

# FISIOPATOLOGIA DA ANGINA DE PEITO

J. T. SOARES DA COSTA

U. T. I. C. - Arsénio Cordeiro. Hospital de Santa Maria. Faculdade de Medicina de Lisboa.

## RESUMO

Este artigo tem como objectivo rever os conhecimentos acerca da fisiopatologia da angina de peito. Na primeira parte referem-se os principais mecanismos que regulam a circulação coronária: 1. Factores que determinam o consumo de oxigénio pelo miocárdio (pré-carga, pós-carga, contractilidade e frequência cardíaca); 2. Factores que regulam o fornecimento de oxigénio ao miocárdio (pressão de perfusão, resistência vascular coronária). Na segunda parte define-se insuficiência coronária e referem-se as suas consequências clínicas (angina de peito, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias e paragem cardíaca primária). Na terceira parte descrevem-se os principais mecanismos fisiopatológicos da angina de peito, quer estável, quer instável (progressão da aterosclerose, agregação plaquetar, trombose e/ou alterações da vasomotricidade).

## SUMMARY

### Pathophysiology of Angina Pectoris

The author reviews the pathophysiology of *angina pectoris*. The first part concerns to the regulation of coronary blood flow: 1. Determinants of myocardial oxygen consumption (preload, afterload, contractility, heart rate); 2. Factors that control the myocardial oxygen supply (perfusion pressure, coronary vascular resistance). The second part concerns the coronary insufficiency and its clinical consequences (*angina pectoris*, myocardium infarction, heart failure, arrhythmias, primary cardiac arrest). The third part concerns the principal pathophysiologic mechanisms of the stable angina and of the unstable angina (progression of atherosclerosis, platelet aggregation, thrombosis and/or alterations in vasomotor tone).

## 1. - FISILOGIA DA CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

A função da circulação coronária consiste em transportar o fluxo sanguíneo adequado, em cada momento, às necessidades metabólicas do miocárdio. O metabolismo do músculo cardíaco é essencialmente aeróbico, isto é, o desenvolvimento da energia contráctil depende quase exclusivamente da oxidação dos substratos, sendo diminuta a energia que pode ser fornecida por meio da glicólise anaeróbica.

### 1.2 FACTORES QUE DETERMINAM O CONSUMO DE OXIGÉNIO PELO MIOCÁRDIO (MVO<sub>2</sub>).

Os principais factores que determinam o MVO<sub>2</sub> são os seguintes <sup>1,2</sup>:

1. **Pré-carga** : é a tensão telediastólica da parede do

ventrículo, sendo expressa como a força por área da secção transversal do miocárdio ventricular. Depende principalmente do volume telediastólico do ventrículo.

2. **Pós-carga** : é a tensão intramiocárdica sistólica instantânea durante a fase de ejeção. Quando se considera simplificada o ventrículo esquerdo (VE) semelhante a um cilindro, a tensão da parede (T), segundo a lei de Laplace, será obtida pela equação  $T = Pxr/2e$ , sendo  $P$  a pressão intraventricular,  $r$  o raio da cavidade ventricular e  $e$  a espessura da parede. Deste modo, a tensão da parede é uma função directa da pressão do raio intraventricular, e está inversamente relacionada com a espessura da parede do VE. Como a tensão sistólica da parede é um dos principais determinantes do MVO<sub>2</sub>, compreende-se facilmente que a hipertensão arterial ou a dilatação ventricular aumente acentuadamente as neces-

sidades de oxigénio do miocárdio. A pós-carga é influenciada principalmente pela pressão arterial sistólica.

**3. Contractilidade ou inotropismo:** é a velocidade máxima de encurtamento dos elementos contrácteis para a carga de zero. O termo contractilidade tem um significado diferente do termo «desempenho ventricular». O desempenho ventricular depende de três factores: pré-carga, pós-carga e inotropismo. Uma alteração da função ventricular que seja independente de modificações de pré-carga e da pós-carga é causada por uma alteração da contractilidade miocárdica, isto é, o nível de desempenho ventricular, para uma dada pré-carga e uma dada pós-carga, depende do estado inotrópico do miocárdio. Os estímulos inotrópicos positivos ( $\text{Ca}^{++}$ , glicosídeos cardíacos, catecolaminas, estimulação eléctrica precoce e emparelhada, etc.) elevam pronunciadamente o  $\text{MVO}_2$ . Os agentes inotrópicos negativos (bloqueadores beta-adrenérgicos, procainamida, etc) diminuem o  $\text{MVO}_2$ .

**4. Frequência cardíaca.** O  $\text{MVO}_2$  aumenta com a elevação da frequência cardíaca, em virtude de aumentar a frequência de desenvolvimento da tensão por unidade de tempo, assim como por a elevação da frequência cardíaca ter um efeito inotrópico positivo<sup>3</sup>. Desde que não ocorram modificações acentuadas da contractilidade, o  $\text{MVO}_2$  pode ser determinado, na prática clínica, pelo *produto frequência x pressão* (frequência cardíaca x pressão arterial sistólica), muitas vezes designado por duplo produto, embora imprópriamente. Nas situações que se acompanham de aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, como acontece, por exemplo, no exercício físico, o produto frequência x pressão é um espelho bastante fiel do  $\text{MVO}_2$ , quer em indivíduos normais, quer em doentes com cardiopatia isquémica<sup>4</sup>. Muitos doentes com angina de esforço estável tendem a sofrer dor retroesternal sempre que o produto frequência x pressão atinge ou ultrapassa um dado valor<sup>5</sup>.

Todos os fármacos utilizados na profilaxia das crises anginosas vão actuar principalmente, embora não só, por reduzirem o  $\text{MVO}_2$ : os bloqueadores beta diminuem a frequência cardíaca e a contractilidade, os antagonistas do cálcio reduzem a pós-carga e os nitratos actuam essencialmente por baixarem a pré-carga.

### 1.3 FACTORES QUE REGULAM O FORNECIMENTO DE OXIGÉNIO AO MIOCÁRDIO.

O fornecimento de oxigénio ao miocárdio depende da saturação em oxigénio do sangue arterial, da curva da dissociação da hemoglobina e, de modo relevante, do fluxo coronário.

A saturação arterial do oxigénio encontra-se diminuída em muitas situações tais como na anemia acentuada, na insuficiência respiratória, nas cardiopatias congénitas, etc..

A quantidade de oxigénio fornecido ao miocárdio ( $\text{MVO}_2$ ) é o produto do débito coronário ( $D_{\text{cor}}$ ) pela diferença arteriovenosa em oxigénio ( $\text{DAVO}_2$ ) entre os sangues arterial e do seio coronário:  $\text{MVO}_2 = D_{\text{cor}} \times \text{DAVO}_2$ . A diferença arteriovenosa coronária em oxigénio, no

estado basal, é a maior do organismo. A extracção do oxigénio pelo miocárdio é muito elevada, mesmo em repouso, sendo o sangue do seio coronário o mais dessaturado de todo o organismo. Deste modo, quando aumentam as necessidades em oxigénio do miocárdio, esse aumento é satisfeito essencialmente por um acréscimo do fluxo coronário, pois a extracção de oxigénio pelo miocárdio só se pode elevar ligeiramente. O fluxo coronário, em condições de esforço máximo, pode ultrapassar cinco a seis vezes o fluxo de repouso. A diferença entre o fluxo coronário máximo e o fluxo de repouso designa-se por *reserva do fluxo coronário* ou mais simplesmente *reserva coronária*. Quando existem estenoses significativas nas artérias coronárias, a  $\text{DAVO}_2$  eleva-se com o esforço, em virtude do aumento do fluxo coronário estar limitado pela obstrução coronária, ocorrendo uma extracção ligeiramente maior de oxigénio.

Não se conhece com rigor quais os factores que regulam o fluxo coronário, isto é, que influenciam a quantidade de sangue que passa, na unidade de tempo, pela circulação coronária. O fluxo coronário (FC) é directamente proporcional à pressão de perfusão coronária (PP) e inversamente proporcional à resistência coronária total (RCT):  $\text{FC} = \text{PP}/\text{RCT}$ . O fluxo coronário será, portanto, influenciado por todos os mecanismos que regulam a pressão de perfusão e a resistência coronária, mecanismos estes que actuam sincronicamente e se influenciam mutuamente<sup>1</sup>.

**1.3.1. Pressão de perfusão** - A circulação coronária, aliás como qualquer leito vascular, assemelha-se a um sistema hidráulico. O escoamento de um líquido, num sistema canalicular, é directamente proporcional ao gradiente de pressão entre as extremidades do sistema e inversamente proporcional à resistência do sistema. Aplicando esta lei à circulação coronária, a pressão de perfusão coronária será o gradiente entre a pressão na raiz da aorta e a pressão na aurícula direita. As variações de pressão desta câmara, durante o ciclo cardíaco, influenciam pouco a pressão de perfusão que, deste modo, depende essencialmente da pressão intra-aórtica e, em consequência, dos factores que a regulam: volume minuto e resistência vascular periférica.

A circulação coronária, tal como sucede nos outros leitos vasculares, possui uma *auto-regulação*, isto é, a fim de se conservar constante o fluxo coronário, quando a pressão de perfusão desce, diminui a resistência, quando a pressão de perfusão sobe, aumenta a resistência coronária<sup>1</sup>. As variações da resistência dependem principalmente das modificações do tónus das meta-arteríolas e dos esfíncteres pré-capilares. O fluxo coronário é geralmente mais influenciado pelos mecanismos reguladores da resistência do que pela pressão de perfusão, excepto quando esta se encontra acentuadamente baixa. Se a pressão de perfusão for inferior a 55 mm Hg, o fluxo varia linearmente com a pressão da perfusão. Por exemplo, num doente em choque com uma pressão arterial média inferior a 60 mmHg, o fluxo coronário depende unicamente da pressão de perfusão porque a resistência coronária é mínima, em virtude de ser máxima a diminuição do tónus das artériolas coronárias<sup>6</sup>.

**1.3.2. Resistência vascular coronária.** Pode-se considerar que a resistência coronária total resulta do somatório de três componentes, a saber<sup>7</sup>:

**R1 - Resistência viscosa basal** - corresponde praticamente à resistência que a viscosidade do sangue oferece à circulação no circuito coronário. Representa, em diástole, 20% da resistência total.

**R2 - Resistência Compressiva** - É produzida pela compressão dos vasos intramiocárdicos durante a sístole. O resultante aumento da pressão intramiocárdica reduz o fluxo sanguíneo coronário do VE durante esta fase do ciclo cardíaco. Deste modo, o fluxo coronário do VE é predominantemente diastólico.

**R3 - Resistência auto-reguladora** - Resulta principalmente da acção dinâmica da musculatura lisa das arteríolas e meta-arteríolas da árvore coronária. A resistência auto-reguladora é o componente principal da resistência e depende de factores nervosos, metabólicos, endoteliais e miogénicos<sup>1</sup>. Os fármacos, que provocam relaxamento da musculatura lisa das artérias coronárias, reduzem a auto-regulação. O tono do músculo liso é baixo nos vasos de condutância (artérias epicárdicas) não oferecendo praticamente resistência em condições fisiológicas. Pelo contrário, o tono vascular é alto nas artérias intramiocárdicas, constituindo o principal factor de resistência coronária.

No *Quadro I* encontram-se resumidos os principais factores que regulam as resistências coronárias. Para além dos factores extravasculares existem também os factores intrínsecos ao leito vascular, factores estes que provocam alterações nos tónus vasomotor dos ramos coronários de resistência, a saber:

**a) Factores miogénicos** - Um aumento da pressão de perfusão, que tenderia a elevar o fluxo coronário, vai provocar o estiramento das fibras musculares lisas da parede arterial, estiramento este que estimula as células musculares da parede a se contraírem<sup>8</sup>. O consequente aumento da resistência coronária tende a fazer retornar o fluxo coronário para o normal, apesar de persistir o aumento da pressão de perfusão. O papel dos factores miogénicos na regulação do fluxo coronário não é bem conhecido e possivelmente é modesto<sup>9</sup>.

**b) Factores nervosos.** A rede arterial coronária é ricamente enervada pelo simpático e pelo vago. A activação destes nervos pode exercer uma influência acentuada no tónus vasomotor das artérias coronárias. O leito vascular coronário é influenciado pelos estímulos nervosos, quer directamente, quer indirectamente<sup>1</sup>.

As artérias coronárias possuem receptores alfa-adrenérgicos (alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub>), beta adrenérgicos (beta<sub>1</sub> e beta<sub>2</sub>) e colinérgicos. A activação dos receptores alfa provoca vasoconstricção com diminuição do fluxo coronário. A estimulação dos receptores beta das artérias coronárias causam vasodilatação<sup>10,11</sup>. Os receptores alfa parecem predominar nos ramos coronários epicárdicos, enquanto os receptores beta predominam nos vasos intramiocárdicos e também existem dispersos pelo miocárdio<sup>9,11</sup>. A activação destes últimos provoca elevação da frequência cardíaca e do inotropismo, conduzindo ao aumento do fluxo coronário por vasodilatação secundária à estimulação metabólica. Os receptores beta<sub>1</sub> são responsáveis pelos efeitos cronotrópicos e inotrópicos, e os receptores beta<sub>2</sub> pela resposta vasodilatadora directa. Uma estimulação nervosa vai agir não só directamente sobre o receptor específico da artéria coronária, mas também indirectamente na árvore coronária, em virtude de ir actuar por meio de factores que regulam o consumo de oxigénio pelo miocárdio.

A estimulação directa do vago ou indirecta pelos mediadores acetilcolínicos provocam vasodilatação coronária<sup>12</sup>.

**c) Factores metabólicos** - As variações do metabolismo regional do miocárdio parecem ser determinantes na auto-regulação da circulação coronária e consequentemente no fluxo coronário. Têm sido implicadas diversas substâncias metabólicas e humorais que modificariam as resistências coronárias, possuindo umas efeito vasoconstritor e outras efeito vasodilatador (*Quadro I*). A estreita relação entre o fluxo coronário e o MVO<sub>2</sub> sugere que um produto do metabolismo possa estar envolvido no controlo local da resistência vascular, designadamente o oxigénio e metabólitos com efeito vasodilatador que se acumulariam nas regiões menos profundas do miocár-

*Quadro I* - Factores que Regulam as Resistências Arteriolares

	Vasoconstritores	Vasodilatadores
<b>Factores Extravasculares</b>	<b>Factores nervosos</b> - Estimulo simpático alfa	<b>Factores nervosos</b> - Estimulo simpático beta - Estimulo parassimpático
- Resistência viscosa basal	<b>Factores metabólicos</b> - Noradrenalina	<b>Factores metabólicos</b> - Hipoxia
- Pressão diastólica do VE	- Angiotensina	- Adenosina
- Resistência compressiva	- Pitressina	- Ácido láctico
<b>Factores miogénicos</b>	- Serotonina	- Brandicinas
	- Tromboxano A2	- Receptores H2 da histamina
	- Receptores H1 da histamina	<b>Factores Endoteliais</b> - PGI2
	<b>Factores Endoteliais</b> - Endotelina	- FRDE
	- Peptidoleucotrienos	
	- FHDE	

VE - ventrículo esquerdo. PGI2 - prostaciclina. FRDE - factor relaxante derivado do endotélio. FHDE - factor hiperpolarizante derivado do endotélio.

dio<sup>1</sup>. Um aumento de consumo de energia pelo miocárdio acompanha-se de um acréscimo proporcional de produção de metabólitos vasodilatadores que irão reduzir a resistência coronária e, em consequência, aumentar o fluxo coronário. A vasodilatação provocada pelos referidos metabólitos costuma ser designada por *vasodilatação secundária*, contrastando com a *vasodilatação primária* provocada directamente pelos factores nervosos.

A diminuição da tensão de oxigénio a nível do miocárdio provoca vasodilatação, embora não se conheça completamente o mecanismo íntimo deste processo. É possível que o oxigénio actue directamente na musculatura lisa das artérias, alterando o potencial electroquímico das células musculares. Foi demonstrado o efeito vasodilatador da *diminuição da tensão de oxigénio* nas artérias coronárias e femorais<sup>13</sup>. Em condições fisiológicas, a difusão do oxigénio molecular através das paredes dos vasos parece ser um determinante primário do tónus constritor dos esfíncteres pré-capilares<sup>14</sup>. Assim, a redução da tensão de oxigénio, numa determinada região do miocárdio, aumenta o número de capilares perfundidos, possivelmente pelo relaxamento dos esfíncteres pré-capilares.

Dos factores metabólicos invocados como intermediários da auto-regulação da circulação coronária (*Quadro I*), a *adenosina* parece ser o mais importante. A adenosina é um derivado nucleotídico que é produzido continuamente no coração e que aumenta rapidamente quando se eleva o consumo de oxigénio no miocárdio, e também na hipoxia e na isquemia. Nestas situações, a utilização de adenosino-trifosfato (ATP) excede a capacidade da sua ressintetização pelas células miocárdias (um processo dependente da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias) aumentando a produção de adenosina-monofosfato (AMP). Na produção de adenosina intervêm dois enzimas: a *miocínase* que converte duas moléculas de adenosina-difosfato (ADP) em uma molécula de ATP e outra de AMP; a *5' - nucleotidase* que converte o AMP em adenosina e fosfato inorgânico. A maioria de adenosina formada nas células miocárdias é refosforilada em AMP (pela *adenosinocínase*) ou desaminada em inosina (pela *adenosina-desaminase*) que não é vasoactiva. Contudo, uma porção de adenosina formada passa para o fluido intersticial e vai exercer a sua potente acção vasodilatadora nas artérias perisarcolémicas, aumentando o fluxo coronário para o nível adequado ao MVO<sub>2</sub><sup>1,9</sup>.

**d) Factores endoteliais.** As células endoteliais constituem uma barreira para a migração de substâncias para e da corrente sanguínea, e como local de troca de nutrientes e metabólitos entre os capilares e as células. O endotélio é o órgão parácrino mais activo do corpo, produzindo substâncias vasodilatadoras, vasoconstritoras, anticoagulantes, antitrombóticas, antiagregantes, pró-coagulantes e anti-inflamatórias, para além de inibir o crescimento das células musculares lisas da parede arterial<sup>15,16</sup>.

As células do endotélio vascular sintetizam duas potentes substâncias vasodilatadoras: a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e o factor relaxante derivado do endotélio (FRDE). A PGI<sub>2</sub>, um metabólito do ácido araquidónico, é libertada por efeito de vários estímulos fisiológicos

(hipoxia tissular, tensão hemodinâmica, lipoproteínas de alta densidade, ATP e leucotrienos) e farmacológicos (ionóforos do cálcio). A PGI<sub>2</sub> aumenta a concentração intracelular de AMP cíclico e, por esta via, actua como um potente relaxante da musculatura lisa da parede arterial e como um inibidor da agregação plaquetar<sup>17</sup>.

O FRDE é ou actua como óxido nítrico (ON)<sup>18</sup>. O FRDE é libertado das células endoteliais por diversos estímulos: acetilcolina, trombina, bradicinina, tromboxano A<sub>2</sub>, histamina, agregação plaquetar e catecolaminas (ao agirem nos receptores alfa -2 das células endoteliais)<sup>27</sup>. O FRDE actua sobre um receptor da guanilciclase<sup>19</sup>. A estimulação resultante vai aumentar o guanil-monofosfato (GMP) das células musculares lisas da parede vascular, o que activa o GMP cíclico (GMP<sub>c</sub>). Esta activação, por sua vez, inibe a libertação do Ca<sup>++</sup> do retículo endoplasmático e de outros depósitos, motivando o relaxamento das células musculares lisas da parede. Os efeitos bioquímicos do FRDE são semelhantes aos dos nitratos (nitroglicerina e nitroprussiato) que actuam gerando ON. Os nitratos não necessitam de um endotélio intacto para exercerem a sua acção vasodilatadora, ao contrário do que acontece com a acetilcolina, trombina etc. Quando o fluxo sanguíneo se eleva, a tensão de corte sobre o endotélio aumenta. Este aumento, por sua vez, causa a libertação de FRDE e, deste modo; surge vasodilatação e, em consequência, maior elevação do fluxo sanguíneo. A lesão do endotélio inibe a resposta à tensão de corte<sup>20</sup>.

A PGI<sub>2</sub> e o FRDE actuam conjuntamente para inibir a adesão e a agregação plaquetar e para relaxar a musculatura lisa da parede vascular. O endotélio normal opõe-se a numerosos estímulos vasoconstritores (catecolaminas, serotonina, vasopressina) e aumenta os efeitos relaxantes dos vasodilatadores (histamina e nucleótidos adenosínicos)<sup>16</sup>. O endotélio vascular é a principal fonte local do activador do plasminogénio (t-PA). A PGI<sub>2</sub> o FRDE e o t-PA actuam sinergicamente para manter a fluidez do sangue. À face de estímulos vasoconstritores e trombogénicos, o endotélio normal produz PGI<sub>2</sub> e FRDE que se opõem à trombogénese e causam vasodilatação. Pelo contrário, quando o endotélio está lesado, como acontece nas placas ateroscleróticas, produz menos PGI<sub>2</sub> e FRDE, podendo surgir vasoconstrição, agregação plaquetar e diminuição do fluxo sanguíneo. Os locais de lesão do endotélio podem ser responsáveis por espasmo coronário<sup>21</sup>. O espasmo que ocorre frequentemente após a angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) sugere que a disrupção do endotélio vai actuar no equilíbrio dos factores que agem sobre o diâmetro da artéria coronária no sentido da sua redução. Existe evidência experimental que a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia diminuem a libertação de FRDE<sup>22</sup>.

A *endotelina*, que tem uma acção vasoconstritora potente e prolongada<sup>23</sup>, foi inicialmente isolada de culturas de células endoteliais. A endotelina amplifica a acção vasoconstritora da noradrenalina e da serotonina<sup>24</sup>. A acção da endotelina é contrariada pela adenosina e pela nitroglicerina, mas não pelos antagonistas do Ca<sup>++</sup><sup>25</sup>.

**e) Agentes farmacológicos - Os agonistas alfa 1-adrenérgicos** provocam constrição nos vasos de con-

ductância (grandes artérias epicárdicas) e nos vasos de resistência coronária (artérias e arteríolas intramurais). Opõem-se a este efeito, não só a distensão passiva dos vasos consequente à elevação da pressão intravascular, como também a vasodilatação induzida metabolicamente pelo aumento do  $MVO_2$ , aumento este resultante da subida da pressão arterial e da frequência cardíaca provocada pelos referidos agonistas.

A *nitroglicerina* e o *dinitrato de isosorbido* são vasodilatadores coronários que actuam directamente<sup>26</sup>, aumentando a perfusão das zonas isquémicas. Estes fármacos dilatam predominantemente os vasos de condutância (mesmo as zonas dos vasos com estenoses ateroscleróticas) e vasos colaterais<sup>27</sup>, sendo menor o seu efeito sobre os vasos de resistência<sup>28</sup>. Os nitratos, por diminuírem o fluxo venoso, reduzem a tensão diastólica do ventrículo, facilitando o fluxo de sangue à região subendocárdica.

O *dipiridamol* dilata os vasos de resistência<sup>29</sup>. Porque estes vasos estão sujeitos à vasodilatação metabólica, o dipiridamol tem pouco valor no tratamento da isquemia aguda do miocárdio. Os *antagonistas do cálcio* têm uma acção directa tanto sobre os vasos de condutância como sobre os de resistência<sup>27</sup>.

## 2. INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA

### 2.1. DEFINIÇÕES

A angina de peito é uma síndrome e não uma doença. A alteração fisiopatológica responsável pela angina de peito é sempre a insuficiência coronária, seja qual for a doença básica em causa (aterosclerose coronária, estenose aórtica, etc.)<sup>30</sup>

*Insuficiência coronária* é uma alteração fisiopatológica caracterizada por o fornecimento de oxigénio ao miocárdio, num dado momento, ser inferior às suas necessidades. Este desequilíbrio provoca isquemia ou hipoxia das células miocárdicas com consequências de ordem vária: metabólica, histológica, hemodinâmica, electrocar-

diográfica e clínica, sendo a angina de peito uma das consequências clínicas. Insuficiência coronária é um diagnóstico fisiológico, tal como insuficiência renal, insuficiência respiratória, etc., e não um diagnóstico etiológico, anatómico ou clínico.

*Hipoxia* é uma situação caracterizada por existir diminuição do fornecimento de oxigénio a um tecido, apesar de persistir uma perfusão adequada com consequente remoção de metabólitos<sup>31</sup>. *Anoxia* consiste na ausência de fornecimento de oxigénio a um tecido, mantendo-se uma perfusão adequada<sup>31</sup>. *Isquemia* é uma situação caracterizada pela redução de fornecimento de oxigénio a um tecido estar associada a uma remoção deficiente de metabólitos, motivada por uma perfusão inadequada. Exemplificando: a existência de uma estenose significativa de uma artéria coronária pode provocar, durante um esforço físico, isquemia do miocárdio; a carboxihemoglobinemia, num doente com artérias coronárias indemnes, causa hipoxia cardíaca mas não isquemia, pois continua a existir uma perfusão adequada com remoção de metabólitos<sup>31</sup>.

Na *Figura 1* estão representados os factores principais que regulam as necessidades de oxigénio do miocárdio. A insuficiência coronária pode ser provocada ou por redução do fornecimento de oxigénio ao miocárdio (p. ex., uma oclusão coronária, como acontece na maioria dos enfartes do miocárdio) e/ou por uma elevação do consumo do oxigénio que não é satisfeita por um correspondente aumento do fornecimento. (é o que acontece, por exemplo, na angina de esforço). Nas relações esquematizadas no diagrama da *Figura 1* podem-se considerar mecanismos de compensação e de ciclo vicioso. Exemplificando os primeiros: isquemia → produção de metabólitos vasodilatadores (p. ex., adenosina) → diminuição da resistência arterial → coronária aumento do fluxo coronário → desaparecimento da isquemia e dos seus efeitos. Exemplificando os segundos: isquemia → disfunção do ventrículo esquerdo → hipotensão arterial acentuada → redução do fluxo coronário → isquemia mais acentuada.

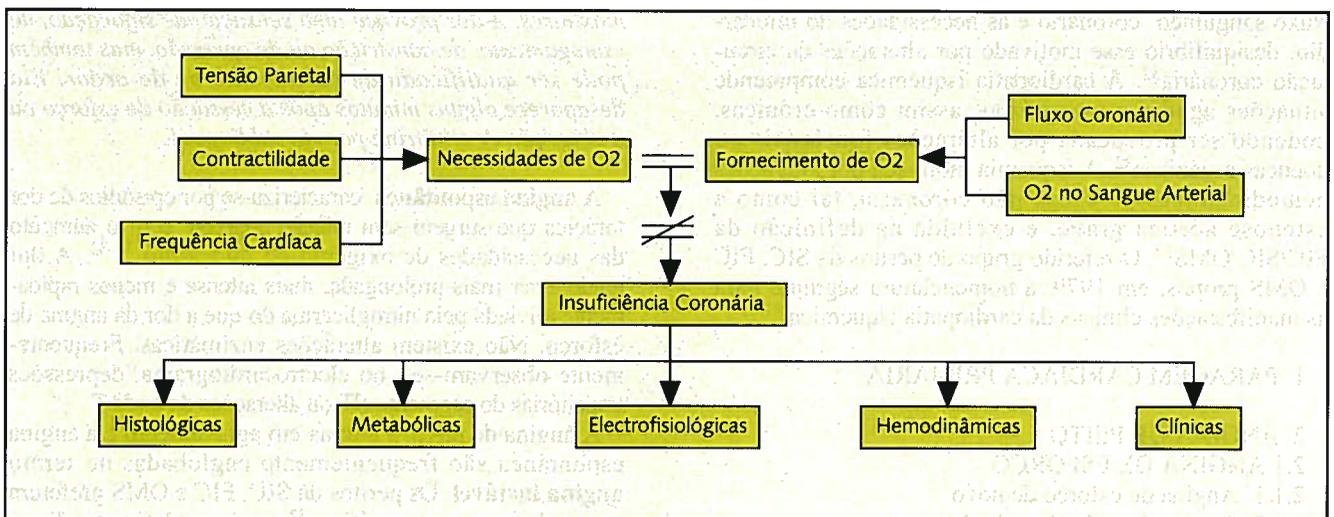


Fig. 1 – A insuficiência coronária surge quando há um desequilíbrio entre o fornecimento e as necessidades de oxigénio do miocárdio. As consequências da insuficiência coronária são de natureza vária: histológicas, metabólicas, hemodinâmicas, electrofisiológicas e clínicas.

## 2.2. ETIOPATOGENIA DA INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA

Os principais mecanismos etiopatogênicos que conduzem à insuficiência coronária podem ser agrupados conforme o apresentado no *Quadro II*. Geralmente existe uma actuação conjugada de vários mecanismos<sup>31</sup>. Por exemplo, na angina de peito de esforço estável associa-se o estreitamento significativo do lume das artérias coronárias por arteriosclerose com o aumento das necessidades metabólicas do miocárdio.

### *Quadro II* – Etiopatogenia da Insuficiência Coronária

#### I - DIMINUIÇÃO DO FLUXO CORONÁRIO

- a) Por estreitamento do lume das artérias coronárias. Ex: Aterosclerose e/ou Espasmo Coronário.
- b) Por diminuição da perfusão coronária. Ex: Choque.
- c) Por aumento da viscosidade sanguínea. Ex: Policitemia.

#### II - DIMINUIÇÃO DA OFERTA DE OXIGÉNIO AO MIOCÁRDIO ESTANDO O FLUXO CORONÁRIO NORMAL OU AUMENTADO. Ex: Anemia Grave.

#### III - AUMENTO DAS NECESSIDADES METABÓLICAS DO MIOCÁRDIO

- a) Aumento das necessidades metabólicas de todo o organismo. Ex: Exercício Físico.
- b) Aumento das necessidades metabólicas só do miocárdio. Ex: Hipertensão Arterial.

## 2.3. CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS DA INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA.

Um grupo de peritos da Sociedade Internacional de Cardiologia (SIC), da Federação Internacional de Cardiologia (FIC) e da Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu *doença cardíaca isquémica* como um compromisso miocárdico causado por um desequilíbrio entre o fluxo sanguíneo coronário e as necessidades do miocárdio, desequilíbrio esse motivado por alterações da circulação coronária<sup>32</sup>. A cardiopatia isquémica compreende situações agudas e transitórias, assim como crônicas, podendo ser provocada por alterações funcionais ou doenças orgânicas<sup>32</sup>. A isquemia motivada por alterações hemodinâmicas de causa não coronária, tal como a estenose aórtica grave, é excluída na definição da FIC/SIC/OMS<sup>32</sup>. O referido grupo de peritos da SIC, FIC e OMS propôs, em 1979, a nomenclatura seguinte para as manifestações clínicas da cardiopatia isquémica<sup>31/33</sup>:

### 1. PARAGEM CARDÍACA PRIMÁRIA

#### 2. ANGINA DE PEITO

##### 2.1 ANGINA DE ESFORÇO

###### 2.1.1. Angina de esforço de novo

###### 2.1.2. Angina de esforço estável

###### 2.1.3. Angina de esforço em agravamento

##### 2.2. ANGINA ESPONTÂNEA

### 3. ENFARTE DO MIOCÁRDIO

#### 3.1. ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

##### 3.1.1. Enfarte agudo do miocárdio, confirmado

##### 3.1.2. Enfarte agudo do miocárdio, possível

#### 3.2. ENFARTE ANTIGO DO MIOCÁRDIO

### 4. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

### 5. ARRITMIAS

Esta proposta de nomenclatura foi geralmente aceite, embora por vezes com maiores ou menores modificações<sup>33</sup>.

A **angina de esforço** caracteriza-se pela ocorrência de episódios transitórios de dor torácica desencadeada pelo exercício físico ou por outras situações que provocam um aumento das necessidades de oxigénio do miocárdio. A dor desaparece habitualmente com o repouso ou com a administração de nitroglicerina sublingual<sup>31-33</sup>. Pode-se classificar a angina de esforço em três categorias<sup>31-33</sup>:

*1.1 Angina de esforço de novo:* angina de esforço com menos de um mês de duração.

*1.2 Angina de esforço estável:* angina de esforço com um mês ou mais tempo de duração.

*1.3. Angina de esforço em agravamento:* súbito agravamento da angina de esforço na frequência, intensidade ou duração da dor torácica, quando desencadeada pelo mesmo esforço.

A **angina de esforço estável** é uma síndrome muito típica que foi descrita, por um grupo de peritos da OMS<sup>34</sup>, do seguinte modo: *Dor aguda, manifestando-se na região torácica, com sede ao nível da região mediana do esterno ou esternal superior, aparecendo ao esforço (por exemplo, durante um exercício, um choque emocional, uma ingestão de alimentos ou uma exposição ao frio). Ela pode irradiar para o braço esquerdo ou para os dois braços, em torno do tórax, para o pescoço ou para os maxilares. A dor provoca uma sensação de sufocação, de esmagamento, de constrição ou de opressão, mas também pode ser qualificada de paralisante ou de ardor. Ela desaparece alguns minutos após a cessação de esforço ou a absorção de trinitrina por via sublingual.*

A **angina espontânea** caracteriza-se por episódios de dor torácica que surgem sem relação aparente com o aumento das necessidades de oxigénio do miocárdio<sup>31-33</sup>. A dor tende a ser mais prolongada, mais intensa e menos rapidamente aliviada pela nitroglicerina do que a dor da angina de esforço. Não existem alterações enzimáticas. Frequentemente observam-se, no electrocardiograma, depressões transitórias do segmento ST ou alterações da onda T.

A angina de novo, a angina em agravamento e a angina espontânea são frequentemente englobadas no termo **angina instável**. Os peritos da SIC, FIC e OMS preferem o uso de termos específicos<sup>32</sup>, embora, hoje em dia, a designação de angina instável esteja bem estabelecida na literatura científica médica e na prática clínica.

### 3. FISIOPATOLOGIA DA ANGINA DE PEITO

No presente parágrafo consideram-se unicamente as anginas de peito causadas por lesões ateroscleróticas das coronárias que, sem qualquer dúvida, são as mais frequentes.

#### 3.1 ANGINA ESTÁVEL (AE)

De um modo geral pode-se afirmar que as crises de angina de peito de esforço estável são provocadas pela associação de uma estenose coronária fixa e significativa com um aumento das necessidades metabólicas do miocárdio, aumento este causado por uma elevação do trabalho cardíaco que pode ser desencadeada por diversas causas, (exercício físico, emoções, taquicardia, etc.).

Os doentes com AE têm, quase sempre, aterosclerose grave de um ou mais ramos epicárdicos das artérias coronárias. Num estudo da Emory University, que abrangeu 1568 doentes com AE que foram sujeitos a coronariografia, verificou-se o seguinte: 9% não tinham doença aterosclerótica coronária (DAC); 3% sofriam de DAC ligeira; 4% de DAC moderada; 84% tinham DAC significativa (redução da área > 75%) (35).

Ambrose e cols (36) estudaram 110 doentes com angina estável ou instável, tendo classificado as suas lesões coronárias em quatro categorias angiográficas (*Figura 2*): tipo I - concêntricas e de bordos lisos; tipo II - excêntricas com bordos lisos e abertura larga; tipo III - lesões excêntricas com geometria convexa com bordos salientes ou irregulares, semelhantes aos de uma concha; tipo IV - lesões cujo contorno tem irregularidades múltiplas e difusas. A maioria (82%) dos doentes com AE tinham lesões do tipo I ou II que geralmente não estão associadas com ruptura da placa, hemorragia intramural ou trombose<sup>37</sup>. Assim, na AE existe quase sempre uma estenose coronária significativa de um ou mais ramos epicárdicos, sendo *estável* a morfologia da placa e não associada a excentricidade acentuada, ulceração ou trombo<sup>38</sup>.

A variabilidade do limiar de esforço que provoca angina difere amplamente entre os doentes com AE. Muitos doentes com AE têm um limiar fixo durante períodos mais ou menos longos, podendo predizer quais os

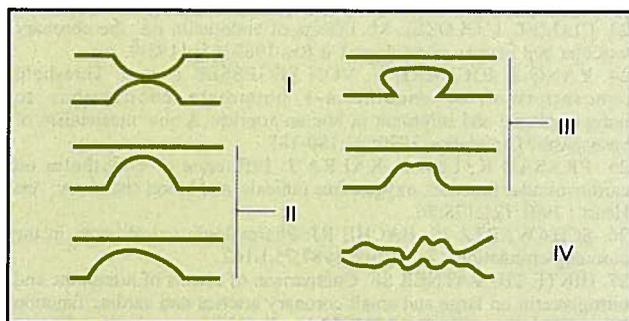


Fig. 2 - Diferentes tipos de morfologia das estenoses das artérias coronárias: tipo I - concêntricas e de bordos lisos; tipo II - excêntricas com bordos lisos e abertura larga; tipo III - excêntricas com geometria convexa com bordos salientes ou irregulares; tipo IV - contornos com irregularidades múltiplas<sup>36</sup>.

esforços físicos que irão desencadear a angina. Quando estes doentes efectuam uma prova de exercício, o produto frequência x pressão que se associa ao desencadear da dor anginosa ou às alterações electrocardiográficas sugestivas de isquemia é constante ou quase constante. Noutros doentes com AE, o limiar da angina é variável, provavelmente por o aumento das necessidades de oxigénio do miocárdio se associar a uma redução do fornecimento de oxigénio como consequência de uma vasoconstricção coronária<sup>39</sup>. Note-se que, em doentes com obstrução coronária fixa e significativa, basta um ligeiro aumento do tónus vascular para o fluxo sanguíneo cair abaixo do nível crítico e causar isquemia<sup>40</sup>.

#### 3.2 ANGINA INSTÁVEL (AI)

A maioria dos doentes com AI sofrem de DAC com lesões significativamente estenosantes, e as crises anginosas podem ser precipitadas por um aumento do consumo de oxigénio e/ou por uma redução do seu fornecimento<sup>41</sup>.

A AI espontânea (ou de repouso) parece ser precipitada quase sempre por uma redução do fornecimento de oxigénio causada por uma diminuição do diâmetro do lumen coronário consequente a agregação plaquetar, formação de trombo e/ou vasoconstricção<sup>41</sup>. É possível que em alguns episódios de AI espontânea exista a ocorrência simultânea de redução do fornecimento de oxigénio e de aumento das necessidades, traduzida clinicamente pela elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial. Na AI espontânea verifica-se a seguinte sequência: redução do fluxo sanguíneo coronário → depressão do segmento ST → dor anginosa. Por vezes, após a dor surge o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial<sup>42</sup>. É provável que a progressão rápida da aterosclerose, a agregação plaquetar, a formação de trombos e o aumento do tónus vasomotor sejam responsáveis, quer actuando isoladamente, quer em associação, pelo aparecimento da AI.

**a) Progressão da aterosclerose** - Foi demonstrado, por estudos coronariográficos repetidos, que os doentes com AI tinham uma progressão mais rápida da aterosclerose coronária do que os doentes com AE, tanto respeitante ao número de lesões como à sua gravidade, designadamente em relação às estenoses superiores a 70%, às lesões da descendente anterior e do tronco comum da artéria coronária esquerda<sup>43</sup>. Tal progressão parece ocorrer tão frequentemente em zonas que estavam pouco lesadas como em segmentos inicialmente com estenoses significativas<sup>44</sup>.

**b) Agregação plaquetar** - Está demonstrado que a agregação plaquetar pode precipitar AI. A agregação plaquetar pode ser um fenómeno primário ou ser secundário a uma fissura ou a uma ruptura da placa aterosclerótica<sup>45</sup>.

As plaquetas e o endotélio vascular interagem de um modo complexo: as plaquetas produzem tromboxano A<sub>2</sub>, substância pró-agregante e vasoconstritora; pelo contrário, o endotélio normal produz a prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub>) e o factor relaxante do endotélio que são vasodilatadores assim como o activador do plasminogénio. É possível que a evolução de AE para AI possa resultar de uma isquemia

miocárdia mais intensa provocada pela agregação plaquetar e consequente vasoconstricção causada pela acumulação local de tromboxano A<sub>2</sub> e de serotonina e pela diminuição local dos vasodilatadores e dos inibidores da agregação plaquetar produzidos pelo endotélio<sup>46</sup>. Os doentes com AI têm aumento sanguíneo e urinário de metabólitos de tromboxano A<sub>2</sub><sup>47</sup>. Os resultados de diversos ensaios clínicos permitem afirmar que a administração, a doentes com AI, de ácido acetilsalicílico, um anti-agregante plaquetar, reduz a mortalidade e a evolução para enfarte do miocárdio. Foi observada, em doentes com AI que morreram subitamente, embolos de agregados plaquetares nos pequenos vasos intramiocárdios situados a jusante de um ramo epicárdio com ruptura da placa e formação de um trombo<sup>48</sup>.

**c) Trombose coronária** - Existe evidência que a trombose coronária tem um papel importante na fisiopatologia da AI. Gotoh e cols<sup>49</sup>, em estudos angiográficos efectuados durante episódios de isquemia, observaram imagens muito sugestivas de trombo intracoronário em 57% dos doentes com AI. Usaram como critérios para a presença de trombo não só aspectos morfológicos como também a resposta à terapêutica trombolítica intracoronária. Verificaram, ainda, a natureza dinâmica e efêmera dos trombos. A angioscopia coronária permitiu observar uma alta prevalência de um trombo intraluminal nos doentes com AI espontânea<sup>50,51</sup>. Nos doentes com AI pode existir um estado de hipercoagulabilidade em associação com a actividade fibrinolítica diminuída<sup>52</sup>. Finalmente, estudos histopatológicos confirmaram a alta prevalência de um trombo intraluminal ou intraintimal no local da fissura da placa de ateroma em doentes com AI.

**d) Vasomoção coronária** - Existe evidência que os segmentos coronários com aterosclerose mostram uma resposta exagerada a estímulos vasoconstritores e que, por vezes, ocorre uma resposta vasoconstritora paradoxal a estímulos que provocam vasodilatação numa artéria normal<sup>53,54</sup>. Nos doentes com AI, a hiperactividade vasomotora parece contribuir para a redução episódica do fluxo coronário, principalmente quando uma placa excêntrica tem um segmento da parede do vaso com uma camada média capaz de se contrair<sup>54</sup>. A ruptura da placa aterosclerótica pode contribuir para a hiperactividade vasomotora pela activação das plaquetas e leucócitos com consequente libertação de substâncias com efeito vasoconstritor, como, por exemplo o tromboxano A<sub>2</sub>. Por outro lado, uma alteração normal do tono vasomotor pode reduzir pronunciadamente o fluxo sanguíneo, quando se sobrepõe a uma estenose coronária muito acentuada.

Em conclusão, o (s) mecanismo(s) que provoca AI, num dado momento, num dado doente, nem sempre é possível identificar, podendo estar em causa diversos mecanismos patogénicos, que actuam isoladamente ou em associação, designadamente a progressão rápida da aterosclerose, a agregação plaquetar, a formação de um trombo e a hiperactividade vasomotora.

## BIBLIOGRAFIA

1. BRAUNWALD E, ROSS JR J J, SONNENBLICK EH: Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart, 2ª ed, Boston. Little, Brown and Company, 1976 (vários capítulos).

2. SOARES -COSTA JTS: Os intervalos de tempo sistólicos na fase aguda do enfarte do miocárdio. Faculdade de Medicina de Lisboa, 1984; pag 4 e segs.
3. BOERTH RC, COVELL JW, POOL PE, ROSS J JR: Increased myocardial oxygen consumption and contractive state associated with increased heart rate in dogs. *Cir Res* 1969; 24:725-31.
4. GABEL FL, NORDSTROM LA, NELSON RR et al: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 1978; 57: 544-53.
5. ROBINSON BF: Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation* 1967; 35:1073-74.
6. KHUN LA, KLINE HJ, MARANO AJ et al: Mechanical increase of vascular resistance in experimental myocardial infarction with shock. *Cir Res* 1966, 19: 1086-93.
7. BOTAS L: Determinantes do Fluxo na Circulação Coronária. Lisboa 1995. UTIC de Arsénio Cordeiro, pag. 21.
8. OIEN HH, AUKLAND K: A mathematical analyses of the myogenic hypothesis with special reference to autoregulation of renal blood flow. *Cir Res* 1983; 52:241-52.
9. BERNE RM, RUBIO R: Coronary circulation. In Berne RM, Speralaks N, Geiger SR (eds). *Hand book of Physiology. Section 2. The Cardiovascular System*. Bethesda, American Physiologic Society 1974, pag 897 e outras.
10. YOUNG MA, VATNER SF: Regulation of the large coronary arteries. *Cir Res* 1986; 54: 579-586.
11. VATNER DE, KNIGHT DR, HONEY CJ et al. Subtypes of beta-adrenergic receptors in bovine coronary arteries. *Cir Res* 1986; 54:463-72.
12. FEIGL EO: Parasympathetic control of coronary blood flow. *Cir Res* 1969; 25:509.
13. DETAR R, BOHR DF: Oxygen and vascular smooth muscle contraction. *Am J Physiol* 1968; 214: 241-47.
14. DULING BR: Microvascular responses to alterations in oxygen tension. *Cir Res* 1972; 31: 481-88.
15. ALEXANDER W: The coronary ischemic syndromes: relationship to the biology of atherosclerosis. In Schlant RC, Alexander RW: *The Heart*, 8ª edição, New York McGraw-Hill, Inc, 1994, pag. 1021.
16. DINERMAN JL: Endothelial, platelet and leukocyte interactions in ischemia heart disease: Insights into potential mechanisms and their clinical relevance. *J. Am Coll Cardiol* 1990; 16: 207-13.
17. BRAUNWALD E, SOBEL BE: Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Braunwald E: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 4ª edição Philadelphia, W B Saunders Company 1992; pag 1161 e segs.
18. AHLNER J, LJUSEGREN ME, GRUNDSTRM NN, AXELSSON K L: Role of nitric oxide and cyclic Gmp as mediators of endothelium-independent neurogenic relaxation in bovine mesenteric artery. *Cir Res* 1991; 68:756-82.
19. IGNARRO LJ: Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxid formed and released from artery and vein. *Cir Res* 1989; 65: 1-7.
20. KELM M, SCHRADER J: Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Cir Res* 1990; 66:1561-67.
21. VANHOUTTE PM, SHIMOKAWA H: Endothelium - derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 1989; 80: 6-13.
22. SHIMOKAWA H, VANHOUTTE PM: Hypercholesterolemia causes generalizad impairment of endothelium - depend to aggregating platelets in porcine arteries. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1402-7.
23. CLOZEL J, GLOZEL M: Effects of endothelin on the coronary vascular bed in open-chest dogs. *Cir Res* 1989; 65: 1193-9.
24. YANG Z, RICHARD V, VON SEGESSER L et al: Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: A new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990; 82:180-187.
25. PRASAD K, LEE P, KALRA J: Influence of endothelin on cardiovascular function, oxygen-free radicals, and blood chemistry. *Am Heart J* 1991; 121:178:86.
26. SCHAWARTZ JS, BACHE RJ: Pharmacologic vasodilators in the coronary circulation. *Circulation* 1987; 75:1-162.
27. HINTE TH, VATNER SF: Comparison of effects of nifedipine and nitroglycerin on large and small coronary arteries and cardiac function in conscious dogs. *Cir Res* 1983; 52 (sup I): 139.
28. LUDNER PL, SELWYN AP, SHOOK TL et al: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1986; 315: 1046-54.
29. CANNON RO, III, SCHENKE WH, LEON MB et al: Limited coronary flow reserve after dipyridamol in patients with ergonovine-induced coronary vasoconstriction. *Circulation* 1897; 75: 163-70.

30. SOARES-COSTA JT, SOARES-COSTA TJJB, ARAÚJO A: Quadro clínico da angina de esforço estável. *Rev Interno* 1992; 3 : 217-230.
31. SOARES- COSTA JTS, SOARES-COSTA T: Nomenclatura e critérios de diagnóstico da cardiopatia isquêmica. *Rev Interno* 1992; 3: 161-172.
32. International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 1979; 59: 607-9.
33. ARAUJO, A, CORREIA, LC, MORAIS J, BONHORST, D, SANTOS, JC E SOARES-COSTA, JTS: Nomenclatura da doença cardíaca isquêmica. *Rev. Port. Cardiol.*, 1989; 8 (sup 2):255-60.
34. Organisation Mondiale de la Santé (Rapport dun grupe de travail). Les podromes de l'infarctus du myocarde et de la mort subite. Bureau Regional de l'Europe. Copenhagen, 1972.
35. CAMPBELL J, KING SB, DOUGLAS JS et al: Prevalence and distribution of disease in patients catheterized for suspected coronary disease. King SB, Douglas JS (eds); *Coronary Arteriography and Angioplasty*, New York, Mcgraux-Hill, 1985, Pág 365.
36. AMBROSE JA, WINTER SL, STERN A et al: Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5: 609-13.
37. WILSON RF, HOLIDA MD, WHITE CW: Quantitative angiographic morphology of coronary stenoses leading to myocardial infarction or unstable angina. *Circulation* 1986; 73:286-94.
38. LAMBERT CR: Pathophysiology of stable angina pectoris. *Cardiology Clinics* 1991; 9: 1-10.
39. MASERI A: Ischemic Heart Disease. New York, Churchill Livingstone 1995 (diversas páginas).
40. MASERI A, GHIERCHIA S, KASKI JC. Mixed angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1985; 56: 31-E e 32-E.
41. BUGIARDINI R, BORGHN A, POZZATI A et al: Relation of severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 597-604.
42. CHIERCHIA S, BRUNELLI C, SIMONETTIS et al: Sequence of events in angina at rest. Primary reduction in coronary flow circulation 1980; 61-750-8.
43. MOISE A, THEROUX P, TAEYMANS Y et al: Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J. Med* 1983; 309: 685-93.
44. HAFT JI, HAIK BJ, GOLDSTEIN JE, BRODYN NE: Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. A common mechanism for coronary disease progression. *Chest* 1988; 94:731-9.
45. CANNON CP, RUTHERFORD JD: The clinical spectrum of ischemic heart disease in Antman E M, Rutherford JD (eds). *Coronary Care Medicine: A Pratical Approach*. Boston, Marinius Nishofb, 1966.
46. WILLERSEN JT, GOLINO P EIDT J et al: Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: Exprimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-207.
47. GRANDE P, GRAUHOLT A M MADSEN JK: Unstable angina pectoris: Platelet behavior and prognosis in progressive angina and intermdiate coronary syndrome. *Circulation* 1990, 81 (sup I): 16.
48. FALK E: Unstable angina with fatal outcome: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation* 1985; 71:699-705.
49. 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* 1988; 77:526-34.
50. SHERMAN CT, LITVACK F, GRUNDFEST W et al: Coronary angioscopy in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986; 315:913-19.
51. MIZUNO K, SATOMURA, K MIYAMOTO A et al: Angioscopic evolution of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326: 287-95.
52. HOFFMEISTER HM, JUR M, WENDELL HP et al: Alterations of coagulation fibrinolytic and Kallikrein-Kinin systems in acute and post acute phases in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 1995; 91: 2520-7.
53. SHAH PK: Pathophysiology of unstable angina. *Cardiologic Clinics* 1991; 9: 11-26.
54. GEINSBURG R, BRISTOW MR, DAVIS K et al: Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 430-40.
55. BROW BG: Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circulation* 1984; 70: 917-22.
56. WILLERSON JT, HILLIS LD, WINNIFORD M, BUJA LM: Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes. *J. Am Coll Cardiol.* 1986; 8: 245-250.