                | 17                     |
| Anterior                     | 4                      |
| Inferior                     | 4                      |
| Ífero-lateral                | 2                      |
| Lateral                      | 4                      |
| Lateral alto                 | 3                      |
| <b>TOTAL DE PACIENTES</b>    | <b>64</b>              |

**TABELA 2 - LOCALIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DAS ALTERAÇÕES DO SEGMENTO ST - INFRADESNÍVEL EM 12, E SUPRADESNÍVEL EM 10 PACIENTES COM ANGINA INSTÁVEL**

| <b>LOCALIZAÇÃO</b>  | <b>INFRADESNÍVEL</b> | <b>SUPRADESNÍVEL</b> |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| Anterior            | 1                    | 1                    |
| Anterior extenso    | 2                    | -                    |
| Anterior e inferior | -                    | 1                    |
| Ântero-Lateral      | 4                    | -                    |
| Ântero-Septal       | -                    | 5                    |
| Inferior            | 1                    | 3                    |
| Lateral             | 2                    | -                    |
| Lateral Alto        | 2                    | -                    |
| <b>TOTAL</b>        | <b>12</b>            | <b>10</b>            |

**TABELA 3 - LOCALIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO EM 24 PACIENTES**

| <b>LOCAL DAS ALTERAÇÕES</b> | <b>Nº DE PACIENTES</b> |
|-----------------------------|------------------------|
| Ântero-septal               | 13                     |
| Anterior extenso            | 1                      |
| Anterior e Inferior         | 1                      |
| Inferior                    | 8                      |
| Pósterio-lateral            | 1                      |
| <b>TOTAL</b>                | <b>24</b>              |

#### 4.4 CARACTERÍSTICAS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICAS

##### 4.4.1 AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DAS LESÕES CORONARIANAS

O estudo quantitativo das lesões das artérias coronárias mostraram as seguintes distribuições, que podem ser analisadas na tabela abaixo:

**TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DO GRAU DE LESÕES DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS EM PACIENTES COM ANGINA INSTÁVEL**

| <b>ARTÉRIAS</b>      | <b>CD (%)</b> | <b>TCE (%)</b> | <b>DA (%)</b> | <b>CX (%)</b> |
|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>GRAU DE LESÃO</b> |               |                |               |               |
| Sem lesões           | 33            | 94             | 12            | 38            |
| Irregularidades      | 3             | 0              | 0             | 3             |
| Lesões 40-60%        | 8             | 5              | 9             | 10            |
| Lesões = 70%         | 10            | 0              | 12            | 9             |
| Lesões = 80%         | 8             | 0              | 10            | 12            |
| Lesões = 90%         | 13            | 0              | 17            | 10            |
| Lesões > 90%         | 15            | 1              | 32            | 12            |
| Oclusão total        | 10            | 0              | 8             | 6             |
| <b>TOTAL</b>         | <b>100</b>    | <b>100</b>     | <b>100</b>    | <b>100</b>    |

##### 4.4.2 AVALIAÇÃO QUALITATIVA DAS LESÕES CORONARIANAS

#### 4.4.2.1 LOCALIZAÇÃO DA LESÃO CULPADA.

A localização da lesão culpada ocorreu com maior freqüência no território da artéria descendente anterior e de seus ramos, onde se situaram 61% das lesões, seguida da artéria coronária direita com 23%, artéria circunflexa da coronária esquerda com 13% e por último o tronco da coronária esquerda, o ramo mediano e a ponte de safena para o primeiro ramo marginal esquerdo com 1% das lesões cada um.

A tabela 5 ilustra esta distribuição detalhadamente, segundo os critérios de DODGE et al., 1988.

**TABELA 5 - LOCALIZAÇÃO DA LESÃO CULPADA EM 100 PACIENTES COM ANGINA INSTÁVEL SEGUNDO OS CRITÉRIOS DE DODGE**

| <b>LOCALIZAÇÃO</b>   | <b>%</b>   |
|--|------------|
| Tronco da coronária esquerda                               | 1          |
| Artéria descendente anterior - segmento 1                  | 34         |
| Artéria descendente anterior - segmento 2                  | 23         |
| Artéria descendente anterior - segmento 3                  | 2          |
| Ramo diagonal -1 da artéria descendente anterior           | 2          |
| Ramo mediano   | 1          |
| Artéria circunflexa - segmento 1                           | 5          |
| Artéria circunflexa - segmento 2                           | 2          |
| Ramo marginal - 1 da artéria circunflexa                   | 5          |
| Ramo marginal - 2 da artéria circunflexa                   | 1          |
| Artéria coronária direita - segmento 1                     | 10         |
| Artéria coronária direita - segmento 2                     | 7          |
| Artéria coronária direita - segmento 3                     | 4          |
| Ramo descendente posterior da artéria coronária direita    | 2          |
| Ponte safena para o ramo marginal-1 da artéria circunflexa | 1          |
| <b>TOTAL</b>   | <b>100</b> |

O tipo de anatomia da circulação coronária foi analisado e notamos que em 87% da vezes a coronária direita era dominante, 5% tinham uma circulação balanceada e 8% tinham circulação esquerda dominante.

#### **4.4.2.2 GRAU DE ESTENOSE DA LESÃO CULPADA**

Em relação ao grau de estenose da lesão, 6 pacientes (6%) apresentaram uma lesão de 70%; 14 (14%), lesão de 80%; 30 pacientes (30%), lesão de 90% e 50 (50%) apresentaram um grau de lesão superior a 90% de obstrução da artéria considerada culpada.

#### **4.4.2.3 ESTUDO DA PERFUSÃO - CRITÉRIOS DO TIMI**

O estudo da perfusão coronária através dos critérios do TIMI mostra que 64 pacientes (64%) tiveram TIMI 3; 30 (30%), TIMI 2 e 6 (6%), TIMI 1.

#### **4.4.2.4 ANÁLISE DA CIRCULAÇÃO COLATERAL.**

Na análise do desenvolvimento de circulação colateral notou-se que nas artérias com lesão culpada a circulação colateral não foi visualizada (grau 0) em 92 pacientes (92%), tênue ou de fraca intensidade (grau 1) em 7 (7%) e desenvolvimento completo da circulação colateral (grau 2) foi observada em apenas 1 paciente (1%).

#### 4.4.2.5 TROMBO INTRACORONARIANO

A presença de trombo intracoronariano foi pesquisado neste estudo e notou-se que em 79 pacientes (79%) não haviam sinais angiográficos compatíveis com trombo, em 21 (21%) imagem angiográfica de trombo intra coronariano estava presente, havendo critérios de trombo possível-grau 1, em 6 pacientes (6%) e de trombo visível em 15 (15%), sendo que 8 apresentaram trombo grau 2; em 1, trombo grau 3 e 6 pacientes com trombo grau 4.

Na artéria coronária direita, observamos trombo intracoronariano em 11 pacientes (11%) distribuídos da seguinte maneira: trombo possível em 3 (3%) com lesão >90%, trombo visível em 8 (8%), sendo que 3 tinham lesão de 80%; 1 paciente, lesão de 90% e 4, lesão maior do que 90%. Vide figuras 3 e 6.

No tronco da coronária esquerda não se identificou trombo intracoronariano.

Na artéria descendente anterior trombo intra coronariano estava presente em 9 pacientes (9%) na seguinte proporção: trombo possível em 2 (2%), 1 com lesão de 90% e 1 com lesão > 90%, trombo visível em 7 pacientes (7%), sendo que 1 (1%) tinha lesão de 80%; 1 (1%), lesão de 90% e 5 pacientes (5%) lesão > 90%.

Na artéria circunflexa, observamos trombo intra coronariano em 3 pacientes (3%) , com a seguinte distribuição: trombo possível em 1 com lesão >90% e trombo visível em 2 , ambos também com lesão >90%.

#### 4.4.2.6 ASPECTOS MORFOLÓGICOS DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Os aspectos morfológicos da placa arterosclerótica foram analisados neste estudo e as seguintes características estavam presentes:

Lesões concêntricas em 57 pacientes (57%), lesões excêntricas em 31 (31%), lesões muito excêntricas em 10 (10%) e em 2 (2%) a lesão não foi possível de ser avaliada pela cineangiocoronariografia, devido a sua gravidade.

Lesões lisas estavam presentes em 53 pacientes (53%), e lesões irregulares em 45 (45%) e em 2 (2%) a lesão não foi possível de ser avaliada.

Fissura da placa aterosclerótica estava presente em 1 (1%), ulceração em 5 casos (5%), e dissecação da placa em 2 (2%). Calcificação da placa aterosclerótica ocorreu em 16 pacientes (16%) e não encontrou-se sinais de hemorragia intra placa em nenhum dos casos.

A distribuição de freqüência dos diversos tipos de lesão, segundo a classificação de AMBROSE et al.(1985), foi a seguinte:

lesões concêntricas, 45 pacientes (45%), vide figuras 2 e 3;

lesões excêntricas tipo I, 18 pacientes (18%) vide figura 4;

lesões excêntricas tipo II, 16 pacientes (16%) vide figuras 5 e 6;

lesões com irregularidades múltiplas, 21 pacientes (21%) vide figuras 7 e 8.



Figura 2: Artéria coronária esquerda em OAD à 30° com lesão crítica > 90%, concêntrica (classificação de AMBROSE), na artéria circunflexa

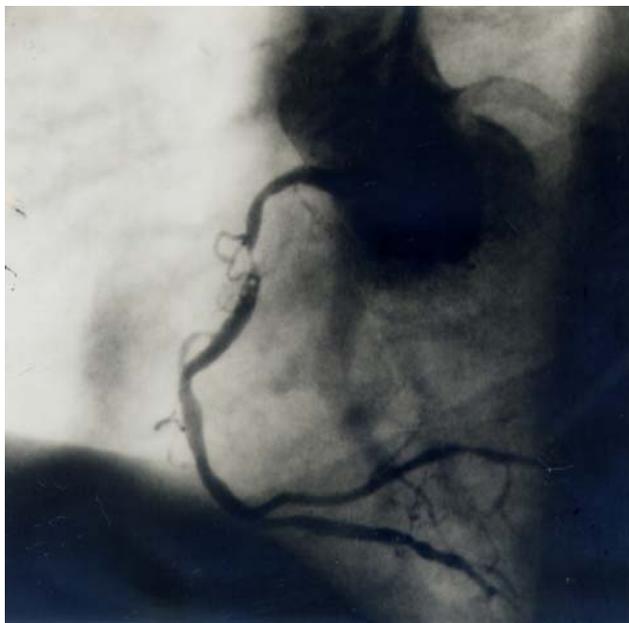


Figura 3: Artéria coronária direita em OAE à 45° com lesão crítica > 90%, concêntrica (classificação de AMBROSE), com trombo visível grau 4.



Figura 4: Artéria coronária esquerda em OAD à 30° com lesão crítica de 70%, excêntrica tipo I (classificação de AMBROSE), na artéria descendente anterior.

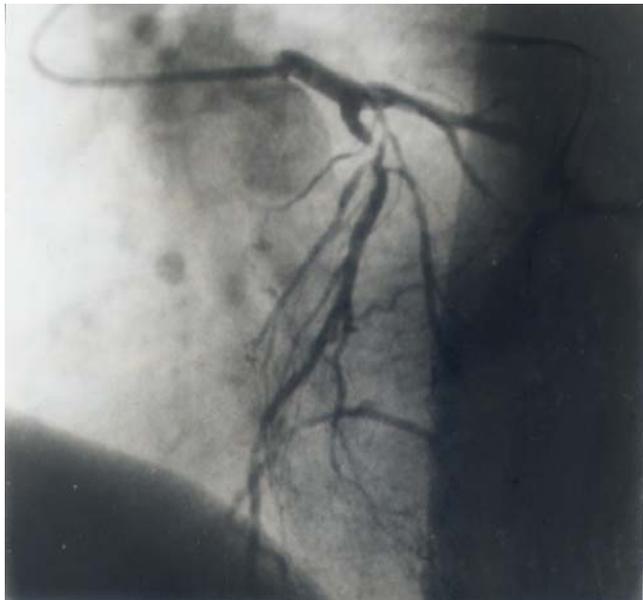


Figura 5: Artéria coronária esquerda em OAE à 45° com inclinação crânio-caudal 30°, lesão crítica crítica > 90%, excêntrica tipo II (classificação de AMBROSE) na artéria descendente anterior.

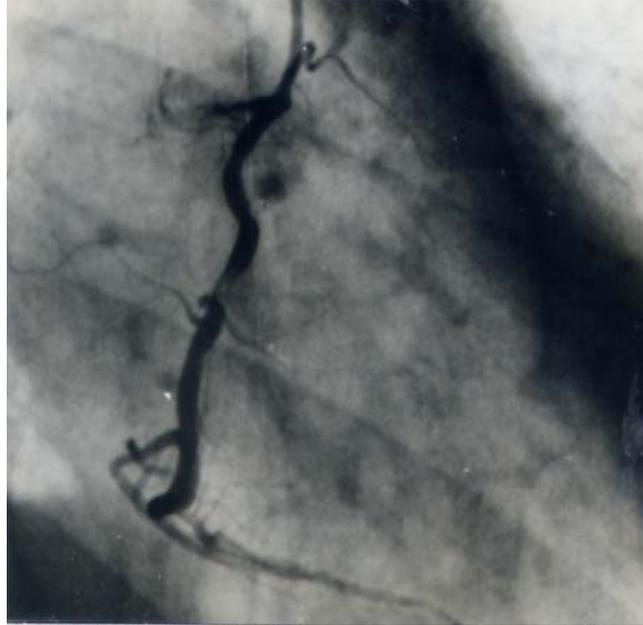


Figura 6: Artéria coronária direita em OAD à 30° com lesão crítica de 90%,excêntrica tipo II (classificação de AMBROSE), com trombo visível grau 4.



Figura 7: Artéria coronária direita em OAD à 30° com lesão crítica > 90%, com irregularidades múltiplas (classificação de AMBROSE).

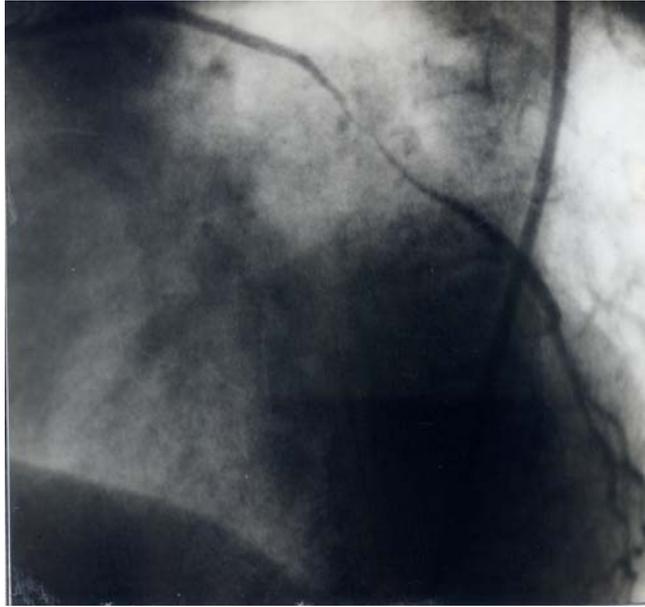


Figura 8: Ponte de safena aorto-ramo marginal da circunflexa em OAE à 45°, com lesão crítica > 90%, com irregularidades múltiplas (classificação de AMBROSE).

#### **4.5 ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD E OS ACHADOS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS DAS LESÕES CORONARIANAS.**

Como o objetivo deste estudo foi relacionar as diversas variáveis da classificação de BRAUNWALD da angina instável com os aspectos morfológicos da placa, pela cineangiocoronariografia, foram realizados estudos estatísticos para a avaliação da independência das mesmas nas diversas classes, com todos os aspectos morfológicos analisados.

Existiu dependência entre as seguintes variáveis pelo teste QUI-QUADRADO:

- Gravidade da angina (classes I, II e III) e TIMI (graus 1+2 e 3). Tabela 6.
- Gravidade da angina (classe II e III) e TIMI (graus 1+2 e 3). Tabela 7.
- Gravidade da angina (classe II e III) e Trombo. Tabela 8.
- Presença de alterações de ST-T no eletrocardiograma e TIMI (graus 1+2 e 3). Tabela 9.
- Presença de alterações de ST-T no eletrocardiograma e de trombo. Tabela 10.
- Presença de alterações de ST-T no eletrocardiograma e aspecto da superfície da placa. Tabela 11.
- Intensidade de tratamento evolutivo e presença de lesões simples e complexas. Tabela 12.

Existiu dependência pela Probabilidade Exata de Fisher entre:

Circunstâncias clínicas da angina (classes B e C) e trombo. Tabela 13.

TABELA 6 - TESTE QUI-QUADRADO PARA AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA ENTRE SEVERIDADE DA ANGINA (CLASSES I, II e III) E TIMI (GRAUS 1+2 e 3)

| TIMI       | 1+2 | 3  | TOTAL |
|------------|-----|----|-------|
| SEVERIDADE |     |    |       |
| I          | 5   | 10 | 15    |
| II         | 4   | 22 | 26    |
| III        | 27  | 32 | 59    |
| TOTAL      | 36  | 64 | 100   |

$$\chi^2 = 7,283$$

$$\text{g.l.} = 2$$

$$p = 0,0262$$

TABELA 7 - TESTE QUI-QUADRADO PARA AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA ENTRE SEVERIDADE DA ANGINA (CLASSES II e III) E TIMI (GRAUS 1+2 e 3)

| TIMI       | 1+2 | 3  | TOTAL |
|------------|-----|----|-------|
| SEVERIDADE |     |    |       |
| II         | 4   | 22 | 26    |
| III        | 27  | 32 | 59    |
| TOTAL      | 31  | 54 | 85    |

$$\chi^2 = 7,188$$

$$\text{g.l.} = 1$$

$$p = 0,007$$

TABELA 8 - TESTE QUI-QUADRADO PARA AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA ENTRE SEVERIDADE DA ANGINA (CLASSES II e III) e TROMBO

| TROMBO     | AUSENTE | PRESENTE | TOTAL |
|------------|---------|----------|-------|
| SEVERIDADE |         |          |       |
| II         | 24      | 2        | 26    |
| III        | 42      | 17       | 59    |
| TOTAL      | 66      | 19       | 85    |

$$\chi^2 = 4,639$$

$$g.l. = 1$$

$$p = 0,0313$$

TABELA 9 - TESTE QUI-QUADRADO PARA AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA ENTRE PRESENÇA DE ALTERAÇÕES DE ST-T NO ECG E E TIMI (GRAUS 1+2 e 3)

| TIMI       | 1+2 | 3  | TOTAL |
|------------|-----|----|-------|
| ALTERAÇÕES |     |    |       |
| Ausente    | 5   | 22 | 27    |
| Presente   | 31  | 42 | 73    |
| TOTAL      | 36  | 64 | 100   |

$$\chi^2 = 4,906$$

$$g.l. = 1$$

$$p = 0,0268$$

TABELA 10 - TESTE QUI-QUADRADO PARA AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA ENTRE PRESENÇA DE ALTERAÇÕES DE ST-T NO ECG E TROMBO

| TROMBO<br>ALTERAÇÕES | AUSENTE | PRESENTE | TOTAL |
|----------------------|---------|----------|-------|
| Ausente              | 25      | 2        | 27    |
| Presente             | 54      | 19       | 73    |
| TOTAL                | 79      | 21       | 100   |

$$\chi^2 = 4,119$$

$$g.l. = 1$$

$$p = 0,0424$$

TABELA 11 - TESTE QUI-QUADRADO PARA AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA ENTRE PRESENÇA DE ALTERAÇÕES DE ST-T NO ECG E ASPECTOS DA SUPERFÍCIE DA PLACA

| PLACA<br>ALTERAÇÕES | LISA | IRREGULAR | TOTAL |
|---------------------|------|-----------|-------|
| Ausente             | 20   | 7         | 27    |
| Presente            | 33   | 38        | 71    |
| TOTAL               | 53   | 45        | 98    |

$$\chi^2 = 5,998$$

$$g.l. = 1$$

$$p = 0,0143$$

TABELA 12 - TESTE QUI-QUADRADO PARA AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA ENTRE INTENSIDADE DO TRATAMENTO EVOLUTIVO E PRESENÇA DE LESÕES SIMPLES E COMPLEXAS

| PLACA<br>INTENSIDADE | SIMPLES | COMPLEXA | TOTAL |
|----------------------|---------|----------|-------|
| 1                    | 24      | 12       | 36    |
| 2                    | 37      | 18       | 55    |
| 3                    | 2       | 7        | 9     |
| TOTAL                | 63      | 37       | 100   |

$$\chi^2 = 7,059$$

$$g.l. = 2$$

$$p = 0,0293$$

TABELA 13 - PROBABILIDADE EXATA DE FISHER PARA AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA ENTRE CIRCUNSTÂNCIAS CLÍNICAS DA ANGINA (CLASSES B e C) E TROMBO

| TROMBO<br>CIRCUNSTÂNCIAS | AUSENTE | PRESENTE | TOTAL |
|--------------------------|---------|----------|-------|
| B                        | 73      | 16       | 89    |
| C                        | 4       | 5        | 9     |
| TOTAL                    | 77      | 21       | 98    |

$$p = 0,0202$$

A distribuição dos achados cineangiocoronariográficos das lesões coronarianas, quanto à severidade e quanto às circunstâncias clínicas, segundo a classificação de BRAUNWALD, (1989), podem ser analisadas nas tabelas 14 e 15 respectivamente.

**TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS DAS LESÕES CORONARIANAS QUANTO À SEVERIDADE SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD**

| ACHADOS<br>CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS | SEVERIDADE |      |             |      |              |      |
|---------------------------------------|------------|------|-------------|------|--------------|------|
|                                       | I (n = 15) |      | II (n = 26) |      | III (n = 59) |      |
|                                       |            | %    |             | %    |              | %    |
| TIMI < 3                              | 5          | 33,3 | 4           | 15,4 | 27           | 45,8 |
| Circulação colateral (graus 1 + 2)    | 1          | 6,7  | 3           | 11,5 | 4            | 6,8  |
| Trombo                                | 2          | 13,3 | 2           | 7,7  | 17           | 28,8 |
| Placa Concêntrica                     | 10         | 66,7 | 15          | 57,7 | 32           | 54,2 |
| Placa Excêntrica                      | 4          | 26,7 | 9           | 34,6 | 18           | 30,5 |
| Placa Muito Excêntrica                | 1          | 6,7  | 1           | 3,8  | 8            | 13,5 |
| Placa Lisa                            | 9          | 60   | 15          | 57,7 | 29           | 49   |
| Placa Irregular                       | 6          | 40   | 10          | 38,5 | 29           | 49   |
| Fissura                               | -          | -    | -           | -    | 1            | 1,7  |
| Ulceração                             | 1          | 6,7  | 1           | 3,8  | 3            | 5,1  |
| Dissecção                             | -          | -    | 1           | 3,8  | 1            | 1,7  |
| Calcificação                          | 2          | 13   | 5           | 19,2 | 9            | 15,3 |

\* Não foi possível avaliar a lesão em 2 pacientes.

**TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS DAS LESÕES CORONARIANAS QUANTO ÀS CIRCUNSTÂNCIAS CLÍNICAS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD**

| ACHADOS<br>CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS | CIRCUNSTÂNCIAS CLÍNICAS |     |            |      |           |      |
|---------------------------------------|-------------------------|-----|------------|------|-----------|------|
|                                       | A (n = 2)               |     | B (n = 89) |      | C (n = 9) |      |
|                                       |                         | %   |            | %    |           | %    |
| TIMI < 3                              | 1                       | 50  | 30         | 33,7 | 5         | 55,5 |
| Circulação colateral (graus 1 + 2)    | -                       | -   | 6          | 6,7  | 2         | 22,2 |
| Trombo                                | -                       | -   | 16         | 18,0 | 5         | 55,5 |
| Placa Concêntrica                     | 1                       | 50  | 50         | 56,2 | 6         | 66,6 |
| Placa Excêntrica                      | 1                       | 50  | 28         | 31,5 | 2         | 22,2 |
| Placa Muito Excêntrica                | -                       | -   | 9          | 10,1 | 1         | 11,1 |
| Placa Lisa                            | -                       | -   | 50         | 56,2 | 3         | 33,3 |
| Placa Irregular                       | 2                       | 100 | 37         | 41,6 | 6         | 66,6 |
| Fissura                               | -                       | -   | 1          | 1,1  | -         | -    |
| Ulceração                             | -                       | -   | 4          | 4,5  | 1         | 11,1 |
| Dissecção                             | -                       | -   | 1          | 1,1  | 1         | 11,1 |
| Calcificação                          | -                       | -   | 15         | 16,8 | 1         | 11,1 |

\* Não foi possível avaliar a lesão em 2 pacientes.

Apresentaram independência as variáveis apresentadas na tabela 16, abaixo:

TABELA 16 - RESULTADOS NÃO SIGNIFICATIVOS DO TESTE QUI-QUADRADO ( $\chi^2$ ) E DA PROBABILIDADE EXATA DE FISHER (P.E.F.) ENTRE AS DIVERSAS VARIÁVEIS DA CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD E DOS ACHADOS DA CINEANGIOCORONARIOGRAFIA

| CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD          | ACHADOS                    | TESTE    | p    |
|-------------------------------------|----------------------------|----------|------|
| Severidade- classes I, II e III     | trombo                     | $\chi^2$ | 0,06 |
|                                     | tipo da placa*             | $\chi^2$ | 0,71 |
|                                     | superfície da placa        | $\chi^2$ | 0,62 |
|                                     | lesões simples e complexas | $\chi^2$ | 0,67 |
| Severidade- classes II e III        | circulação colateral       | $\chi^2$ | 0,37 |
|                                     | tipo da placa*             | $\chi^2$ | 0,68 |
|                                     | superfície da placa        | $\chi^2$ | 0,40 |
|                                     | calcificação               | P.E.F.   | 0,42 |
| Circunstâncias - classes B e C      | TIMI (graus 1+2 e 3)       | P.E.F.   | 0,17 |
|                                     | circulação colateral       | P.E.F.   | 0,16 |
|                                     | tipo da placa*             | P.E.F.   | 0,43 |
|                                     | superfície da lesão        | P.E.F.   | 0,15 |
|                                     | calcificação               | P.E.F.   | 0,54 |
| Alterações no ECG                   | circulação colateral       | P.E.F.   | 0,37 |
|                                     | tipo da placa*             | $\chi^2$ | 0,89 |
|                                     | calcificação               | P.E.F.   | 0,12 |
|                                     | lesões simples e complexas | $\chi^2$ | 0,10 |
| Intensidade do tratamento evolutivo | grau de lesão              | $\chi^2$ | 0,57 |
|                                     | TIMI (graus 1+2 e 3)       | $\chi^2$ | 0,65 |
|                                     | trombo                     | $\chi^2$ | 0,96 |
|                                     | tipo da placa*             | $\chi^2$ | 0,98 |
|                                     | calcificação               | $\chi^2$ | 0,68 |
| Escore                              | TIMI (graus 1+2 e 3)       | $\chi^2$ | 0,08 |
|                                     | tipo da placa*             | $\chi^2$ | 0,75 |
|                                     | lesões simples e complexas | $\chi^2$ | 0,22 |

\* Tipo da placa: concêntrica e excêntrica + muito excêntrica

\*\*Escore: severidade + circunstâncias

Não foram avaliadas as independências entre as variáveis constantes no quadro 1, porque as mesmas não apresentavam frequências esperadas compatíveis com as premissas do Teste Qui-Quadrado.

QUADRO 1 - INDEPENDÊNCIAS NÃO AVALIADAS ENTRE AS DIVERSAS VARIÁVEIS DA CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD E DOS ACHADOS DA CINEANGIOCORONARIOGRAFIA

| CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD           | ACHADOS  |
|--------------------------------------|--|
| Severidade- classes I, II e III      | grau de lesão<br>circulação colateral<br>fissura, ulceração e dissecção<br>calcificação  |
| Severidade- classes II e III         | grau de lesão<br>fissura, ulceração e dissecção  |
| Circunstâncias - classes A, B e C    | grau de lesão<br>TIMI (graus 1+2 e 3)<br>circulação colateral<br>trombo<br>tipo da placa*<br>superfície da placa<br>fissura, ulceração e dissecção<br>calcificação<br>lesões simples e complexas |
| Circunstâncias - classes B e C       | grau de lesão<br>fissura, ulceração e dissecção<br>lesões simples e complexas  |
| Alterações no ECG                    | grau de lesão<br>fissura, ulceração e dissecção  |
| Intensidade do tratamento inicial    | grau de lesão<br>TIMI (graus 1+2 e 3)<br>circulação colateral<br>trombo<br>tipo da placa*<br>superfície da placa<br>fissura, ulceração e dissecção<br>calcificação<br>lesões simples e complexas |
| Intensidade do tratamento evolutivo  | grau de lesão<br>circulação colateral<br>superfície da placa<br>fissura, ulceração e dissecção   |
| Escore (severidade + circunstâncias) | grau de lesão<br>circulação colateral<br>trombo<br>superfície da placa<br>fissura, ulceração e dissecção<br>calcificação   |

\* Tipo da placa: concêntrica e excêntrica + muito excêntrica

A distribuição dos achados cineangiocoronariográficos das lesões coronarianas em relação à severidade, segundo as classificações de AMBROSE, et al., (1985) e BRAUNWALD, (1989), podem ser analisadas na tabela 17, a seguir:

**TABELA 17 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS DAS LESÕES CORONARIANAS EM RELAÇÃO À SEVERIDADE SEGUNDO AS CLASSIFICAÇÕES DEAMBROSE E BRAUNWALD**

| ACHADOS                   | SEVERIDADE |       |           |       |            |       |
|---------------------------|------------|-------|-----------|-------|------------|-------|
|                           | I (n=5)    |       | II (n=26) |       | III (n=59) |       |
|                           |            | %     |           | %     |            | %     |
| Placa Concêntrica         | 8          | 53,3  | 10        | 38,5  | 27         | 45,8  |
| Placa Excêntrica Tipo I   | 3          | 20,2  | 6         | 23,1  | 9          | 15,2  |
| Placa Excêntrica Tipo II  | 1          | 6,7   | 3         | 11,5  | 12         | 20,3  |
| Irregularidades Múltiplas | 3          | 20,0  | 7         | 26,9  | 11         | 18,7  |
| Total                     | 15         | 100,0 | 26        | 100,0 | 59         | 100,0 |

A distribuição dos achados cineangiocoronariográficos das lesões coronarianas em relação às circunstâncias clínicas segundo as classificações de AMBROSE et Al., (1985) e BRAUNWALD, (1989), podem ser analisadas na tabela 18, a seguir:

**TABELA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS CINEANGIOCORONARIOGRÁFICOS DAS LESÕES CORONARIANAS EM RELAÇÃO ÀS CIRCUNSTÂNCIAS CLÍNICAS SEGUNDO AS CLASSIFICAÇÕES DE AMBROSE E BRAUNWALD**

| ACHADOS                   | CIRCUNSTÂNCIAS CLÍNICAS |       |         |       |        |       |
|---------------------------|-------------------------|-------|---------|-------|--------|-------|
|                           | A (n=2)                 |       | B(n=89) |       | C(n=9) |       |
|                           |                         | %     |         | %     |        | %     |
| Placa Concêntrica         | -                       | -     | 42      | 47,2  | 3      | 33,3  |
| Placa Excêntrica Tipo I   | 1                       | 50,0  | 17      | 19,1  | -      | -     |
| Placa Excêntrica Tipo II  | -                       | -     | 14      | 15,7  | 2      | 22,2  |
| Irregularidades Múltiplas | 1                       | 50,0  | 16      | 18,0  | 4      | 44,4  |
| Total                     | 2                       | 100,0 | 89      | 100,0 | 9      | 100,0 |

## 5. DISCUSSÃO

## **5. DISCUSSÃO**

### **5.1 A METODOLOGIA EMPREGADA.**

A seleção dos pacientes para este estudo foi feita de maneira consecutiva. Todos os pacientes com diagnóstico de angina instável internados no período compreendido entre novembro de 1994 e junho de 1996, eram candidatos para entrar no estudo. Não houve modificação na conduta, pois na Unidade Coronariana do Hospital Cajuru existe um protocolo para atendimento destes pacientes que inclui a realização, o mais precoce possível, do estudo hemodinâmico e cineangiocoronariográfico.

#### **5.1.1 A POPULAÇÃO ESTUDADA**

Os 100 pacientes que fazem parte deste estudo, foram selecionados de maneira consecutiva. Todos preencheram os critérios de inclusão descritos na casuística e métodos.

#### **5.1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O termo angina instável refere-se ao aumento no número, severidade ou duração dos episódios de angina. Os sintomas passam a ocorrer em níveis de esforço mais baixo, algumas vezes surgindo com mínimos esforços. Na sua forma

mais típica, a angina ocorre em repouso. Os episódios de dor podem também ser mais severos, prolongados e menos responsivos a nitratos, freqüentemente com crises que recorrem logo após o alívio da crise anterior. Quando a dor demora mais que 30 minutos, deve ser feito o diagnóstico diferencial com infarto agudo do miocárdio pelo seu caráter flutuante. A angina instável recebe a denominação de angina de início recente quando surge nos últimos 2 meses e é denominada como angina progressiva ou “em crescendo” quando ocorre em pacientes com história prévia de angina de peito estável.

Dentre as manifestações clínicas da angina instável deve-se reconhecer três antecedentes clínicos que têm importância no prognóstico:

- 1) angina pós infarto do miocárdio, termo utilizado para denominar a angina recorrente que se desenvolve entre 24 horas e 1 mês após o infarto do miocárdio (THÉROUX, 1994).

A definição do período de tempo que podemos considerar a angina como pós infarto do miocárdio varia entre os diversos autores, desde a fase hospitalar pós infarto agudo do miocárdio (RIBEIRO, et al., 1994), 2 semanas (BRAUNWALD, 1989), até 1 mês (THÉROUX, 1994);

- 2) angina instável pós cirurgia de revascularização do miocárdio prévio;

- 3) angina recorrente pós angioplastia transluminal coronária. Nesta situação, se a angina ocorre nos primeiros 6 meses após o procedimento, geralmente está associada com reestenose. Porém se ocorre após 6 meses, é possível que esteja presente uma nova “lesão ativa” ( THÉROUX, 1987; THÉROUX & WATERS, 1994).

No presente estudo foram utilizadas estas definições porém não se analisou separadamente a angina instável pós cirurgia de revascularização miocárdica e angina recorrente pós angioplastia transluminal coronária, além de ter sido considerado o prazo de 2 semanas para fazer o diagnóstico de angina pós infarto do miocárdio, pois seguimos as orientações de Eugene Braunwald, (BRAUNWALD, 1989).

### **5.1.3 LABORATÓRIO: ELETROCARDIOGRAMA E ENZIMAS**

No diagnóstico diferencial com infarto agudo do miocárdio, foram utilizados os critérios clássicos para afastar o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio tanto pelo eletrocardiograma (TE CHUAN, 1979), como pela avaliação enzimática (ROBERTS et al., 1994).

Na instituição o eletrocardiograma é realizada nos diversos setores como: Emergência, Métodos Gráficos, Hemodinâmica e Unidade Coronariana por pessoal diferente, nos diversos plantões. Por este motivo, não se conseguiu uniformidade nas anotações dos horários da realização do eletrocardiograma e sua relação temporal com os sintomas dos diversos pacientes. Isto prejudicou a análise das alterações eletrocardiográficas, pois a avaliação das alterações transitórias de ST-T que ocorrem durante o episódio de angina, não pode ser realizada.

Analisou-se portanto em conjunto todas as alterações de ST-T, tanto as transitórias, como as permanentes, o que possivelmente reduziu a sua especificidade para detectar isquemia, visto que outras alterações presentes, tais como, hipertrofia ventricular esquerda, alterações da condução intra ventricular do estímulo

e distúrbios metabólicos, que também podem alterar ST-T, não puderam ser afastados.

#### **5.1.4 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA ANGINA INSTÁVEL**

Neste estudo foi utilizada a classificação proposta por Eugene Braunwald em 1989, que encontra-se descrita em detalhes na casuística e métodos.

Alguns pontos desta classificação merecem discussão. Ela permite a graduação dos pacientes com angina instável desde condições mais leves até às mais severas.

Um exemplo de uma forma leve seria um paciente com angina estável crônica que desenvolve intensificação da angina após perda sangüínea e que não tem alterações do segmento ST ou onda T no eletrocardiograma, durante a dor. Este paciente estaria na classe I A sem alterações eletrocardiográficas (I , angina progressiva; A, angina instável secundária).

Um exemplo de forma mais grave seria o paciente com recorrentes episódios de angina de repouso, com infradesnível transitório do segmento ST alguns dias após o infarto agudo do miocárdio. Este paciente estaria na classe III C com alterações eletrocardiográficas (classe III, angina de repouso, aguda; C, angina instável pós infarto do miocárdio).

A angina instável é uma condição dinâmica, e os pacientes podem inicialmente estar em uma classe e se mover para outra de acordo com a evolução da doença ou devido a resposta ao tratamento. Por exemplo, um paciente com angina de início recente que surge aos esforços estaria na classe I B, se o paciente passa

a apresentar angina de repouso ele passaria para a classe III B. Se, no entanto, a dor não apresenta recorrência por 48 horas, ele seria classificado com II B.

A classificação da intensidade segundo Eugene Braunwald pode ser usada como se segue: Um paciente com história de angina primária de repouso que ocorre após infarto agudo do miocárdio, que não esteja recebendo tratamento, estaria na classe III C1. Se o episódio de dor persiste, a despeito do tratamento convencional para angina instável, o paciente passaria para a classe III C2; se o paciente utilizar nitroglicerina endovenosa e os episódios de dor desaparecessem por mais que 48 horas, o paciente seria classificado como II C3.

BRAUNWALD refere que embora esta seja uma classificação clínica da angina instável, ela pode estar relacionada a doença subjacente (BRAUNWALD, 1989).

Neste estudo foram utilizados estes mesmos critérios, sendo que na avaliação da intensidade do tratamento, os pacientes eram classificados no momento da internação e também após receberem o tratamento adequado, denominados respectivamente de intensidade do tratamento inicial e evolutivo.

### **5.1.5 CINEANGIOCORONARIOGRAFIA**

Este foi o método utilizado para a análise das lesões coronarianas, pois é prático e utilizado de rotina na avaliação diagnóstica dos pacientes internados com angina instável. Além disso, este é o método empregado na maioria dos estudos publicados sobre o assunto (NEILL et al., 1980; VETROVEC et a., 1981; AMBROSE et al., 1985; CAPONE et al., 1985; WILLIAMS et al., 1988; GOTOH et al., 1988;

FREEMAN et al., 1989; COOLS et al., 1992; HAFT et al., 1995; DE SERVI et al., 1996).

Quando se compara os resultados da angiografia, com estudos histopatológicos (FALK, 1983; LEVIN & FALLON, 1982), notou-se que existe relativa correspondência entre a presença de lesões excêntricas, irregulares e trombos intra arteriais observados na angiografia pós morte com o achado de uma placa rota na microscopia. No entanto, estudos que utilizaram angiografia em comparação com a angioscopia para a avaliação de lesões coronarianas, demonstraram uma menor sensibilidade da angiografia. SHERMAN et al. em 1986, relataram que dentre 7 pacientes que apresentavam trombo visível pela angioscopia e entre 4 pacientes com lesões complexas, somente 1 paciente em cada grupo foi identificado pela angiografia. ESCOBAR et al., em 1993, publicaram seus resultados de um estudo realizado em 64 pacientes com angina instável. A angioscopia provou ser significativamente mais sensível para a análise de morfologia da placa intra coronariana, identificando mais placas complexas (91%), rupturas de placas (84%) e trombo (73%) do que a angiografia que identificou respectivamente 67, 64 e 34% destas alterações.

Portanto, baseados nestes estudos, deve-se ter em mente que os resultados do presente estudo, no tocante a identificação de lesões complexas, podem estar subestimados.

A interpretação dos filmes não levou em conta apenas a severidade e extensão das lesões da doença coronária, pois estes critérios não fornecem informações úteis para o diagnóstico de angina instável, visto que tanto a extensão, como a severidade das lesões não distinguem os pacientes com angina instável daqueles com angina estável (THÉROUX e WATERS, 1994).

Após a identificação de todas as lesões coronárias, a lesão considerada culpada pela angina instável era identificada com a ajuda do eletrocardiograma, se este apresentasse alteração de ST-T, e da ventriculografia com alterações da mobilidade da parede, e os detalhes da morfologia das lesões. Esta lesão era então analisada criteriosamente, avaliando-se além da sua severidade, outros aspectos como: localização, perfusão, desenvolvimento de circulação colateral, presença de trombo, e os aspectos morfológicos da placa aterosclerótica. Nesta avaliação, procurou-se utilizar os critérios considerados clássicos (COOLS, et al., 1992; TIMI III A, 1993), e definidos na casuística e métodos.

## **5.2 RESULTADOS OBTIDOS**

### **5.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

#### **5.2.1.1 IDADE E SEXO**

A angina instável ocorre mais freqüentemente no sexo masculino, numa freqüência de distribuição que varia entre 62 e 98% em diversos estudos clínicos (GOTOH et al., 1988; WILLIAMS et al., 1988; COOLS, et al., 1992; AHMED, et al., 1993; HUSSAIN et al., 1995; DE SERVI et al., 1996), a média etária varia entre  $51 \pm 6$  anos a  $63 \pm 10,8$  anos (WILLIAMS et al., 1988; COOLS et al., 1992; AHMED, et al., 1993; HUSSAIN et al., 1995; DE SERVI et al., 1996).

No presente estudo, o sexo masculino também foi mais freqüente (60%), porém em um nível um pouco mais baixo do que os dados da literatura, atribuível

ao acaso. A média etária de  $59 \pm 10$  anos comparou-se perfeitamente aos dados já mencionados.

### **5.2.1.2 HISTÓRIA PREGRESSA**

História prévia da angina de peito ocorreu em 74,23% dos pacientes em um estudo prospectivo de 101 pacientes com angina instável para avaliação da morfologia das lesões coronárias, pela angiografia (WILLIAMS, et al., 1988), porém em um outro estudo, que analisou a relação entre a apresentação e classificação da angina instável com parâmetros clínicos, coronariográficos e função ventricular esquerda, retrospectivamente, em 89 pacientes (73 com angina instável e 16 com infarto do miocárdio não Q), a frequência de angina prévia foi de 26,1% (BRÍZIDA et al., 1995).

No presente estudo, que avaliou prospectivamente os pacientes com angina instável, 58% apresentavam uma história prévia de angina de peito.

A história pregressa de infarto do miocárdio está presente em pacientes com angina instável em uma frequência que varia entre 28 a 41% em diversos estudos clínicos sobre angina instável (HUSSAIN et al., 1995; BUGIARDINI et al., 1995; CALVIN et al., 1995; BRÍZIDA et al., 1995). Na causuística desta dissertação, 27% dos pacientes referiam um passado de infarto do miocárdio.

BRÍZIDA et al., em 1995, em um estudo clínico de pacientes portadores de angina instável, referem que 9% dos pacientes tinham um passado de angioplastia transluminal coronária e 22% de operação de revascularização miocárdica. Os da-

dos dos nossos resultados mostram que 14% dos pacientes haviam sido submetidos a angioplastia transluminal coronária e 4% tinham sido operados.

Na análise dos fatores de risco da doença arterial coronária, observou-se que hipertensão arterial sistêmica é bastante freqüente, com uma distribuição que varia entre 26,8% a 64% em diversos estudos clínicos (COOLS, et al., 1992; AHMED, et al., 1993; CALVIN et al., 1995; HUSSAIN et al., 1995). Os dados mostram que 65% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial, portanto um pouco acima dos dados da literatura. Diabetes melito ocorreu em 23% dos pacientes, semelhante aos dados da literatura (AHMED, et al., 1993; BRÍZIDA et al., 1995). História de tabagismo geralmente é referida por aproximadamente 50% dos pacientes internados com quadro clínico de angina instável (AHMED, et al., 1993; CORTINA et al., 1995; CALVIN et al., 1995). Neste estudo, 63% dos pacientes referiam história de tabagismo, sendo que destes, 42% eram ex-tabagistas, em tempo variável.

BRÍZIDA et al., (1995), referem que em 24% dos pacientes avaliados com angina instável e infarto do miocárdio, havia história familiar de doença arterial coronariana. Entre os pacientes deste estudo, 58% referiram antecedentes familiares.

A realização de lipidograma não faz parte do protocolo de avaliação e tratamento de angina instável na Instituição, baseados na orientação do Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia de 1993, que recomenda evitar a obtenção da amostra sangüínea no período de 3 semanas seguintes a uma enfermidade leve ou de 3 meses após doença clínica grave (inclusive infarto do miocárdio). Os dados referentes a dislipidemias foram colhidos apenas pela história clínica, sendo portanto impróprios para comparação com a literatura.

### 5.2.1.3 ELETROCARDIOGRAMA

Na análise dos resultados, observou-se que existiu dependência entre as alterações eletrocardiográficas de ST-T e TIMI (graus 1 +2 e 3) com  $p = 0,0268$ , presença de trombo com  $p = 0,0424$  e os aspectos da superfície da placa lisa ou irregular, com  $p = 0,0143$ . Estes dados porém, não foram conclusivos pois, como foi discutido anteriormente na metodologia, não se conseguiu utilizar os critérios da alteração transitória de ST-T como descreveu BRAUNWALD (1989).

Em um estudo sobre a correlação entre os achados clínicos e morfológicos na angina instável, DE SERVI et al., (1996), utilizaram os critérios de análise das alterações de ST-T tanto no ECG basal, como alterações transitórias durante a dor. A análise multivariada revelou que a onda T negativa no eletrocardiograma basal relacionou-se com a presença de lesões coronárias agudas na histologia de espécimes de aterectomia com  $p = 0,03$ .

### 5.2.1.4 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico de angina instável inclui um grupo heterogêneo de pacientes que variam amplamente na severidade, apresentação clínica e achados angiográficos. Com a finalidade de facilitar a comunicação sobre estes pacientes, de auxiliar na decisão quanto às medidas diagnósticas e terapêuticas de um paciente individualmente e para fornecer uma base mais precisa para a inclusão dos pacientes em ensaios clínicos, e também para estudos de avaliação prognóstica, Eugene Braun-

wald em 1989, propôs uma classificação para angina instável (BRAUNWALD, 1989).

O objetivo deste estudo foi fazer uma relação entre esta classificação e os achados angiográficos da lesão considerada culpada da angina instável.

A maioria dos pacientes internados na Unidade Coronariana com angina instável tiveram dor em repouso. Houve uma predominância de pacientes com dor em repouso com menos de 48 horas antes da angiografia (classe III) sobre aqueles com angina progressiva ou de início recente (classe I), com um número intermediário de pacientes com dor em repouso mas que não tinham nenhum episódio de dor nas últimas 48 horas antes do estudo hemodinâmico e cineangiocoronariográfico (classe II).

Em relação às circunstâncias clínicas, a maioria dos pacientes (89%) apresentou isquemia miocárdica severa na ausência de um fator precipitante extra cardíaco, tais como febre ou anemia, isto é, eles tinham uma angina instável primária (classe B). A proporção relativamente pequena de pacientes com angina instável precipitada por uma condição extra cardíaca, isto é, angina instável secundária (classe A), não deve ser interpretado como indicativo de baixa frequência deste tipo de angina instável, pois isto se deve provavelmente ao modelo de pacientes internados na Unidade Coronariana.

A angina instável pós infarto do miocárdio (classe C) ocorreu em 9% dos pacientes.

Os dados quanto a distribuição da severidade são semelhantes ao descritos na literatura (AHMED, et al., 1993). Em relação às circunstâncias clínicas houve

menor freqüência de pacientes com diagnóstico de angina instável pós infarto do miocárdio no presente estudo (9%), em relação ao estudo citado (38%).

### **5.2.2 CINEANGIOCORONARIOGRAFIA**

O diagnóstico de angina instável é aplicado às varias condições diferentes, que produzem isquemia do miocárdio, mas que manifestam um amplo espectro de severidade, apresentação clínica, achados da cineangiocoronariografia e prognóstico.

Com a finalidade de englobar muitas destas situações clínicas em grupos semelhantes, BRAUNWALD em 1989, propôs uma classificação que levou em conta vários aspectos clínicos.

A partir desta época, começaram a ser publicados estudos procurando validar esta classificação, avaliar sua importância no contexto do diagnóstico desta síndrome clínica e relacioná-la aos diversos aspectos da lesão coronariana. Estes estudos utilizaram principalmente a cineangiocoronariografia para este objetivo (COOLS et al., 1992; AHMED et al., 1993; DE SERVI et al., 1996; DANGAS et al., 1996).

A angina instável tem um curso imprevisível clinicamente, pois na sua fisiopatologia existem inúmeros mecanismos que acarretam a instabilidade da placa aterosclerótica com a conseqüente alteração no fluxo coronariano, determinando isquemia regional do miocárdio. Esta seqüência de eventos também não é previsível, sendo dependente de múltiplos fatores.

A placa fibrosa possui uma cápsula que separa um núcleo, rico em lipídeos, da corrente sanguínea. Na composição das cápsulas fibrosas, existem células musculares lisas que produzem a matriz de tecido conjuntivo, composta basicamente de colágeno, elastina e proteoglicans. São estas proteínas que conferem às cápsulas a sua constituição fibrosa. O núcleo da placa fibrosa contém LDL colesterol, lipoproteína (a) e LDL colesterol oxidado. Este último é um dos fatores que aumentam a captação de LDL colesterol pelos macrófagos levando a formação de células espumosas (STEINBERG, 1989).

Além de macrófagos e células musculares lisas, as placas fibrosas possuem também linfócitos sugerindo que uma resposta imunológica possa estar presente.

Na junção da cápsula fibrosa com a íntima normal existe um aumento na concentração de macrófagos e células espumosas, que são capazes de produzir fator tecidual. Entretanto, existe uma quantidade reduzida não apenas de células musculares lisas, como também de colágeno.

O fator tecidual estimula a formação de trombo quando entra em contato com o sangue. Por esta razão, a integridade da cápsula fibrosa determina fundamentalmente a estabilidade da placa aterosclerótica.

A redução de células musculares lisas e de sua produção da matriz do tecido conjuntivo na região da junção, associadas ao aumento da degradação da matriz por um grupo de enzimas denominadas metaloproteinases, tornam as cápsulas das placas fibrosas mais finas e vulneráveis nesta região.

A idéia atual para explicar as modificações que ocorrem nas cápsulas fibrosas, tornando-as sujeitas a rupturas, está concentrada em alterações do sistema

imunológico que encontra-se ativado dentro do ateroma. Os linfócitos T produzem citocinas como interferon gama que inibem a proliferação das células musculares lisas e síntese do colágeno nas regiões vulneráveis da placa. Outras citocinas, tais como, a interleucina-1 e fator de necrose tumoral, induzem a um aumento da produção das metaloproteinases pelos macrófagos e células espumosas que em conjunto levam à instabilidade da placa (LIBBY, 1995).

Os vários estudos histopatológicos publicados, confirmaram que uma ruptura situada mais freqüentemente nas regiões vulneráveis da placa aterosclerótica é o evento inicial da seqüência de fatos que podem culminar com trombose oclusiva da artéria. Após a ruptura da placa ocorre uma dissecação da íntima pelo sangue que penetra na placa rota formando inicialmente, um trombo rico em plaquetas neste local, com considerável expansão da placa. (FALK et al.,1983; DAVIE & THOMAS, 1985). Posteriormente pode haver formação de trombo intra arterial, que dependendo de inúmeros fatores sistêmicos podem progredir e provocar a oclusão do vaso.

Em 1982 LEVIN & FALLON associaram estas lesões, particularmente a ruptura da placa e trombose não oclusiva, com os aspectos angiográficos pós morte de irregularidades ou defeitos de enchimento intra arterial, respectivamente.

AMBROSE et al., 1985 classificaram estes aspectos angiográficos e postularam que lesões excêntricas tipo II (estenoses assimétricas com a forma convexa, que apresentam bordos salientes e superfície irregular), poderiam representar uma placa aterosclerótica rota.

HOLMES et al., 1981 e posteriormente, CAPONE et al., 1985, descreveram em cineangiocoronariografia in vivo os aspectos de defeito de enchimento intra arterial e o associaram à presença de trombo.

SHERMAN et al., (1986), confirmaram estes aspectos utilizando angioscopia de fibra óptica, e definiram placa complexa como aquela que tem uma superfície rota e irregular, apresenta sinais de hemorragia intra-placa, ou então dissecção da íntima. A presença destas alterações bem, como de trombose intra arterial, foi identificada com uma sensibilidade maior pela angioscopia quando comparado a angiografia.

Vale a pena ressaltar que muitas rupturas de placa ocorrem sem que existam manifestações clínicas. Em 1985 FALK, demonstrou em estudo histopatológicos, que os trombos intra arteriais tinham uma estrutura em camadas, apresentando trombos de várias idades, indicando que eles seriam formados por depósitos murais sucessivos. Com o passar do tempo, isto poderia levar a um estreitamento progressivo da luz e o surgimento de sintomas, ou então poderia ocorrer obstrução da luz de forma abrupta, ocasionando insuficiência coronariana aguda.

Todos estes mecanismos fisiopatológicos se manifestam clinicamente como angina instável, infarto agudo do miocárdio e morte súbita isquêmica . Em relação a angina instável, outros mecanismos como, por exemplo, vasoespasmos e o aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio secundário, a febre ou anemia, podem estar presentes. Alguns destes pacientes com angina instável portanto, têm um comportamento completamente diferente daqueles cujo mecanismo está associado com ruptura da placa e formação de trombo. Portanto, se a classificação clínica proposta por EUGENE BRAUNWALD estiver relacionada a doença subjacente, co-

mo sugeriu o próprio autor em seu artigo em 1989 (BRAUNWALD, 1989), esta poderia dar importantes subsídios para os clínicos na condução de seus pacientes.

### **5.2.2.1 PERFUSÃO**

A angina instável é uma das manifestações clínicas agudas da doença arterial coronária, com estreita relação com a redução regional do fluxo sanguíneo causado por uma obstrução coronária local (THÉROUX e WATERS, 1994). Uma fissura ou ruptura da placa aterosclerótica relativamente pequena pode levar a uma alteração na morfologia da placa e redução no fluxo coronariano. Episódios recorrentes de oclusão trombótica da artéria nos locais de ruptura da placa, ou a presença de um trombo residual, podem ocasionar a angina de repouso. Este trombo é usualmente lábil, causando oclusão temporária do vaso de no máximo 10 a 20 minutos. Associado a isto, a liberação de substâncias vasoativas pelo trombo, e a vasoconstrição devido a disfunção do endotélio vascular, podem também retardar posteriormente o fluxo coronariano. Todas estas alterações na perfusão e suprimento de oxigênio no miocárdio provavelmente respondem por cerca de dois terços dos episódios de angina instável. O restante pode ser causado por um aumento transitório no consumo de oxigênio pelo miocárdio ou por uma oclusão completa da artéria com suprimento de circulação colateral insuficiente, o que pode ocorrer com alguns tipos de angina pós-infarto (FUSTER et al. 1992),

Estudos de Ahmed et al. (1993), que utilizaram a classificação de Braunwald relacionada a achados angiográficos para avaliação de pacientes com angina instável em comparação com angina estável, não conseguiram demonstrar diferen-

ças significativas entre o fluxo coronariano avaliado pelos critérios do TIMI e as diversas subclassificações da classificação de Braunwald. No entanto, Dangas et al. (1996), em um estudo prospectivo de 284 pacientes com angina instável, apresentado recentemente no congresso do American College of Cardiology - USA, março de 1996, relataram que em pacientes com fluxo coronariano menor do que TIMI grau III avaliado pela angiografia, houve significância estatística entre a classe C (angina pós-infarto) e fluxo TIMI < 3 ( $p = 0,05$ ), sendo que o melhor valor preditivo de fluxo TIMI < 3 foi a classe III (angina de repouso aguda) com  $p = 0,003$ .

Os resultados deste estudo mostraram que existe dependência entre a perfusão TIMI (graus 1 +2 e 3) e a severidade da angina (classes I, II e III) com  $p = 0,0262$ , e esta significância aumenta quando comparamos a angina de repouso aguda, isto é, cuja angina ocorreu menos de 48 horas antes da angiografia, e a angina de repouso sub-aguda. Quando comparou-se a perfusão TIMI (graus 1 + 2 e 3) com as alterações de ST-T do eletrocardiograma, notou-se que existe dependência pelo Qui-Quadrado com  $p = 0,0268$ , porém este último resultado deve ser analisado com cautela, como já comentou-se na análise dos resultados do ECG.

### **5.2.2 TROMBOSE INTRA CORONARIANA**

Um fator que merece consideração na morfologia das lesões coronarianas de pacientes com angina instável, é a presença de um defeito de enchimento intra

arterial sugestivo de trombo. Estudos que utilizaram angiografia em pacientes com angina instável, mostraram que a incidência de trombo intra coronariano varia desde 1 a 58%, dependendo da seleção dos pacientes e do tempo decorrido entre o episódio de angina e a cineangiocoronariografia. Se o estudo foi realizado após 30 a 90 dias, a incidência de trombo é bem baixa, sendo relatado em 1% por HOLMES et al. (1981) e em 6% por VETROVEC et al., (1981). Entretanto, se a cineangiocoronariografia for realizada com menos de 24 horas após o episódio da angina, a incidência aumenta até 43-58% (CAPONE et al. 1985; FREEMAN et al. 1981; GOTOH et al. 1988; COWLEY et al., 1989).

Existem vários critérios para definição de trombo intra coronariano (GOTOH et al. 1988; AMBROSE et al. 1985) e isto pode influenciar na incidência observada de trombo, pois alguns estudos que relataram uma alta incidência, incluíram alguns vasos totalmente ocluídos como contendo trombos (WILLIAMS et al. 1988; GOTOH et al. 1988).

AHMED et al. (1993), estudaram a relação da apresentação clínica utilizando a classificação de Braunwald e a presença de trombo intra coronariano, utilizando-se de uma rigorosa definição para trombo (presença de defeitos de enchimento que estão circundados por contraste em 3 ou mais lados em vaso não ocluído), e observaram que a probabilidade de trombo variou entre 0 e 22% dependendo do escore da angina.

Neste estudo, a presença de trombo intra coronariano foi analisada segundo os critérios do TIMI III A, porém não foram incluídos vasos com oclusão total, sendo observada uma incidência global de 21% de trombos. Analisando-se a sua frequência nos pacientes da classe III de Braunwald, que são aqueles pacientes

que realizaram o estudo hemodinâmico com menos de 48 horas, notou-se que a incidência foi de 28,8%.

Relacionando a classificação de Braunwald com a presença de trombo (visível + possível) verifica-se existir dependência com a severidade da angina (classes II e III),  $p = 0,0313$ , e com as circunstâncias clínicas nas quais a angina ocorre (classes B e C),  $p = 0,0202$ . Isto mostra que fatores relacionados ao próprio espectro das manifestações clínicas dos pacientes podem fazer variar a frequência de achados de trombo na angiografia. Estes dados estão de acordo com os resultados de COOLS et al. 1992, que mostraram uma frequência maior de trombo intra coronariano em pacientes da classe III do que na classe I e II. Referem que esta diferença entre as classes de angina instável com incidência mais alta de trombo detectado angiograficamente, enfatiza o papel da formação de trombo intra coronariano na patogênese da isquemia miocárdica na angina instável com angina de repouso prolongada: um trombo lábil e parcialmente oclusivo pode contribuir para a formação de um obstáculo dinâmico do fluxo coronariano, resultando em isquemia.

Em um recente estudo correlacionando a classificação da angina instável com a morfologia da lesão coronariana, DANGAS et al.(1996), concluíram que trombo intra coronariano estava associado com os níveis mais altos desta classificação, havendo correlação com a classe C (pós infarto do miocárdio) com  $p = 0,005$  e a intensidade de tratamento máximo com  $p = 0,02$ .

Estudos que compararam a sensibilidade da angiografia em relação a angioscopia coronária (SHERMAN et al. 1986; FEYTER et al. 1995), demonstraram menor sensibilidade da angiografia para detecção de trombo intra coronariano e evidenciaram uma alta incidência de trombo relacionado com a artéria culpada pela

angina instável em torno de 70%. Os dados deste estudo no qual se utilizou a cine-angiocoronariografia podem, portanto, estar subestimando a freqüência de trombo presente na angina instável.

### **5.2.2.3 ASPECTOS MORFOLÓGICOS DA PLACA**

AMBROSE et al., 1985, estudaram 63 pacientes com angina instável e demonstraram que lesões excêntricas tipo II (lesões assimétricas de forma convexa com base estreita e bordos salientes e irregulares), são freqüentes nesta síndrome clínica e estavam presentes em 29 de 41 artérias culpadas (70,73%). Em 1992 COOLS et al., descreveram estas lesões em 24 de 74 pacientes (33%) e em 15 de 74 (20%) achados compatíveis com aqueles descritos como irregularidades múltiplas por AMBROSE. A análise em conjunto das lesões do tipo II, e irregularidades múltiplas de AMBROSE estavam presentes em 39 de 74 pacientes (52%), e quando associados às lesões com oclusão total estavam presentes em 44 de 74 pacientes (59%).

AHMED et al., 1993, analisaram as lesões tipo II e irregularidades múltiplas de AMBROSE em conjunto e descreveram tais lesões em 77 de 238 pacientes (32%), não demonstrando diferença significativa de distribuição da freqüência destas lesões quando as analisaram em relação a severidade e circunstâncias clínicas da angina pela classificação de BRAUNWALD.

O presente estudo demonstrou uma freqüência de 16% do tipo II e de 21% de lesões com irregularidades múltiplas, que analisadas conjuntamente e denominadas de lesões complexas, mostraram uma freqüência de 37%, semelhante aos

dados publicados por AHMED et al., 1993, porém inferior aos de AMBROSE et al., 1985 e COOLS et al., 1992.

A análise estatística da independência entre lesões simples (lisas) ou complexas com as diversas classes de BRAUNWALD, mostrou significância com a intensidade de tratamento necessário para controlar a angina, denominado neste estudo de intensidade do tratamento evolutivo, com  $p = 0,0293$ .

Quando analisou-se isoladamente o aspecto da superfície da placa se lisa ou irregular e estudamos a independência em relação a presença de alterações de ST-T no eletrocardiograma, houve significância com  $p = 0,0143$ , porém estes dados não são conclusivos e devem ser avaliados com cautela.

## **6. CONCLUSÕES**

## 6. CONCLUSÕES

A classificação clínica da angina instável, proposta por BRAUNWALD (1989), fornece subsídios úteis ao manejo destes pacientes, pois revela uma relação entre dados clínicos e achados cineangiocoronariográficos, tais como:

- 1) A severidade da angina instável (classes I, II e III) relaciona-se com o grau de perfusão coronariana (TIMI) e com a presença de trombo na cineangiocoronariografia.
- 2) As circunstâncias clínicas nas quais ocorre a angina instável (classes B e C) mostram dependência com o achado de trombo na angiografia coronária.
- 3) A intensidade do tratamento necessário para controlar os episódios de angina é dependente da complexidade da lesão definida na cineangiocoronariografia.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 AHMED, W. H. ; BITTL, J. A. ; BRAUNWALD, E. Relation between clinical presentation and angiographic findings in unstable angina pectoris, and comparison with that in stable angina. **Am. J. Cardiol.**, New york, v.72, p.544-550, 1993.
- 2 AKARI, H. ; NISHI, K. ; JOUGASAKI, M. et al. Effects of thrombosis on vascular tone in rat mesenteric arteries with endothelium in vivo. **Circ. Res.**, v.67, p.312-318, 1990.
- 3 AMBROSE, J. A. ; HJEMDAHL-MONSEN, C. E. ; BORRICO, S. et al. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.61, p.244-247, 1988.
- 4 ARIE, S. ; GARCIA, D. P. ; KAJITA, L. J. et al. Estudo hemodinâmico e cineangiográfico. In: **SOCESP cardiologia** : atualização e reciclagem. São Paulo : Atheneu, 1994, p.159-171.
- 5 AMBROSE, J. A. ; WINTERS, S. L. ; STERN, A. et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v.5, n.3, p.609-616, Mar.1985.
- 6 BADIMON, L. ; BADIMON, J. J. Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow at the apex of stenotic severely injured vessel wall: experimental study in the pig model. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 84, p.1134-1144, 1989.
- 7 BADIMON, L. ; LASSILA, R. ; BADIMON, J. et al. An acute surge of epinephrine stimulates platelet deposition to severely damaged vascular wall. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v.15, supl.A, p. 181 A, 1990.
- 8 BARGER, A. ; BEEUWKES, I. R. ; LAINEY, L. et al. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.310, p.175-177, 1984.
- 9 BOGATY, P. ; HACKETT, D. ; DAVIES, G. et al. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. **Circulation**, Dallas, v.90, n.1, p.5-11, July 1994.
- 10 BRAUNWALD, E. Unstable angina: a classification. **Circulation**, Dallas, v.80, n.2, p.410-414, Aug.1989.
- 11 BRÍZIDA, L. ; CASTILHO, T. ; SANTOS, R. et al. A relação entre a apresentação e classificação da angina instável com parâmetros clínicos coronariográficos e função ventricular esquerda. **Rev. Port. Cardiol.**, Lisboa, v.14, n.11, p.911-913, 1995.

- 12 BROGI, E. ; WINKLES, J. ; UNDERWOOD, R. et al. Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and non-atherosclerotic arteries: association of acidic FGF with plaque microvessels and macrophages. **J. Clin. Invest.**, New York, v.92, p.2408-2418, 1993.
- 13 BUGIARDINI, R. ; BORGHI, A. ; POZZATI, A. et al. Relation of severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 25, n.3, p.597-604, Mar. 1995.
- 14 CALVIN, J. E. ; KLEIN, L. W. ; VANDENBERG, B. J. et al. Risk stratification in unstable angina: prospective validation of the Braunwald Classification. **JAMA**, Chicago, v.273, n.2, p.136-141, Jan. 1995.
- 15 CAPONE, G. ; WOLF, N. M. ; MEYER, B. et al. Frequency of intracoronary filling defects by angiography in angina pectoris at rest. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.56, p.403-406, 1985.
- 16 CATHCART, M. K. ; MOREL, D. W. ; CHISOLM G. M. III. Monocytes and neutrophils oxidize low-density lipoprotein making it cytotoxic. **J. Leuk. Biol.**, New York, v.38, p.341-350, 1985.
- 17 CHEN, L. ; CHESTER, M. R. ; REDWOOD, S. et al. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with "stabilized" unstable angina. **Circulation**, Dallas, v.91, n.9, p.2319-2324, May 1995.
- 18 CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIA: detecção - avaliação - tratamento. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.61, supl.1, p.I-1-I-13.
- 19 COOLS, F. J. ; VRINTS, C. J. ; SNOECK, J. P. Angiographic coronary artery lesion morphology and pathogenetic mechanisms of myocardial ischemia in stable and unstable coronary artery disease syndromes. **Acta Cardiologica**, Bruxelles, v.47, n.1, p.13-30, 1992.
- 20 CORTINA, R. ; MAYORDOMO, J. ; MORÍS, C. et al. Adaptation mechanisms during myocardial ischemia in chronic unstable angina pectoris. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.76, n.1, p.874-876, Nov. 1995.
- 21 COWLEY, M. J. ; DISCIASCIO, G. ; REHR, R. B. et al. Angiographic observations and clinical relevance of coronary thrombus in unstable angina pectoris. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.63, p.108E-113-E, 1989
- 22 DANGAS, G. ; MEHRAN, R. ; WALLENSTEIN, S. et al. Braunwald classification of unstable angina correlates with coronary lesion morphology. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v.27, n.2, supl.A, p.182 A, Feb.1996.
- 23 DAVIES, M. J. ; WOOLF, N. ; ROWLES, P. M. et al. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. **Br. Heart J.**, London, v.60, p.459-464, 1988.

- 24 DAVIES, M. J. ; RICHARDSON, P. D. ; WOOLF, N. et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. **Br. Heart J.**, London, v.69, p.377-381, 1993.
- 25 DAVIES, M. J. ; THOMAS, A. C. Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. **Br. Heart J.**, London, v.53, p.363-373, 1985.
- 26 DE SERVI, S. ; ARBUSTINI, E. ; MARSISCO, F. Correlation between clinical and morphologic findings in unstable angina. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.77, p.128-132, 1996.
- 27 DIVER, D. J.; BIER, J. D. ; FERREIRA, P. E. et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). **Am. J. Cardiol.**, New York, v.74, p.531-537, Sept.1994.
- 28 DODGE Jr., J. T. ; BROWN, B. G. ; BOLSON, E. L. et al. Intrathoracic spatial location of specified coronary segments on the normal human heart: applications in quantitative arteriography, assesment of regional risk and contraction, and anatomic display. **Circulation**, Dallas, v.78, n.5, p.1167-1180, Nov. 1988.
- 29 DRAKE, T. A . ; MORRISSEY, J. H. ; EDINGTON, T. S. et al. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues: implications for disorders of hemostasis and thrombosis. **Am. J. Pathol.**, Bethesda, v.134, p.1087-1097, 1989.
- 30 ESCOBAR, A. ; WHITE, C. J. ; RAMEE, S. R. et al. Angioscopic versus angiographic coronary lesion morphology in unstable angina. **Circulation**, Dallas, v.88, n.4, pt. 2, p. I-586, Oct. 1993.
- 31 FALK, E. ; FERNÁNDEZ-ORTIZ, A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.75, p.5B-11B, Feb. 1995.
- 32 FALK, E. ; Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.63, p.114E-120E, Mar. 1989.
- 33 \_\_\_\_\_. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. **Br. Heart J.**, London, v.50, p.127-134, 1983.
- 34 \_\_\_\_\_. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and / or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. **Circulation** , Dallas, v.71, n.4, p.699-708, 1985.

- 35 \_\_\_\_\_. Why do plaques rupture?. **Circulation**, Dallas, v.86, supl.3, n.6, p.III-30-III-42, Dec. 1992.
- 36 FEYTER, P. J. ; OZAKI, Y. ; BAPTISTA, J. et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina: a study with intracoronary angioscopy and ultrasound. **Circulation**, Dallas, v.92, n.6, p.1408-1413, Sept. 1995.
- 37 FREEMAN, M. R. ; WILLIAMS, A. E. ; CHISHOLM, R. J. et al. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina: relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. **Circulation**, Dallas, v.80, n. 1, p.17-23, July 1989.
- 38 FURCHGOTT, R. F. ;ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, London, v.299, p.373-376, 1980.
- 39 FURLONG, B. ; HENDERSON, A. H. ; LEWIS, M. J. et al. Endothelium-derived relaxant factor inhibits in vitro platelet aggregation. **Br. J. Pharmacol.**, v.90, p.687-692, 1987.
- 40 FUSTER, V. ; BADIMON, L. ; BADIMON, J. J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first of two parts). **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.326, n.4, p.242-250, Jan. 1992.
- 41 \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_(second of two parts). **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.326, n.5, p.310-318, Jan. 1992.
- 42 FUSTER, V.; COHEN, M. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. **Circulation**, Dallas, v.77, p.1213-1220, 1988.
- 43 FUSTER, V.; CHESEBRO, J. H. ; FRYE, R. L. et al. Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: effects of cigarette smoking, strong family history and medical therapy. **Circulation**, Dallas, v.63, p.546-551, 1981.
- 44 FUSTER, V. ; STEIN, B. ; AMBROSE, J. A. et al. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis : evolving concepts. **Circulation**, Dallas, v.82, n.3 , supl.2, p.II-47-II-59, Sept.1990.
- 45 GALIS, Z. ; SUKHOVA, G. ; LARK, M. et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. **J. Clin. Invest.**, New York, v.94, p. 2493-2503, 1994.
- 46 GORLIN, R. ; FUSTER, V. ; AMBROSE, J. A. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. **Circulation**, Dallas, v.74, n.1, p.6-9, July 1986.

- 47 GOTOH, K.; MINAMINO, T.; KATOH, O. et al. The role of intracoronary thrombus in unstable angina: angiographic assessment and thrombolytic therapy during ongoing anginal attacks. **Circulation**, Dallas, v.77, n.3 p.526-534, Mar.1988.
- 48 HACKETT, D. ; DAVIES, G. ; CHIERCHIA, S. et al. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction: value of combined thrombolytic and vasodilatory therapy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.317, p.1055-1059, 1987.
- 49 HAFT, J. I. ; CHRISTOU, C. P., ; GOLDSTEIN, J. E. et al. Correlation of atherectomy specimen histology with coronary arteriographic lesion morphologic appearance in patients with stable and unstable angina. **Am. Heart J.**, London, v.130, n.3, pt.1, p.420-424, Sept. 1995.
- 50 HAMSTEN, A. ; DE FAIRE, U. ; WALLDIUS, G. et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. **Lancet**, London, v.2, p.3-9, 1987.
- 51 HANSSON, G. K. ; HOLM, J. ; JONASSON, L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaques. **Am. J. Pathol.**, Bethesda, v.135, p.169-175, 1989.
- 52 HANSSON, G. K. ; JONASSON, L. ; HOLM, J. et al. Gama interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia expression in vivo and in vitro. **Circ. Res.**, v.63, p.712-719, 1988.
- 53 HOLMES, D. R. ; HARTZLER, G. O. ; SMITH, H. C. et al. Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina. **Br. Heart J.**, London, v.45, p.411-416, 1981.
- 54 HUSSAIN, K. M. A. ; GOUD, L. ; BHARATHAN, T. et al. Arteriographic morphology and intracoronary thrombus in patients with unstable angina, non-Q wave myocardial infarction and stable angina pectoris. **Angiology**, Roslyn, v.46, n.3, p.181-189, Mar. 1995.
- 55 HUSSAIN, K. M. A. ; GOULD, L. ; BHARATHAN, T. et al. Unstable angina of crescendo pattern vs new onset: a clinical, coronary arteriographic and hemodynamic study. **Angiology**, Roslyn, v.46, n.6, p.497-502, June 1995.
- 56 JONASSON, L. ; HOLM, J. ; SKALLI, O. et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. **Arteriosclerosis**, Limerick, v.6, p.131-138, 1986.
- 57 LEE, R. T. ; GRODZINSKY, A. J. ; FRANK, E. H. et al. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. **Circulation**, Dallas, v.83, p.1764-1770, 1991.

- 58 LEVIN, D. C. ; FALLON, J. T. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. **Circulation**, Dallas, v.66, n.2, p.316-320, Aug.1982.
- 59 LIBBY, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. **Circulation**, Dallas, v.91, n.11, p.2844-2850, June 1995.
- 60 LOSCALZO, J. Lipoprotein (a): a unique risk factor for atherothrombotic disease. **Arteriosclerosis**, Limerick, v.10, p.672-679, 1990.
- 61 LUDMER, P. L. ; SELWYN, A. P. ; SHOOK, T. L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.315, p.1046-1051, 1986.
- 62 MASERI, A. ; L`ABBATE, A. ; BAROLDI, G. et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: a conclusion derived from the study of "preinfarction "angina. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.299, p.1271-1277, 1978.
- 63 MEADE, T. W. ; NORTH, W. R. S. ; CHAKRABARTI, R. et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. **Lancet**, London, v.1, p.1050-1054, 1980.
- 64 MEREDITH, I. ; YEUNG, A. ; WEIDINGER, F. et al. Role of impaired endothelium-dependent vasodilatation in ischemic manifestations of coronary artery disease. **Circulation**, Dallas, v.87, suppl.5, p.V-56-V-66, 1993.
- 65 MORENO, P. R. ; FALK, E. ; PALACIOS, I. F. et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. **Circulation**, Dallas, v.90, p.775-778, 1994.
- 66 MINTZ,G.S. ; POTKIN, B. N. ; COOKE, R. H. et al. Intravascular ultrasound imaging in a patient with unstable angina. **Am. Heart J.**, St. Louis, v.123, n.6, p.1692-1694, June 1992.
- 67 MONCADA, S. ; GRYGLEWSKI, R. ; BUNTING, S. et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. **Nature**, London, v.263, p.663-665, 1976.
- 68 MOREYRA, A. E. ; LACY, C. R. ; KOVACS, T. Resolution of coronary ischemic syndrome due to dislodgement of intraluminal thrombus during diagnostic cardiac catheterization. **Chest**, Northbrook, v.104, p.1931-1933. Dec. 1993.
- 69 NEILL, W. A . ; WHARTON Jr., T. P. ; FLURI-LUNDEEN J. et al. Acute coronary insufficiency - coronary occlusion after intermittent ischemic attacks. **N. Engl. J. Med.**, Boston,v.302, n.21, p.1157-1162, May 1980.

- 70 PALMER, R. M. J. ; ASHTON, D. S. ; MONCADA, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. **Nature**, London, v.333, p.664-666, 1988.
- 71 REKHTER, M. ; ZHANG, K. ; NARAYANAN, A. et al. Type I collagen gene expression in human atherosclerosis: localization to specific plaque regions. **Am. J. Pathol.**, Bethesda, v.143, p.1634-1648, 1993.
- 72 RIBEIRO, E. E. ; CARNEIRO, R. C. ; SILVA, L. A. Angina instável. In: **SO-CESP cardiologia** : atualização e reciclagem. São Paulo : Atheneu, 1994, p.298-304.
- 73 RICHARDSON, P. D. ; DAVIES, M. J. ; BORN, G. V. R. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. **Lancet**, London, v.2, p.941-944, 1989.
- 74 ROBERTS, R. ; MORRIS, D. ; PRATT, C. M., et al. Pathophysiology, recognition, and treatment of acute myocardial infarction and its complications. In: SCHLANT, R. C. ; ALEXANDER, R. W. (Ed.). **Hurst's the heart: arteries and veins** 8. ed. New York: McGraw-Hill, 1994. p.1107-1184.
- 75 ROSS, R. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. **Science**, Washington, v.180, p.1332-1339, 1973.
- 76 \_\_\_\_\_. Factors influencing atherogenesis. In: SCHLANT, R. C. ; ALEXANDER, R. W. (Ed.). **Hurst's the heart** : arteries and veins 8. ed. New York : McGraw-Hill, 1994, p.989-1008.
- 77 \_\_\_\_\_. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.314, n.8, p.488-500, 1986.
- 78 SHERMAN, C.T. ; LITVACK, F. ; GRUNDFEST, W. et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.315, n.15, p.913-919, Oct.1986.
- 79 STEINBERG, D. ; PARTHASARATHY, S. ; CAREW, T. E. et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. **N. Engl. J.**, Boston, v.320, p.915-923, 1989.
- 80 TE-CHUAN, C. Myocardial infarction, myocardial injury, and myocardial ischemia. In: \_\_\_\_\_. **Electrocardiography in clinical practice**. New York: Grune & Stratton, 1979. p. 146-215.
- 81 THÉROUX, P. A pathophysiologic basis for the clinical classification and management of unstable angina. **Circulation**, Dallas, v. 75, supl.5 , p.V-103-V-109, June,1987.

- 82 THÉROUX, P. ; WATERS, D. Diagnosis and management of patients with unstable angina. In: SCHLANT, R. C. ; ALEXANDER, R. W. (Ed.). **Hurst's the heart** : arteries and veins 8. ed. New York : McGraw-Hill, 1994, p.1083-1106.
- 83 TIMI IIIA Trial: Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest: result of the thrombolysis in myocardial ischemia (TIMI IIIA) trial. **Circulation**, Dallas, v.87, n.1, p.38-52, Jan. 1993.
- 84 TIMI Trial: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.312, n.14, p.932-936, Apr. 1985.
- 85 UCHIDA, Y. ; NAKAMURA, F. ; TOMARU, T. et al. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. **Am. Heart J.**, St. Louis, v.130, n.2, p.195-203, Aug.1995.
- 86 VAN DER WAL, A . C. ; BECKER, A .E. ; VAN DER LOOS, C. M. et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. **Circulation**, Dallas, v.89, p.36-44, 1994.
- 87 VETROVEC, G.W. ; COWLEY, M. J. ; OVERTON, H. et al. Intracoronary thrombus in syndromes of unstable myocardial ischemia. **Am. Heart J.** St. Louis, v.102, n.6, pt. 2, p.1202-1208, Dec.1981.
- 88 WARNER, S. J. C. ; FRIEDMAN, G. B. ; LIBBY, P. Regulation of major histocompatibility gene expression in cultured human vascular smooth muscle cells. **Arteriosclerosis**, Limerick, v.9 p.279-288, 1989.
- 89 WILHELMSSEN, L. ; SVÄRDSUDD, K. ; KORSAN-BENGTSEN, K. et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.311, p.501-505, 1984.
- 90 WILLERSON, J. T. ; YAO S-K. ; McNATT. Frequency and severity of cyclic flow alternations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, Washington, v.88, p.10624-10628.
- 91 WILLIAMS, A. E. ; FREEMAN, M. R. ; CHISHOLM, R.J. et al. Angiographic morphology in unstable angina pectoris. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.62, p.1024-1027, Nov. 1988.
- 92 YANAGISAWA, M. ; KURIHARA, H. ; KIMURA, S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. **Nature**, London, v.332, p. 411-415, 1988.

