

# Em Busca de Novos Paradigmas para o Manejo da Cardiopatia Isquêmica

Jorge Pinto Ribeiro, Nadine Clausell

Porto Alegre, RS

O manejo moderno da cardiopatia isquêmica está bem definido na literatura e parece seguir diversos paradigmas ou modelos que servem como exemplos de condutas. No contexto desta apresentação, o paradigma de ação médica é baseado num conceito fisiopatológico, dispõe de um método diagnóstico confiável e que permite estimar prognóstico, resultando em terapêutica capaz de controlar sintomas, diminuir morbidade e, preferencialmente, aumentar a sobrevida. Na 1ª parte, apresentaremos, de forma didática, os paradigmas que têm orientado o manejo da cardiopatia isquêmica nas últimas décadas (quadro I), discutindo suas limitações. Na 2ª, comentaremos alguns paradigmas que, no futuro breve, poderão melhorar o manejo desta condição clínica. Finalmente, discutiremos fatores que influenciam a adoção de diferentes paradigmas pela comunidade médica.

## Paradigmas atuais

**Paradigma da angina** - O mecanismo responsável pela angina é um desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio ao coração e o diagnóstico da angina de peito é essencialmente clínico. Vários estudos correlacionaram os sintomas com a presença de doença arterial coronária (DAC) comprovada, sendo a gravidade da angina associada com a sobrevida de pacientes com cardiopatia isquêmica. Estudos em indivíduos com obstruções coronárias comparáveis e função ventricular semelhante mostraram que os indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves têm me-

lhor prognóstico que os com angina grave. Entretanto, a correlação entre sintomas e gravidade da DAC não é perfeita, resultando que o diagnóstico e a avaliação prognóstica baseados apenas na presença de angina são limitados. Isto fica evidente quando consideramos que um percentual importante dos episódios de isquemia pode se apresentar silenciosamente.

Os nitratos representam o grupo de agentes farmacológicos que caracterizam o paradigma da angina. Além dos nitratos, os beta-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio são drogas antianginosas largamente utilizadas. Entretanto, nenhum desses agentes mostrou-se superior em aumentar a sobrevida ou reduzir os eventos coronários em pacientes com angina estável. Os procedimentos de revascularização miocárdica mostraram-se de relativa eficácia no controle da angina em pacientes refratários ao tratamento farmacológico. Porém, a disponibilidade de procedimentos terapêuticos que podem aumentar a sobrevida de subgrupos de pacientes, como aqueles com lesão de tronco de coronária esquerda, sem que estes tenham angina refratária, demonstra a limitação fundamental do paradigma da angina. Até o início dos anos 70, o paradigma da angina orientou fundamentalmente o manejo da cardiopatia isquêmica e, ainda hoje, muitos clínicos continuam se baseando exclusivamente neste paradigma.

**Paradigma da anatomia coronária** - O desenvolvimento da cineangiocoronariografia, complementado pelo conceito de que lesões de artérias coronárias epicárdicas com mais de 50% de estenose podem gerar isquemia, em situações de aumento de consumo de oxigênio miocárdico, trouxe novas perspectivas no entendimento da cardiopatia isquêmica. Vários estudos também demonstraram que pacientes com lesões críticas de múltiplos vasos apresentavam pior prognóstico. Porém, o paradigma da anatomia coronária somente se consolidou com o desenvolvimento da cirurgia de revascularização miocárdica, passando a predominar como modelo de manejo da cardiopatia isquêmica, ao longo dos anos 70, em muitos centros. Embora eficaz no controle de sintomas, apenas grupos selecionados de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com lesão de tronco de coronária esquerda e com lesões de múltiplos vasos e disfunção ventricular associada, têm benefício com aumento significativo da sobrevida<sup>1</sup>.

O desenvolvimento da angioplastia trouxe novas pers-

Quadro I - Paradigmas do manejo da cardiopatia isquêmica

Angina	Arritmia Ventricular
Anatomia Coronária	Fatores de Risco Coronário
Isquemia Induzível	Bloqueio Beta-adrenérgico
Trombose Coronária	Remodelamento Ventricular
Tônus Coronário	Radicais Livres

Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre

Correspondência: Jorge Pinto Ribeiro - Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 90035-007 - Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 6/2/97

Aceito em 7/4/97

pectivas no tratamento de estenoses coronárias. Entretanto, a despeito de seu efeito benéfico no controle de sintomas, a elevada incidência de reestenose tem limitado sua aplicação. Nos ensaios randomizados que compararam angioplastia coronária de um vaso com tratamento clínico no manejo de pacientes com angina, o procedimento com cateter resultou em melhor controle de sintomas, porém sem efeito significativo na morbidade ou mortalidade<sup>2,3</sup>. Várias intervenções farmacológicas têm sido testadas sem sucesso para o controle da reestenose<sup>4</sup>, reforçando a necessidade de desenvolvimento de novos dispositivos. Dentre os que foram testados por ensaios randomizados, a atrectomia direcional e o laser eximer não mostraram vantagens significativas em relação à angioplastia com balão<sup>5-8</sup>, mas o uso de *stents* resultou em uma redução consistente do índice de reestenose e melhor evolução clínica<sup>9-11</sup>, embasando sua ampla utilização.

Os ensaios que comparam os efeitos da angioplastia coronária em relação aos da cirurgia de revascularização miocárdica têm sido muito consistentes<sup>12</sup>. Tanto em pacientes com envolvimento de um vaso<sup>3,13</sup> quanto nos com envolvimento de múltiplos vasos<sup>14-18</sup>, ambos procedimentos têm efeito comparável em termos de mortalidade e incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM), mas, os pacientes submetidos à angioplastia necessitam, com mais frequência, de novos procedimentos de revascularização miocárdica devido à reestenose, apresentando pior qualidade de vida<sup>19,20</sup>. A cirurgia parece também ter melhor resultado que a angioplastia em pacientes diabéticos com doença multiarterial<sup>21</sup>. Portanto, embora os procedimentos de revascularização por cateter tenham evoluído<sup>22</sup>, possuem hoje um papel bem definido no manejo da cardiopatia isquêmica<sup>23</sup> e devam continuar evoluindo, não há evidência de que sua utilização possa reduzir a mortalidade ou mesmo a morbidade para a grande maioria dos pacientes.

Além das limitações próprias da cineangiocoronariografia e dos procedimentos de revascularização, como a baixa reprodutibilidade do método diagnóstico, elevado índice de oclusão dos enxertos no acompanhamento tardio de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização, ou a reestenose após procedimentos com cateteres, outros fatores podem explicar o fato de que a revascularização não parece aumentar a sobrevida da grande parte dos pacientes com cardiopatia isquêmica. Na realidade, o acúmulo de lipídios, proliferação celular e síntese de matriz extracelular não é linear ou previsível. Esta evolução não previsível e episódica pode ser determinada por ruptura da placa e trombose subsequente, que altera a geometria da placa e resulta em crescimento intermitente ou episódios de oclusão aguda<sup>24</sup>. Assim, lesões ateroscleróticas críticas podem não estabilizar, enquanto placas com mínimo comprometimento da luz arterial podem estabilizar, resultando em eventos isquêmicos agudos, o que é claramente demonstrado por estudos de angiografia sequencial em pacientes acometidos de IAM ou angina instável<sup>25</sup>, onde se observa que mais de 50% dos eventos agudos são secundários à instabilização de placas relacionadas a lesões que, previamente,

resultavam em menos de 50% de obstrução da luz e que, portanto, geralmente não são tratadas por revascularização.

Um exemplo interessante da limitação do paradigma da anatomia é o apresentado no ensaio TOPS<sup>26</sup>, onde os pacientes que se recuperaram de um IAM tratado com trombolítico e que apresentaram lesão coronária residual, sem evidência de isquemia induzível por teste funcional, foram randomizados para realizarem angioplastia coronária ou tratamento conservador. Ao final de um ano de acompanhamento, houve uma tendência de melhor evolução para o grupo que seguiu abordagem conservadora, demonstrando que, pelo menos nesse grupo de pacientes, lesões coronárias anatomicamente significativas, que não se acompanham de isquemia induzível, não se beneficiam de angioplastia. Portanto, a incapacidade de prever, através do conhecimento da anatomia, as placas ateroscleróticas que têm maior probabilidade de induzir eventos isquêmicos agudos e as limitações dos procedimentos de revascularização, atualmente disponíveis, tornam o paradigma da anatomia inapropriado para manejar a grande maioria dos pacientes. Entretanto, este paradigma continua sendo proposto por alguns para o manejo de grande parte dos pacientes com hipótese diagnóstica de cardiopatia isquêmica<sup>27</sup>.

**Paradigma da isquemia** - A isquemia miocárdica pode ser induzida por teste de esforço e outros estímulos, podendo ser detectada através do aparecimento de sintomas, por alterações eletrocardiográficas, alterações da função sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo (VE) ou ainda por estudos de perfusão miocárdica. Na metade dos anos 70, alguns estudos demonstraram alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia miocárdica em traçados de Holter de 24h que não eram acompanhadas de sintomas, introduzindo o conceito de isquemia silenciosa. A documentação de isquemia miocárdica espontânea ou induzida por testes funcionais faz parte, hoje em dia, de praticamente todos os algoritmos utilizados para avaliar pacientes com cardiopatia isquêmica sintomática ou silenciosa. Além disso, os testes de detecção de isquemia contribuem de maneira importante com a avaliação prognóstica.

Embora a isquemia miocárdica seja tratável com medicamentos ou procedimentos de revascularização e a presença de isquemia induzível tenha um reconhecido impacto no prognóstico, não havia, até recentemente, evidência de que o tratamento da isquemia assintomática ou pouco sintomática alterasse o prognóstico. O ensaio ASIST foi capaz de demonstrar que o uso de betabloqueador em pacientes levemente sintomáticos ou assintomáticos, com teste de esforço alterado e isquemia detectada por monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, é capaz de reduzir a incidência de eventos isquêmicos<sup>28</sup>. Por outro lado, o ensaio ACIP demonstrou que a cirurgia de revascularização miocárdica é ainda mais eficiente na prevenção de eventos isquêmicos para esses pacientes do que o tratamento clínico<sup>29</sup>.

Entretanto, nem sempre a isquemia induzível está necessariamente relacionada com pior prognóstico. Entre pacientes que apresentam IAM, os que têm angina no período

precedente ao evento apresentam infartos menores, resposta de reperfusão mais rápida ao uso de trombolíticos e melhor evolução hospitalar do que aqueles que não apresentam angina pré-infarto. Este fato tem sido explicado pela melhor ativação da circulação colateral, maior uso de medicação antitrombótica e antiisquêmica e pelo pré-condicionamento induzido por episódios repetidos de isquemia<sup>30</sup>. Este último mecanismo estaria associado à ativação de receptores de adenosina-A1, abertura de canais de potássio dependentes de ATP e expressão de proteínas de estresse, que diminuem a demanda energética e tornam o miocárdio mais resistente à isquemia.

A partir do final dos anos 70, o paradigma da isquemia induzível passou a complementar os paradigmas da angina e da anatomia no manejo da cardiopatia isquêmica. Entretanto, da mesma forma que ocorre com o paradigma da anatomia, o fato de um indivíduo apresentar isquemia miocárdica induzível em um determinado território da circulação coronária não garante, necessariamente, que aquela área do miocárdio virá a sofrer um episódio isquêmico agudo. Além disso, territórios que não apresentam isquemia induzível podem apresentar instabilização da placa, resultando em uma síndrome isquêmica aguda. Portanto, mesmo que a isquemia seja detectada e tratada, as informações derivadas do paradigma da isquemia não protegem completamente o paciente com cardiopatia isquêmica.

**Paradigma da trombose** - A ruptura da placa aterosclerótica coronária é, provavelmente, o principal mecanismo associado ao início súbito de síndrome cardíaca isquêmica, incluindo angina instável, IAM e morte súbita. O trombo oclusivo coronário, que leva ao sofrimento isquêmico distal, é considerado, neste contexto, como consequência do processo de instabilização e ruptura da placa<sup>24</sup>. Estas síndromes são de fácil diagnóstico com a ajuda da anamnese, do eletrocardiograma (ECG) de repouso, do ecocardiograma, da cintilografia miocárdica e da cinecoronariografia, tendo importante impacto prognóstico imediato. Completando o paradigma da trombose coronária, intervenções com anticoagulantes, antitrombóticos e fibrinolíticos em pacientes com síndromes isquêmicas agudas consolidaram o uso de mega ensaios em farmacologia clínica. O uso de ácido acetilsalicílico no IAM é capaz de salvar 20-30 vidas em cada 1000 pacientes tratados e a adição de fibrinolíticos outras 30 vidas<sup>31</sup>. Além disso, ensaios randomizados que compararam o uso de trombolíticos com a realização de angioplastia primária no IAM demonstraram que os dois métodos de recanalização são igualmente eficazes<sup>32-34</sup>. Entretanto, a despeito dos grandes avanços no manejo do IAM, o uso de procedimentos de recanalização continua limitado e a mortalidade ainda é elevada, particularmente no grupo de pacientes idosos<sup>35</sup>. Novas formas de terapia, como os antagonistas dos receptores GP IIb-IIIa das plaquetas e outros agentes, poderão diminuir algumas das limitações, até agora existentes, no paradigma da trombose.

**Paradigma do tônus coronário** - A circulação

coronária normal é capaz de fornecer oxigênio para o coração nas mais diversas situações, com uma reserva vasodilatadora que permite o aumento do fluxo sanguíneo cinco a seis vezes os valores de repouso. Esta resistência vascular coronária é marcadamente influenciada por alterações no tônus do leito vascular mediadas por fatores neurais, metabólicos e miogênicos, bem como por substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras liberadas pelo endotélio. Maseri e col<sup>36</sup> consolidaram o conceito de que pacientes apresentavam isquemia na ausência lesões ateroscleróticas em várias situações, e que essa isquemia era causada por alterações dinâmicas da resistência coronária, por um aumento da demanda ou uma combinação de ambos. Está claro na literatura que o vasoespasmó tem papel importante na cardiopatia isquêmica, tanto em suas formas crônicas, alterando o limiar da isquemia na angina estável crônica e induzindo isquemia silenciosa, quanto nas síndromes agudas. Estudos recentes sugerem que a vasoreatividade possa ser um fator desencadeante da instabilização das lesões culpas na angina instável.

O diagnóstico de isquemia associada a alterações no tônus vascular pode ser feito pelos achados eletrocardiográficos em repouso, em esforço, ou em atividades diárias pela monitorização eletrocardiográfica de 24h. Nos casos típicos de angina variante, observa-se supradesnível do segmento ST associado com dor precordial e/ou espasmo coronário na cineangiografia. O estímulo farmacológico mais sensível na detecção de espasmo coronário é a injeção intracoronária de ergonovina em doses crescentes, porém outros estímulos como hiperventilação, exercício, teste pressórico do frio, ou infusão de histamina e vasopressina também podem induzir uma resposta positiva em indivíduos sensíveis. A documentação de espasmo coronário sem a presença de doença aterosclerótica concomitante é geralmente associada a bom prognóstico, a menos que seja evidenciado comprometimento simultâneo de múltiplos vasos<sup>37</sup>.

Os nitratos são as drogas de escolha no alívio imediato do vasoespasmó. Estudos *in vitro* mostraram efeito deletério com uso de betabloqueadores e alguns ensaios sugeriram que os mesmos poderiam piorar a angina em pacientes instáveis com componente vasoespasmó predominante. Os bloqueadores de cálcio representam as drogas típicas do paradigma do tônus coronário, pois são capazes de aliviar e prevenir os sintomas. Entretanto, recente metanálise sugere que o uso de um antagonista de cálcio dihidropiridínico, a nifedipina, pode ter efeito deletério em pacientes que se recuperam de IAM<sup>38</sup>, indicando que o uso isolado de nifedipina em pacientes com cardiopatia isquêmica deve ser evitado. Além disso, estas observações levantam a hipótese de que o papel do tratamento profilático do espasmo coronário possa ter um impacto negativo em termos de prevenção secundária de desfechos, como morte e IAM, caracterizando uma importante limitação atual do paradigma do tônus coronário<sup>39,40</sup>.

**Paradigma da arritmia ventricular** - A indução de isquemia e a presença de disfunção ventricular secundária a

IAM podem formar o substrato necessário para facilitar ou induzir arritmias ventriculares, intimamente ligadas ao risco de morte súbita, a mais temida das manifestações da cardiopatia isquêmica. Ao longo dos anos 60 desenvolveu-se o conceito de que portadores de alta densidade ou complexidade de arritmia ventricular estariam expostos a um risco aumentado de morte súbita. Estas arritmias podem ser diagnosticadas pelo ECG de repouso, pela monitorização direta ou por telemetria em unidades de internação hospitalar, pelo sistema Holter, por gravadores de eventos, ou através de estimulação programada em estudo eletrofisiológico. Além disso, o estudo do substrato eletrofisiológico favorável a arritmias pela pesquisa de potenciais tardios, através de ECG de alta resolução, ou a influência do sistema nervoso autônomo, pela avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, completam um potente arsenal de métodos de avaliação diagnóstica e prognóstica de pacientes com cardiopatia isquêmica com arritmia ventricular. Entretanto, a validação do paradigma da arritmia ventricular necessita de intervenções terapêuticas eficazes no controle das arritmias e, principalmente, na redução da morte súbita.

Tradicionalmente, pacientes com alta densidade e complexidade de arritmias ventriculares vinham sendo tratados com agentes antiarrítmicos, na expectativa de que a diminuição das arritmias tivesse como consequência a diminuição da morte súbita. Entretanto, este paradigma foi completamente negado com os resultados do ensaio clínico CAST<sup>41,42</sup>, no qual pacientes que se recuperaram de IAM e apresentavam arritmia ventricular foram randomizados para receber os antiarrítmicos encainida, flecainida, moricizina ou placebo. A despeito da diminuição das arritmias no grupo que recebeu os antiarrítmicos, esses pacientes apresentaram maior mortalidade. Da mesma forma, a orientação da terapêutica farmacológica das arritmias ventriculares utilizando métodos não invasivos ou estudo eletrofisiológico invasivo, tem sido desapontadora<sup>43</sup>. Algumas informações mais recentes indicam que pelo menos parte do paradigma da arritmia poderá ser utilizado quando o tratamento farmacológico de escolha for a amiodarona<sup>44</sup>. Os ensaios EMIAT<sup>45</sup> e CAMIAT<sup>46</sup> mostraram que a administração de amiodarona a pacientes que se recuperaram de IAM e que apresentavam arritmia ventricular diminuiu significativamente a mortalidade por arritmia, porém, sem efeito na mortalidade por todas as causas. Finalmente, o ensaio que demonstrou melhora da sobrevida com implante de cardioversor-desfibrilador comparado com "tratamento convencional"<sup>47</sup> em portadores com arritmia ventricular pós-infarto pode trazer nova luz ao paradigma da arritmia ventricular.

**Paradigma dos fatores de risco coronário** - O paradigma dos fatores de risco coronário parte do pressuposto de que o processo aterosclerótico é multifatorial e a ação sobre fatores de risco pode resultar em sua atenuação ou regressão. Os fatores de risco são facilmente diagnosticados pela anamnese, exame físico e exames laboratoriais, trazendo importantes informações prognósticas, particularmente quando ocorrem em associação. Além disso, há for-

tes evidências de que mudanças nos hábitos de vida, com controle do tabagismo, aumento da atividade física e mudanças na dieta, além de tratamento farmacológico da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e controle rigoroso do diabetes mellitus podem contribuir para a diminuição de eventos coronários.

Dentre os fatores de risco, uma série de ensaios vem substanciando, clara e consistentemente, que a redução dos níveis de colesterol LDL, através de diferentes intervenções, resulta em diminuição da incidência de eventos coronários. A evidência mais recente, e também mais contundente neste sentido, tem sido de que inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) no processo de síntese do colesterol através de estatinas resulta em menor progressão e maior regressão de lesões ateroscleróticas pré-existent<sup>48-51</sup> e uma menor incidência de eventos coronários<sup>51-53</sup>. Estes achados são fundamentados em ensaios clínicos de prevenção primária<sup>54</sup> e secundária<sup>52</sup> e estendem-se a níveis de colesterol LDL iniciais de 115 a 175mg/dL<sup>55,56</sup>. Dados recentes indicam ainda que a redução de níveis de colesterol sérico pode diminuir a isquemia induzida por atividades habituais<sup>57</sup>. Complementando este quadro de consistência, o temor de que condutas que reduzam os níveis de colesterol de toda a população poderiam aumentar a incidência de outras doenças nos indivíduos que naturalmente apresentam concentrações séricas baixas não têm sido substanciadas por recentes estudos observacionais<sup>58</sup>.

A despeito da evidência de que uma ação sobre fatores de risco tenha efeitos benéficos na prevenção primária e secundária da cardiopatia isquêmica<sup>59</sup>, a implementação de mudanças de hábitos de vida na população é difícil. No Brasil, a prevalência de fatores de risco na população urbana é elevada<sup>60</sup> e tende a acometer mais as camadas sociais menos favorecidas<sup>61</sup>. Além disso, tem sido argumentado que a promoção da saúde através da ação sobre fatores de risco tem impacto limitado, com grande gasto de recursos<sup>62</sup>. Recente estudo observacional na Inglaterra mostrou que um elevado percentual de pacientes com o diagnóstico de cardiopatia isquêmica não é capaz de controlar os fatores de risco<sup>63</sup>, indicando que ações sobre este paradigma têm impacto somente em um número limitado de pacientes com cardiopatia isquêmica.

**Paradigma do bloqueio beta-adrenérgico** - Após IAM, ocorre uma ativação do sistema nervoso simpático e redução do tônus parassimpático, que pode ser documentada por estudos da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência, caracterizando um risco aumentado para eventos coronários<sup>64</sup>. No início dos anos 80, vários ensaios randomizados<sup>65-67</sup> demonstraram que a administração de betabloqueadores a pacientes que se recuperavam de IAM diminuiu significativamente a incidência de eventos isquêmicos e da mortalidade. Além disso, ensaios com administração de betabloqueadores na fase aguda do infarto também mostraram um pequeno benefício<sup>68-70</sup>. A partir dos resultados consistentes desses ensaios clínicos,

o paradigma do bloqueio beta-adrenérgico passou a ser aceito na literatura. Mais recentemente, foi demonstrado que o uso hospitalar de betabloqueadores em pacientes com risco de doença coronária submetidos à cirurgia não cardíaca diminui a morbimortalidade tardia<sup>71</sup>. Entretanto, não há informações claras sobre formas de identificar os grupos de pacientes que mais se beneficiam desta intervenção.

**Paradigma do remodelamento ventricular** - Baseados em estudos em animais, Pfeffer e col<sup>72</sup> demonstraram que a dilatação ventricular pós-infarto do miocárdio poderia ser minimizada com a administração de um inibidor da enzima de conversão, resultando em redução da mortalidade<sup>72</sup>. Posteriormente, os mesmos autores comprovaram que a administração de inibidor da enzima de conversão a seres humanos com IAM de parede anterior atenuava a dilatação progressiva da cavidade ventricular<sup>73</sup>. Coroando esta linha de investigação, Pfeffer e col<sup>74</sup> conduziram o ensaio SAVE, demonstrando que a administração de inibidor da enzima de conversão reduz a morbimortalidade de pacientes com função sistólica do VE reduzida após IAM. Posteriormente, a redução da morbimortalidade com o uso de inibidores da enzima de conversão foi confirmada para pacientes com insuficiência cardíaca após infarto<sup>75</sup> e, recentemente, três grandes ensaios indicaram que o efeito benéfico pode ser estendido a todos os pacientes que se recuperam de um infarto do miocárdio<sup>76-78</sup>. A consistência dos achados tem sido reforçada pelo fato de que os ensaios randomizados com efeitos favoráveis utilizaram cinco diferentes tipos de inibidores da enzima de conversão<sup>74-76,79</sup>.

Uma vez que, além da evidência dos ensaios clínicos com inibidores da enzima de conversão, o VE pode ser claramente estudado em pacientes, de forma invasiva ou não-invasiva e que as informações da função sistólica do VE têm implicações prognósticas importantes<sup>80</sup>, o paradigma do remodelamento ventricular está hoje claramente estabelecido. Entretanto, mesmo com a ampla utilização de inibidores da enzima de conversão, a incidência de insuficiência cardíaca e a mortalidade continuam elevadas em pacientes que se recuperam de IAM, limitando os efeitos do paradigma do remodelamento ventricular.

**Paradigma dos radicais livres** - Moléculas de colesterol LDL, após sofrerem modificações oxidativas, atuam como partículas para ligação com receptores varredores de macrófagos, que se transformam então em células espumosas que fagocitam lipídios. Estas são, de fato, as lesões precursoras do processo aterosclerótico. Além disto, partículas oxidadas de colesterol LDL servem como quimiotáxicos para monócitos, são citotóxicas, podem liberar citocinas de células vizinhas e atuam como imunógenos<sup>81</sup>. Adicionalmente, partículas de LDL “minimamente” oxidadas e que não são reconhecidas pelo receptor de varredura apresentam uma capacidade quimiotáxica própria para monócitos, por sintetizarem proteínas quimiotáticas e podem ser importantes nos estágios incipientes da aterosclerose<sup>82</sup>.

Estes dados, obtidos através de experimentos *in vitro*, parecem ter tradução em achados anatomopatológicos, tanto em animais como em humanos. Em coelhos, o uso do antioxidante probucol levou a uma diminuição de 30 a 80% na taxa de progressão de lesões ateroscleróticas, mesmo com níveis séricos persistentemente elevados de colesterol<sup>83</sup>. Alguns estudos observacionais têm demonstrado potencial benefício na prevenção de eventos isquêmicos com uso de antioxidantes<sup>84,85</sup>. Entretanto, no ensaio randomizado dos médicos, Hennekens e col<sup>86</sup> demonstraram que o uso de suplementação com betacaroteno, por 12 anos, em indivíduos saudáveis, não trouxe qualquer redução na incidência de enfermidades cardiovasculares. Da mesma forma, em ensaio randomizado de prevenção primária, em fumantes, ex-fumantes e indivíduos expostos ao asbesto, a administração de betacaroteno e vitamina A não trouxe qualquer proteção<sup>87</sup>. Portanto, até recentemente, não havia demonstração, por ensaio clínico, de efeito protetor de agentes antioxidantes que pudesse apoiar um novo paradigma. Contudo, o ensaio CHAOS<sup>88</sup> demonstrou que a administração de 400 a 800UI de vitamina E a pacientes com cardiopatia isquêmica, estabelecida angiograficamente, reduz em 47% a incidência de eventos cardiovasculares maiores. Portanto, estes dados permitem o desenvolvimento de um novo paradigma com potencial impacto na história natural da cardiopatia isquêmica. Entretanto, o papel da vitamina E na prevenção primária da cardiopatia isquêmica ainda não está estabelecido. Até que outros ensaios confirmem estes achados, justifica-se apenas a suplementação com vitamina E para pacientes com doença aterosclerótica estabelecida. Outra limitação deste paradigma é falta de método diagnóstico capaz de identificar indivíduos que necessitem de administração de antioxidantes.

**Perspectiva dos paradigmas atuais** - A discussão dos paradigmas atualmente utilizados leva claramente à conclusão de que o manejo da cardiopatia isquêmica é ainda muito impreciso. Entretanto, é exatamente a consciência desta imprecisão que abre o espaço para o trabalho criterioso do clínico que, conhecendo as limitações dos métodos diagnósticos e terapêuticos, pode, juntamente com o paciente e seus familiares, escolher a melhor conduta. Não há dúvida que o trabalho do clínico ficaria muito facilitado com a adoção de apenas um paradigma, como o da anatomia, pois os algoritmos seriam mais simples. Entretanto, a escolha adequada do paradigma a ser aplicado a um determinado paciente no momento deverá atingir melhores resultados. Os paradigmas atuais certamente serão aperfeiçoados, com a melhora do desempenho dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos. A diminuição do índice de reestenose com o uso de *stents* com cobertura de agentes farmacológicos e o desenvolvimento de revascularização miocárdica com implantes arteriais por cirurgia minimamente invasiva<sup>89</sup>, por exemplo, poderão vir a reforçar o paradigma da anatomia. Porém, o grande avanço, muito provavelmente, será dado com o melhor entendimento da fisiopatologia e o desenvolvimento de novos paradigmas.

## Novos paradigmas

**Gatilhos para indução de síndromes isquêmicas agudas** - O padrão circadiano do aparecimento dos eventos coronários, ocorrendo predominantemente no período vespertino, está bem definido na literatura com base em estudos observacionais<sup>90</sup>. Estudos recentes têm procurado definir os mecanismos envolvidos neste comportamento, assim como os agentes desencadeantes de morte súbita, que também tendem a ocorrer no mesmo período. Diversas variáveis fisiológicas, como frequência cardíaca, pressão arterial, resistência vascular periférica, agregabilidade plaquetária, viscosidade sanguínea, concentração de catecolaminas e cortisol plasmáticos estão aumentadas nas primeiras horas da manhã, com potencial efeito em ruptura de placa e formação de trombo coronário. O entendimento dos mecanismos pelos quais os gatilhos extrínsecos, que induzem ruptura da placa, atuam e a possibilidade de identificar lesões ateroscleróticas vulneráveis à ruptura é uma área de grande investigação atual.

Alteração do estresse intraplaca pode ser importante para determinar o potencial de ruptura da mesma. Estudos de reconstrução tridimensional de lesões ateroscleróticas demonstraram que as extremidades das placas, recobrimo áreas ricas em lipídios, apresentam alto grau de estresse e tendem a se romper mais facilmente<sup>91</sup>. Portanto, seria útil desenvolver métodos diagnósticos acessíveis para que estas características possam ser acompanhadas longitudinalmente, o que poderia de certa forma orientar a indicação de outros métodos convencionais no manejo da cardiopatia isquêmica. Com o uso do ultra-som intracoronário hoje é possível identificar regiões com alto teor lipídico, com potencial para ruptura<sup>92</sup>. Da mesma forma, a ressonância nuclear magnética pode identificar características intraplacas, o que, por ser feito de forma não invasiva, traz um atrativo inequívoco<sup>93</sup>. No entanto, esta é ainda uma fase inicial da metodologia e estudos longitudinais são necessários para determinar se é possível, ao longo do tempo, acompanhar a evolução ou regressão dos aspectos indicativos de vulnerabilidade da placa, sob algum tipo de intervenção terapêutica. Betabloqueadores têm se mostrado eficazes na redução do risco do IAM e da morte súbita no horário vespertino. Da mesma forma, o ácido acetilsalicílico parece oferecer maior proteção contra eventos isquêmicos agudos que ocorrem nas primeiras horas da manhã. Juntamente com estas intervenções não específicas, a identificação de indivíduos mais reativos aos estímulos fisiológicos e de lesões mais propensas à ruptura poderá resultar no desenvolvimento de um novo paradigma.

**Aterosclerose como doença inflamatória** - Virchow já sugeria a implicação do processo inflamatório na gênese da aterosclerose. De fato, a conversão de uma placa estável, com um prognóstico relativamente benigno, para um estado de instabilidade e ruptura, clinicamente associado à angina instável, IAM e morte súbita, tem sido relacionada à ativação da inflamação quiescente na lesão ateromatosa. Wal

e col demonstraram o estado de ativação de leucócitos e células musculares lisas adjacentes ao local de ruptura de placas coronárias de pacientes que morreram por IAM, através da abundante expressão de antígenos HLA-DR nestas células<sup>94</sup>. Enzimas proteolíticas, degradando a matriz extracelular e a capa de fibrina que encobre a placa aterosclerótica, podem também promover a instabilização<sup>95</sup>. Níveis séricos elevados de diferentes marcadores do processo inflamatório agudo têm sido documentados em pacientes com síndromes isquêmicas agudas. Liuzzo e col<sup>96</sup> demonstraram elevação significativa do nível sérico dos reagentes de fase aguda da inflamação, proteína C-reativa e amiloide A, em pacientes com angina instável, sendo que níveis elevados de proteína C correlacionaram-se positivamente com evolução desfavorável. Proteína C-reativa também foi descrita como elevada em pacientes com IAM<sup>97</sup>. Da mesma forma, pode ocorrer a ativação da 5-lipoxigenase - enzima envolvida no processo de oxidação lipídica -, como demonstrado pela excreção urinária aumentada de leucotrienos em síndromes coronárias agudas<sup>98</sup>. A secreção de citocinas, bioprodutos de células ativadas, foi também demonstrada no sangue periférico de pacientes com angina instável<sup>99</sup>. Mazzone e col<sup>100</sup> identificaram aumento significativo da expressão de moléculas de adesão em monócitos e neutrófilos de sangue coletado do seio coronário de pacientes com angina instável, quando comparados com monócitos e neutrófilos da circulação periférica desses pacientes.

Com base nos conhecimentos atuais é possível definir apenas parcialmente o padrão imunoinflamatório envolvido nas síndromes coronárias agudas. A ocorrência de inflamação na placa ateromatosa pode ter como substrato o próprio endotélio vascular, linfócitos T, macrófagos/monócitos e células musculares lisas. No entanto, a identificação do padrão de ativação destes diferentes elementos em associação com síndromes cardíacas isquêmicas se faz necessária para um melhor entendimento do papel do mecanismo inflamatório na instabilização da placa coronária. Se métodos diagnósticos específicos forem desenvolvidos, que permitam identificar precocemente lesões ateroscleróticas coronárias com maior envolvimento inflamatório e procedimentos terapêuticos específicos forem desenvolvidos, um novo paradigma poderá revolucionar o manejo da cardiopatia isquêmica. Os resultados do estudo de caso-controle, prospectivo e aninhado no ensaio dos médicos, demonstrando que níveis séricos de proteína-C reativa foram preditivos de futuros IAM e acidentes vasculares cerebrais em homens aparentemente saudáveis apontam neste sentido<sup>101</sup>. A observação adicional de que a administração de ácido acetilsalicílico em dose baixa reduziu este risco é ainda mais intrigante.

**Papel do endotélio** - Anteriormente considerado como uma barreira passiva cobrindo a superfície vascular, sabe-se hoje que o endotélio desempenha múltiplas funções que visam regular o tônus vascular e o fluxo sanguíneo<sup>102</sup>. Um endotélio funcionalmente intacto também desempenha um papel decisivo em manter a homeostase vascular e uma su-

perfcie não trombogênica<sup>103</sup>, prevenindo a adesão de plaquetas e células inflamatórias<sup>104</sup>. Por estas razões, distúrbios da função endotelial estão geralmente associados à vasoconstrição e a fenômenos trombóticos. Estas alterações costumam aparecer precocemente frente a situações que, de modo geral, causem dano endotelial, como hiperlipemia, HAS e diabetes mellitus, e que podem finalmente contribuir para o processo de aterogênese<sup>105</sup>. O controle do tônus vascular pelo endotélio normal se dá essencialmente às custas da síntese do fator de relaxamento derivado do endotélio - o óxido nítrico - por células endoteliais, e também de prostaciclina. Em situação normal ou fisiológica, vários estímulos sinalizam para a célula endotelial liberar estes fatores, a fim de preservar o fluxo sanguíneo<sup>106</sup>. Estes dois fatores estão também envolvidos em impedir a adesão plaquetária e de células inflamatórias na superfície endotelial.

A partir da caracterização do papel fisiológico do endotélio, vários investigadores têm demonstrado que um achado precoce associado com o processo de aterosclerose ou mesmo injúria endotelial se caracteriza por uma incapacidade do endotélio de promover relaxamento vascular. Considerando que o processo de injúria endotelial e aterosclerose é segmentar e dinâmico, testes empregando acetilcolina têm sido utilizados para identificar segmentos coronários doentes e também para a avaliar a função endotelial pós procedimentos intervencionistas intracoronários<sup>107</sup>. A endotelina-1 e o fator de von Willebrand são marcadores plasmáticos que se correlacionam com padrão de disfunção endotelial na cardiopatia isquêmica<sup>108</sup>. É possível antever, em um futuro não muito distante, que a dosagem destes peptídeos poderá ser de utilidade para o clínico e métodos terapêuticos poderão ser desenvolvidos para tratar a disfunção, criando, desta forma, um novo paradigma.

**Aspectos celulares, moleculares e infecciosos na patogênese da aterosclerose - Moléculas de adesão** - é sabido que, no processo aterosclerótico, a superfície endotelial antes mesmo de apresentar alterações anatômicas pode estar funcionalmente comprometida quando da existência de fatores de risco para cardiopatia isquêmica, especialmente hiperlipidemia. Uma das características deste estado é expressão de moléculas de adesão na superfície da célula endotelial. Estas moléculas têm como função principal atrair células inflamatórias, como monócitos e linfócitos T que, posteriormente, deverão migrar para o espaço subintimal. Esquemáticamente, o processo orquestrado por estas moléculas pode ser dividido em cinco estágios: 1) quimiotaxia de monócitos; 2) rolamento e adesão transitórios, mediado por moléculas de adesão como CD62, ELAM-1; 3) adesão firme, mediada por ICAM-1, VCAM-1 e GMP-140; 4) migração transendotelial, mediada por ICAM-1, fibronectina e fibrinogênio; 5) fixação monocitária subendotelial por mecanismo ainda desconhecido<sup>81</sup>. Portanto, os vários passos que levam à infiltração inflamatória subendotelial estão relacionados com a expressão sequencial de tais moléculas. Diversos estudos experimentais têm abordado formas de bloquear estas interações com sucesso. Estes são ainda estágios

embrionários de pesquisa que no futuro podem oferecer alternativas no controle do processo aterosclerótico.

**Gene da convertase** - Considerando o decréscimo na incidência de IAM em pacientes com cardiopatia isquêmica e ou disfunção ventricular esquerda com uso de inibidores da convertase, houve grande interesse em desvendar o elo entre o sistema renina-angiotensina e aterogênese. Há evidências de que o sistema renina-angiotensina atue prejudicando a via fibrinolítica do endotélio, tornando-o mais suscetível à formação de trombos<sup>109</sup>. A confirmação de que estes achados pudessem realmente ser representativos de um fator de risco importante para cardiopatia isquêmica veio com a descrição de um polimorfismo no gene da convertase com deleção de um alelo que foi identificado com uma prevalência aumentada em portadores de cardiopatia isquêmica<sup>110</sup>. Estudos populacionais com mapeamento genético podem no futuro identificar famílias que tragam esta bagagem genética e que mereçam, portanto, atuação mais agressiva em prevenção primária e, mais remotamente, terapia genética que possa corrigir o defeito em questão.

**Agentes infecciosos** - Os aspectos multifatoriais associados com a patogênese da aterosclerose podem ser ilustrados com estudos recentes que demonstram agentes infecciosos como potenciais participantes da cadeia de eventos. Neste sentido, o papel do citomegalovírus tem sido muito estudado. De fato, estudos anatomopatológicos têm demonstrado a presença de antígenos anticitomegalovírus em tecido arterial humano, particularmente em pacientes com aterosclerose evidente<sup>111</sup>. Com o advento de técnicas sofisticadas, como a reação de polimerase em cadeia, foi possível identificar o genoma para o citomegalovírus em 90% de amostras arteriais de pacientes com aterosclerose grave e apenas em 53% em amostras de pacientes sem lesões ateroscleróticas evidentes<sup>112</sup>. No momento, especula-se que uma forma latente do citomegalovírus permaneça alojada na camada íntima arterial, possivelmente dentro de células musculares lisas e, em determinado momento, induza ativação de uma cadeia imunoinflamatória local<sup>113</sup>. Esta hipótese tem suporte na recente observação de que pacientes com infecção prévia por citomegalovírus têm maior risco para reestenose pós angioplastia coronária<sup>114</sup>. Outro agente infeccioso que tem sido estudado como possível participante no processo aterosclerótico é a clamídia *pneumoniae*, que foi demonstrada imuno-histologicamente estar presente em lesões ateroscleróticas. Além disso, níveis circulantes elevados de anticorpos anticlamídia foram encontrados em pacientes com evidências clínicas de cardiopatia isquêmica, mas não em controles normais<sup>115</sup>. Estas observações têm estimulado o desenvolvimento de novos estudos para avaliar o significado clínico da associação entre infecção e aterosclerose.

## Fatores que influenciam a adoção de paradigmas

A despeito da farta documentação bibliográfica para suporte de um determinado paradigma, a mudança de uma conduta médica para a adoção de outro paradigma não é

uniforme entre diferentes médicos e está sujeita a diferentes influências. Apresentaremos alguns dos fatores que podem influenciar a adoção de um determinado paradigma.

**“Experiência pessoal” versus ensaios clínicos** - Até há pouco tempo, grande parte dos médicos brasileiros era formada por sistemas de tutoria onde a chamada “experiência pessoal” predominava como referencial para condutas médicas. Entretanto, a “experiência pessoal” frequentemente leva a condutas baseadas em conhecimento enviado<sup>116</sup>. A experiência inicial de um determinado médico com o uso de trombolíticos no IAM poderia levar a uma falsa impressão de droga ineficaz e de alto risco por ocorrerem casos de sangramento. Seria necessário que este médico tratasse milhares de pacientes para apreciar que a droga tem efeito sobre a mortalidade. Por outro lado, o uso de xilocaína de rotina em pacientes com IAM pode levar o médico a pensar que a droga protege os pacientes, uma vez que ele observa a redução de arritmias ventriculares, que ele acredita serem marcadoras de mau prognóstico. Entretanto, quando milhares de pacientes foram estudados, demonstrou-se que o uso rotineiro de lidocaína não protege e, ao contrário, aumenta o risco de pacientes com IAM.

Na última década, temos observado uma clara mudança na atitude dos “fazedores de opinião” da cardiologia brasileira. Até meados dos anos 80, era tendência do palestrante, nos congressos brasileiros de cardiologia, fundamentar palestras em séries de casos da experiência pessoal ou institucional. Já nos últimos anos, esta tendência está sendo fundamentada claramente em ensaios clínicos randomizados. Esta mudança corresponde à participação de cardiologistas brasileiros em congressos norte-americanos e europeus, assim como a crescente participação de instituições nacionais em ensaios clínicos internacionais, culminando com o desenvolvimento integral de ensaios clínicos brasileiros de impacto no corpo do conhecimento. A incorporação da disciplina de epidemiologia clínica nos currículos de pós-graduação e graduação tem também contribuído para a mudança de atitude de toda uma nova geração de clínicos treinados para desenvolver uma medicina baseada em evidência.

A consistência da informação da literatura torna quase obrigatório o seguimento da conduta por ela gerada. No paradigma da anatomia, os estudos que compararam a revascularização miocárdica por angioplastia versus a revascularização cirúrgica, a despeito de terem importantes diferenças de objetivos, critérios de inclusão e acompanhamento, apresentaram resultados totalmente consistentes<sup>12</sup>. Quando existir mais de um ensaio clínico abordando uma mesma questão e seus resultados forem contraditórios, a decisão de conduta geralmente deve seguir os resultados do ensaio de maior poder estatístico. O benefício do uso de sulfato de magnésio no IAM, com suporte em vários pequenos estudos<sup>117</sup>, foi confirmado pelo ensaio LIMIT-2, de adequado poder estatístico e publicado em periódico de prestígio<sup>118</sup>. A despeito do baixo risco e custo reduzido desta intervenção, o sulfato de magnésio não foi adotado

em larga escala. Posteriormente, esta atitude conservadora foi sustentada com a publicação dos resultados do ensaio clínico definitivo, o ISIS-4<sup>78</sup>, que não demonstrou efeito protetor significativo do sulfato de magnésio. Portanto, a incorporação do conhecimento à prática clínica é um processo dinâmico que não permite a imposição de dogmas.

**Divulgação do conhecimento** - A documentação e verificação científica de novos conceitos é trabalhosa e necessita de muitos anos<sup>119</sup>. A publicação científica pode ser demorada ou mesmo rejeitada, simplesmente pelo fato do novo conceito contestar a crença vigente. Antman e col<sup>116</sup> estudaram o tempo de retardo entre a constatação por metanálise cumulativa de que determinadas condutas eram eficazes no manejo do IAM e o aparecimento de recomendação resultantes dessas condutas, em livros texto e artigos de revisão. Neste contexto, metanálises cumulativas poderiam ter mostrado evidência de que os trombolíticos diminuíam a mortalidade em 1973, quando 2.544 pacientes haviam sido randomizados em 10 ensaios. Entretanto, somente em 1988, com a publicação do ensaio ISIS-2<sup>120</sup>, a maioria dos revisores passou a recomendar o uso de trombolíticos de rotina ou em situações específicas.

**Interpretação do conhecimento** - Mesmo após a publicação de ensaios clínicos aparentemente definitivos, a adoção de novos conceitos pelos médicos pode demorar outros tantos anos, particularmente quando os conceitos contrariam os vieses daqueles que farão as decisões de condutas. Já assistimos conferencistas recomendando que estratificação de risco pós infarto do miocárdio seja feita utilizando métodos não invasivos, quando, em suas instituições, adota-se uma estratégia baseada fundamentalmente na informação derivada da cineangiocoronariografia. Da mesma forma, a despeito da recomendação consensual do uso de betabloqueadores após o IAM, estudo recente demonstrou que apenas 48% dos pacientes com indicação de uso da droga realmente a recebem<sup>121</sup>. Por outro lado, quando a informação científica vai ao encontro dos vieses dos médicos, ela com freqüência é adotada rapidamente, a despeito da falta de um ensaio clínico definitivo. O uso rotineiro de anticoagulação com coumarínicos após o implante de *stents* coronários foi derrubado por uma cuidadosa série de casos<sup>122</sup> e não por um ensaio clínico, muito provavelmente porque esta informação veio ao encontro dos vieses dos hemodinamicistas que encontravam na anticoagulação um fator limitante no uso destes dispositivos. Posteriormente, um ensaio clínico bem delineado confirmou esta conduta<sup>123</sup>.

Mesmo para o clínico muito bem informado, pertencente a instituições acadêmicas, onde está habitualmente exposto a conhecimentos novos, não é fácil acompanhar a evolução constante do conhecimento na área da cardiologia. O grande volume de informações é exemplificado pelo fato de que, a cada três anos, são listados no sistema MEDLINE, em média, 94 ensaios randomizados sobre o tratamento do IAM<sup>116</sup>.

**Indústria farmacêutica e de equipamentos** - A educa-

ção médica continuada é realizada individualmente ou sob a tutela de escolas de medicina e associações médicas. Entretanto, a indústria farmacêutica e de equipamentos financiam e/ou coordenam eventos científicos locais, regionais, nacionais e internacionais, facilitando a incorporação mais rápida do conhecimento que favorece seus produtos. Neste contexto, a divulgação de conhecimento baseado em experimentos animais e conjecturas teóricas pode ser mais efetiva que a divulgação do conhecimento estabelecido em ensaios randomizados com desfechos definitivos, quando aquela favorecer a utilização de um medicamento de desenvolvimento mais recente. A rápida adoção do paradigma do remodelamento ventricular deve ter sido muito influenciada pela divulgação que a indústria farmacêutica deu a este grande avanço do conhecimento.

**Viés de formação** - Os vieses do conhecimento médico enraizam-se freqüentemente no período de formação, particularmente quando esta é feita sob a orientação de preceptores opiniáticos sem treinamento científico formal<sup>119</sup>. A adoção preferencial de um determinado paradigma para o manejo da cardiopatia isquêmica é provavelmente influenciada pela época de formação dos médicos. É comum encontrar médicos que concluíram sua formação nos anos 60, manejando pacientes com base no paradigma da angina, enquanto médicos que fizeram sua formação a partir dos anos 70 podem sofrer maior influência do paradigma da anatomia. Da mesma forma, a subspecialização em diferentes áreas da cardiologia influencia a conduta médica. Em estudo recente, observou-se que cardiologistas com treinamento em procedimentos invasivos indicam mais angioplastia para pacientes que se recuperam de IAM do que cardiologistas que não realizam procedimentos intervencionistas<sup>124</sup>.

**Viéses econômicos** - Aspectos econômicos também influenciam fortemente a incorporação do conhecimento médico à prática assistencial<sup>119</sup>. Um médico bem formado pode desejar manejar seu paciente com cardiopatia isquêmica aplicando da melhor maneira todos os paradigmas disponíveis. Entretanto, por limitações da estrutura de saúde pública do país, pode ficar limitado ao paradigma da angina por não dispor, em sua região, de um teste funcio-

nal para avaliar a indução de isquemia. Por outro lado, parte das grandes instituições de cardiologia tem se desenvolvido através do retorno financeiro que o paradigma da anatomia proporciona, no sentido de induzir a realização de cineangiocoronariografia e de procedimentos de revascularização cirúrgica ou por cateter. A despeito do elevado custo destes métodos diagnósticos e terapêuticos, a estrutura de saúde pública que remunera estes procedimentos acaba incentivando sua realização. Esta influência econômica nas condutas médicas tem sido amplamente discutida através da comparação dos sistemas de saúde norte-americano e canadense. Pacientes norte-americanos que se recuperam de IAM realizam cineangiocoronariografia e revascularização miocárdica duas vezes mais que os canadenses<sup>125</sup>. Mesmo dentro do sistema norte-americano, a estratégia de estratificação de risco pós-infarto do miocárdio adotada é diferente quando o pagamento é feito em função do serviço prestado, em comparação ao pagamento feito em função do diagnóstico. A despeito da farta documentação de que parte dos pacientes que se recupera de IAM pode ter seu risco estratificado por uma estratégia não-invasiva<sup>126</sup>, esta conduta é mais freqüentemente utilizada em instituições que têm o pagamento feito por diagnóstico, enquanto naquelas em que o pagamento é feito por serviço prestado, a opção de estratificação com cineangiocoronariografia rotineira é a mais utilizada<sup>127</sup>.

## Conclusão

O grande avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, da apresentação clínica, de métodos diagnósticos e procedimentos terapêuticos da cardiopatia isquêmica permite prever que a morbidade e a mortalidade resultante desta enfermidade deve diminuir progressivamente nas próximas décadas. Para que estes benefícios sejam transferidos para toda a população brasileira, os médicos, particularmente os cardiologistas, devem dominar os paradigmas atuais e estar preparados para os novos paradigmas que venham a se estabelecer. Além disso, o sistema de saúde que oferecemos à sociedade como um todo deve estar preparado para as mudanças. Neste contexto, a figura do cardiologista clínico deve ser elevada ao posto de orquestrador imparcial na defesa do paciente e da saúde da sociedade.

## Referências

1. Edmond M, Mock MB, Davis KB et al - Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90: 2645-57.
2. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P et al - A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-16.
3. Hueb WA., Bellotti G, Oliveira SA et al - The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomised trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1600-5.
4. Franklin SM, Faxon DP - Pharmacologic prevention of restenosis after coronary angioplasty: review of the randomized clinical trials. *Current Science - Coronary Artery Disease* 1993; 4: 232-41.
5. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA et al - A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 221-7.
6. Adelman AG, Cohen EA, Kinball BP et al - A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1993; 329: 228-33.
7. Elliot JM, Berdan LG, Holmes DR et al - One-year follow-up in the coronary angioplasty versus excisional atherectomy trial (CAVEAT I). *Circulation* 1995; 91: 2158-66.

8. Appelman YEA, Piek JJ, Strikwerda S et al - Randomised trial of eximer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 79-84.
9. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al - A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
10. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al - A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
11. Versaci F, Gasparone A, Tomai F, Crea F, Chiarello L, Giffredi PA - A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997; 336: 817-22.
12. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF et al - Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1184-9.
13. Goy J, Eeckhout E, Burnand B et al - Coronary angioplasty versus left internal mammary grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis. *Lancet* 1994; 343: 1449-53.
14. RITA Trial Participants - Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573-80.
15. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N et al - Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in hospital results and 1-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1060-7.
16. CABRI Trial Participants - First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 1995; 346: 1179-84.
17. King SB, Lembo NJ, Weintraub WS et al for the EAST trial - A randomised trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.
18. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht H-J, Berger J, Bleifeld W, et al. A randomized study of coronary angioplasty with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 1996; 331: 1037-43.
19. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I et al - Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 92-9.
20. The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators - Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. *JAMA* 1997; 277: 715-21.
21. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators - Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
22. Ellis SG, Cowley MJ, Whitlow PL et al - Prospective case-control comparison of percutaneous transluminal coronary revascularization in patients with multivessel disease treated in 1986-1987 vs 1991: improved in-hospital and 12-month results. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1137-42.
23. Mangione JA, Constantini C, Feitosa GS et al - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angioplastia transluminal coronária. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 489-500.
24. Fuster V - Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
25. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ et al - Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease. *Circulation* 1988; 78: 1157-66.
26. Ellis SG, Mooney MR, George BS et al - Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenosis after thrombotic treatment of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 1400-6.
27. Anderson HV, King III SB - Modern approaches to the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 1992; 123: 1312-23.
28. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC et al - Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762-8.
29. Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC et al - Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 594-605.
30. Braunwald E - Acute myocardial infarction - the value of being prepared. *N Engl J Med* 1996; 334: 51-2.
31. Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
32. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS et al - Immediate angioplasty compared with the administration of thrombotic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-91.
33. Grines CL, Browne KF, Marco J et al - A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
34. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H - A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
35. Polanczyk CA, Prado K, Borges MS, Ribeiro JP - Infarto agudo do miocárdio na era trombolítica: elevada mortalidade em pacientes idosos. *Rev Ass Med Bras* 1993; 39: 65-72.
36. Maseri A - Role of coronary artery spasm in symptomatic and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 249-62.
37. Onaka H, Hirota Y, Shimada S et al - Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 38-44.
38. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV - Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
39. Yusuf S - Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension. Time for reevaluation? *Circulation* 1995; 92: 1079-82.
40. Kloner RA - Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1074-8.
41. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators - Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
42. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators - Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.
43. Mitchell LB, Duff HJ, Manyari DE, Wyse DG - A randomized clinical trial of the noninvasive and invasive approaches to drug therapy of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1681-7.
44. Bukarf F, Pfisterer M, Kioski W, Follath F, Burckhardt D, Jordi H - Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711-18.
45. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ et al - Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
46. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M - Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
47. Moss AJ, Hall J, Cannom DS et al - Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
48. Waters D, Higginson L, Gladstone P et al - Effects of monotherapy with HMGCoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
49. MAAS Investigators - Effect of simvastatin on coronary atheroma: a multicentre antiatheroma study. *Lancet* 1994; 344: 633-8.
50. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ et al - Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
51. Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, Rosman HS, Park J-S, McGovern ME et al - Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression an clinical events. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1133-9.
52. Scandinavian Simvastatin Study Group - Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
53. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin treatment. *Circulation* 1995; 92: 2419-25.
54. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al - Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
55. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al - The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
56. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators - The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
57. Andrews TC, Raby K, Barry J et al - Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95: 324-8.

58. Iribarren C, Reed DM, Burchfiel CM, Dwyer JH - Serum total cholesterol and mortality confounding factors and risk modification in Japanese-American men. *JAMA* 1995; 273: 1926-32.
59. McGoverly PG, Pankow JS, Shahar E et al - Recent trends in acute coronary heart disease. Mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-90.
60. Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Homrich CS, Rosa R, Achutti AC - Fatores de risco para doenças não transmissíveis em Porto Alegre - prevalência e simultaneidade. *Rev Saúde Pública* 1993; 27: 143-8.
61. Duncan BB, Schmidt MI, Achutti AC, Polanczyk CA, Benia LR, Maia AAG - Socioeconomic distribution of non-communicable disease risk factors in urban Brazil - the case of Porto Alegre. *Bul PAHO* 1993; 27: 337-48.
62. McCormick J - Health promotion: the ethical dimension. *Lancet* 1994; 344: 390-1.
63. SPIRE Steering Group - A British Cardiac Society survey of potential for secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) principal results. *Heart* 1996; 75: 334-42.
64. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JTJ et al - Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 1987; 59: 256-62.
65. The Norwegian Multicenter Study Group - Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
66. Hjalmarsen A, Elmfeldt D, Herlitz J et al - Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981; i: 823-7.
67. The  $\beta$ -blocker Heart Attack Trial Research Group - A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
68. The MIAMI Trial Research Group - Metoprolol In Acute Myocardial Infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-26.
69. The TIMI Investigators - Immediate versus deferred  $\beta$ -blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 422-37.
70. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; ii: 57-66.
71. Magano DT, Layug EL, Wallace A et al - Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-20.
72. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P - Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
73. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E - Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80-6.
74. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al - Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
75. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators - Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
76. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico. GISSI-3 - Effects of lisinopril and transdermal glyceril trinitrate singly or together on 6-week mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
77. Chinese Cardiac Study Collaborative Group - Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-7.
78. ISIS-4 Collaborative Group - ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
79. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators - The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
80. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ - Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
81. Simionescu M, Simionescu N - Proatherosclerotic events: pathological changes occurring in the arterial wall before monocyte migration. *FASEB J* 1993; 7: 1359-66.
82. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ et al - Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5134-8.
83. Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D - Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7725-9.
84. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC - Vitamin E consumption and the risk of coronary artery disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
85. Stampfer MJ, Hennekens CH, Mason JE, Colditz GA, Rossner B, Willet WC - Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
86. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al - Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-9.
87. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al - Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
88. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al - Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-6.
89. Loop FD - Intenal-thoracic-artery grafts. Biologically better coronary arteries. *N Engl J Med* 1996; 334: 263-5.
90. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH - Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 809-13.
91. Richardson RD, Davies MJ, Born GVR - Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.
92. Niessen SE, Gurley JC, Grines CL - Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84: 1087-99.
93. Toussaint J-F, Southern JF, Falk E, Fuster V, Kantor HL - Atherosclerotic plaque components imaged by nuclear magnetic resonance. *Arterio Thromb* 1995;
94. Wal AL, Becker AE, Coos CM, Das PK - Site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques is characterized by inflammatory process irrespective of dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
95. Libby P - Molecular basis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
96. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore R et al - The prognostic value of C-reactin protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
97. Berk B, Weintraub WS, Alexander W - Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
98. Carry M, Karley V, Willerson JT, Weigert L, Ford-Hutchinson AW, Tagari P - Increased urinary leukotriene excretion in patients with cardiac ischemia - in vivo evidence for 5-lipoxygenase activation. *Circulation* 1992; 85: 230-6.
99. Vaddi K, Nicolini FA, Mehta P, Mehta PL - Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gama by monocuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1994; 90: 694-9.
100. Mazzone A, Servi S, Ricevuti G et al - Increased expression of neutrophil monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 358-63.
101. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH - Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
102. Palmer RM, Ferige AG, Moncada S - Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
103. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S - The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 92: 639-46.
104. Kubes P, Suzuki M, Granger DN - Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4651-5.
105. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG et al - Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-7.
106. Carvalho MHC, Scivoletto R, Fortes ZB, Nigro D, Cordellini S - Reactivity of aorta and mesenteric microvessels to drugs in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1987; 5: 377-82.
107. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B - Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 287-91.
108. Arcaro G, Zenere BM, Travia D et al - Non-invasive detection of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 1995; 114: 247-54.
109. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE - Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic activity. *Circulation* 1993; 87: 1969-73.

110. Cambien F, Poirier O, Lecerf L et al - Deletion polymorphism in the gene for the angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-4.
111. Yammashiroya HM, Ghosh L, Yang R, Robertson AL - Herpes-viriade in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988; 130: 71-9.
112. Hendrix MGR, Dormans PHJ, Bosman F, Bruggeman CA - The presence of CMV nuclei acids in arterial walls of atherosclerotic and non-atherosclerotic patients. *Am J Pathol* 1989; 134: 1151-7.
113. Persoons MCJ, Daemen MJAP, Bruning JH, Bruggeman CA - Active cytomegalovirus infection of arterial smooth muscle cells in immunocompromised rats. A clue to herpesvirus-associated atherogenesis? *Circulation* 1994; 75: 214-20.
114. Zhou YF, Leon MB, Wacławiw MA et al - Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624-30.
115. Linnanmäki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P - Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1130-4.
116. Antman EM, Lau J, Kupeinick B, Mosteller F, Chalmers TC - A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction. JAMA* 1992; 268: 240-8.
117. Schechter S, Elieser K, Rabinowitz B - The rationale of magnesium sulphate supplementation in acute myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2189-96.
118. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y - Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
119. Conway JJ, Cohn RA - Evolving role of nuclear medicine for the diagnosis and management of urinary tract infection. *J Pediatrics* 1994; 124: 87-90.
120. ISIS-2 Collaborative Group - Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
121. Brand DA, Newcomer LN, Freiburger A, Tian H - Cardiologists' practices compared with practice guidelines: use of beta-blockade after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1432-6.
122. Colombo A, Hall P, Nakamura S et al - Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-88.
123. Schömig A, Neuman F-J, Kastrati A et al - A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
124. Di Salvo TG, Paul SD, Lloyd-Jones D et al - Care of acute myocardial infarction by noninvasive and invasive cardiologists: procedure use, cost and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 262-9.
125. Pilote L, Bourassa MG, Bacon C et al - Better functional status in American than Canadian patients with heart disease: an effect of medical care? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1115-20.
126. Deedwania PC, Amsterdam EA, Vagelos RH - Evidence-based, cost-effective risk stratification and management after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1997; 157: 273-80.
127. Every NR, Fihn SD, Maynard C, Martin JS, for the MITI investigators - Variation in the management of AMI: effect of health care organization. *Circulation* 1993; 88(suppl 1): I-479.