

Hipertensão arterial sistêmica e angina instável

OTÁVIO RIZZI COELHO, ADRIANA DE ALMEIDA, OSVALDO MASSAYOSHI UETI

Quando a hipertensão arterial sistêmica eleva o estresse parietal, proporciona o desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, determinando o aparecimento da angina. O desenvolvimento da doença coronária aterosclerótica bem como o gatilho para a ruptura de placa e trombose intra-arterial também são facilitados pela hipertensão arterial, promovendo redução do fluxo sanguíneo ao miocárdio e, consequentemente, isquemia. Nessas circunstâncias clínicas, tem sido observado que a angina decorrente do excesso de demanda

apresenta prognóstico mais favorável em relação àquela que se desenvolve pela instabilidade da placa. Portanto, o planejamento adequado do tratamento deve levar em consideração a circunstância em que a hipertensão arterial é fator determinante da angina instável.

Palavras-chave: hipertensão, angina instável, prognóstico.

HiperAtivo 1999;1:61-6

Faculdade de Ciências Médicas — UNICAMP

Endereço para correspondência:

Rua Benjamin Constant, 2050 — 7º andar — CEP 13010-142 — Campinas — SP

INTRODUÇÃO

O desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio determina a angina como manifestação clínica, com suas implicações terapêuticas e prognósticas.

A hipertensão arterial, quando conduz a excesso de trabalho cardíaco, predispõe a aumento do estresse parietal e secundariamente pode determinar angina. Isoladamente ou em conjunto com outros fatores extracardíacos, tem participado em menos de 5% dos eventos anginosos⁽¹⁾.

A hipertensão arterial pode atuar no mecanismo responsável pela redução da oferta, que alterna do espasmo da artéria coronária à formação de trombo e da mera disfunção do endotélio até a estenose grave de três vasos⁽²⁾. Nessa circunstância, converteu como fator de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronária em até 48% dos pacientes, que se apresentaram com angina instável⁽³⁾.

Angina do peito decorrente de excesso de demanda teve melhor prognóstico em relação à dor precordial, que se desenvolveu pela instabilidade da placa aterosclerótica. Neste último grupo estavam os pacientes que apresentaram riscos mais altos para desenvolver lesão miocárdica⁽⁴⁾.

Assim, há que se considerar a circunstância em que a hipertensão arterial sistêmica atua como determinante da angina instável, para que o planejamento do tratamento seja o mais adequado, sempre visando à melhora do prognóstico.

FISIOPATOLOGIA

A angina instável pode resultar do excesso de demanda ou do suprimento inadequado de oxigênio ao miocárdio. Nesse contexto, ao promover o aumento do trabalho cardíaco, a hipertensão arterial sistêmica determina elevação do estresse da parede miocárdica, provocando secundariamente os episódios de angina. Em relação à oferta de oxigênio ao miocárdio, a hipertensão arterial sistêmica pode participar como fator de risco para o desenvolvimento das placas de atherosclerose ou da disfunção do endotélio, bem como gatilho para os eventos coronários agudos⁽⁵⁾. Nas artérias, produz remodelamento vascular, aumentando o diâmetro do lúmen arterial. Isso resulta na redução da força do cisalhamento, favorecendo a atherosclerose⁽⁶⁾. Contribui também para o desenvolvimento da placa aterosclerótica, e a proliferação e o crescimento das células musculares lisas, que podem ser estimuladas pela hipertensão por meio da angiotensina II⁽⁷⁾.

A progressão da atherosclerose pode ocorrer como resposta às forças hemodinâmicas, hemostáticas e vasoconstritoras. A combinação dessas forças com os fatores de risco, como hipertensão arterial e presença de hipertrofia ventricular esquerda⁽⁸⁾, em algum momento, pode alcançar limiar crítico para ruptura da placa e trombose intra-arterial⁽⁹⁾. O grau e a duração da obstrução determinam o resultado clínico. A angina em repouso pode se manifestar quando a oclusão é incompleta e de curta duração.

Geralmente, a trombose ocorre quando a placa se rompe ou as células endoteliais são removidas, expondo a tromboplastina tecidual e uma superfície trombogênica⁽¹⁰⁾. Embora não tenha sido demonstrado “in vivo”, o trombo pode se formar no endotélio intacto, porque mediadores como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral são capazes de estimular a expressão do fator tecidual pró-coagulante, em culturas de células endoteliais⁽¹¹⁾. Esses e outros mediadores inflamatórios podem contribuir para a instabilidade da placa, pela destruição do tecido conectivo estrutural, e predispor à fratura ou à fissura. As interações entre os macrófagos e as células T expressam fatores que recrutam mais leucócitos⁽¹²⁾. A IL-1 e o fator de necrose tumoral (das células T, dos macrófagos ou do endotélio) podem aumentar a expressão das moléculas de adesão celular⁽¹³⁾. Por essa via, células mononucleares adicionais amplificam a resposta inflamatória. O processo trombótico, que se segue à ruptura da placa, inicia-se com a exposição dos constituintes subendoteliais, como o colágeno, o fator de von Willebrand, a fibronectina e a vitronectina. Essas substâncias são reconhecidas pelos receptores de superfície das plaquetas, promovendo sua adesão. Ao aderir à parede dos vasos, tornam-se ativadas. A partir desse momento, as plaquetas liberam, de seus grânulos alfa, tromboxane A2, serotonina, fibrinogênio, inibidor do ativador do plasminogênio e fatores de crescimento⁽¹⁴⁾. A ativação plaquetária conduz à exposição de receptores de glicoproteínas IIb/IIIa, que medeiam a agregação. Os agregados plaquetários aceleram a produção de trombina, ao criar uma superfície para a ligação de cofatores necessários à conversão da protrombina em trombina. A trombina é um potente agonista da ativação plaquetária, mantendo o processo ativo, e estabiliza o trombo pela conversão do fibrinogênio à fibrina⁽¹⁵⁾.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de angina instável está aumentando, tornando-se uma das principais causas de hospitalização. A despeito da prevenção primária e da secundária, esse número tem crescido em função da menor mortalidade dos pacientes infartados e do prolongamento da expectativa de vida da população geral. Como causa secundária da angina instável, a hipertensão arterial foi responsável, em conjunto com outras circunstâncias clínicas que aumentam o consumo miocárdico, por 5% das admissões hospitalares⁽¹⁾. Por outro lado, como fator de risco para doença arterial coronária, a hipertensão arterial esteve presente em 48% dos pacientes admitidos com angina instável, no Estudo GUSTO IIB⁽³⁾.

CLASSIFICAÇÃO

Braunwald propôs uma classificação⁽¹⁶⁾ que leva em consideração a gravidade da angina, as circunstâncias clínicas, a

presença de alterações eletrocardiográficas e a intensidade da terapia antianginosa (Tab. I).

Segundo essa classificação, a hipertensão pode participar como fator precipitante da angina (A); pode ser responsável pelos sintomas anginosos desencadeados por esforços (I), porque eleva o consumo de oxigênio miocárdico, representado pelo produto da frequência cardíaca e pressão sistólica; e mesmo atuar como fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, como também deflagrar o processo para instabilidade e ruptura da placa (B), determinando os sintomas em repouso (II e III).

PROGNÓSTICO

A classificação proposta por Braunwald tem sido freqüentemente usada e permitiu avaliar riscos e prognósticos. Angina desencadeada pelo esforço ou pelo aumento da demanda miocárdica (classe I) apresentou melhor prognóstico que dor precordial em repouso (classes II e III). Entre estas últimas, a angina em repouso nas derradeiras 48 horas (classe III) evidenciou o maior risco. Se secundária a uma causa claramente identificável, como a hipertensão arterial (classe A), observava-se melhor prognóstico quando comparada à angina instável devido à doença arterial coronária intrínseca (classe B)⁽⁴⁾.

Há vários dados relacionando tanto a pressão sistólica como a diastólica ao desenvolvimento e às manifestações da doença arterial coronária. Hipertensão diastólica significativa (> 105 mmHg) estava associada a aumento de quatro vezes no risco relativo para a doença arterial coronária. Entretanto, os Estudos MRFIT⁽¹⁷⁾ e SHEP⁽¹⁸⁾ demonstraram importante risco quando em presença de hipertensão sistólica. Por outro lado, não ficou claro o limite pressórico abaixo do qual a doença arterial coronária não ocorreria, mesmo porque a maioria dos infartos do miocárdio se desenvolveu em vigência de pressão arterial considerada normal. Entre os pacientes hipertensos, a doença arterial coronária foi a causa mais freqüente de mortes. Em geral, os estudos randomizados e controlados encontraram redução aproximada de 12% nos eventos cardiovasculares, decréscimo de 22% na mortalidade e queda de 37% nos acidentes vasculares cerebrais, ao controlar os níveis pressóricos⁽¹⁹⁾.

Durante a precordialgia, o eletrocardiograma pode revelar inversão da onda T, depressão ou elevação do segmento ST. Dentre tais alterações, a primeira foi reconhecida como a mais benigna. A depressão esteve associada a mais alta probabilidade de morte e infarto do miocárdio, mesmo quando comparada ao grupo que apresentou supradesnívelamento. O número de derivações alteradas e a extensão da deflexão do segmento ST também influenciaram a mortalidade. A depressão horizontal ou descendente de 1 mm ou mais, de caráter transitório, foi significativa para o diagnóstico de isquemia⁽²⁰⁾.

Tabela I. Classificação de Braunwald.

1. Gravidade	I. Sintomas com esforço II. Sintomas em repouso (entre 2 e 30 dias) III. Sintomas em repouso nas últimas 48 horas
2. Fatores precipitantes	A. Secundária B. Primária C. Pós-infarto agudo do miocárdio (entre 24 horas e 2 semanas)
3. Tratamento durante os sintomas	1. Sem tratamento 2. Terapia antianginosa usual 3. Terapia máxima
4. Alterações eletrocardiográficas	(+) Presente (-) Ausente

Entretanto, houve necessidade da distinção entre esta última anormalidade e aquela observada na hipertrofia ventricular esquerda. Seu simples aparecimento no eletrocardiograma esteve associado a aumento no risco para doença arterial coronária, mortalidade total, bem como morte súbita⁽²¹⁾. Os critérios ecocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda também foram capazes de predizer aqueles eventos. Não obstante, foi observado que sua incidência tem declinado de forma marcante, nos últimos anos, com o mais efetivo controle dos níveis pressóricos⁽²²⁾.

TRATAMENTO

Pacientes de baixo risco, conforme a angina seja relacionada a aumento da demanda miocárdica, podem ser seguramente manejados fora das unidades coronárias, inclusive com encaminhamento para casa, desde que se assuma rigoroso seguimento ambulatorial e rápida investigação. Se a precordialgia for prolongada, devem ser observados em unidades de emergência, monitorizando o estado clínico, o eletrocardiograma e as enzimas cardíacas. Os pacientes caracterizados como de alto risco são necessariamente conduzidos às unidades coronárias. Os de risco intermediário dependem do juízo médico, baseado nas facilidades locais e critérios estabelecidos^(2,23).

MEDIDAS GERAIS

A seguir estão relacionadas as principais medidas gerais que precisam ser adotadas.

- Restrição das atividades, com intuito de reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio.
- Alívio da dor precordial com analgésicos, se não houver resposta definitiva com nitrato sublingual e antihipertensivos. O sulfato de morfina é a droga de escolha. Age controlando a descarga simpática eferente e reduzin-

do as catecolaminas circulantes. Dessa ação resultam vasodilatação arterial e venosa, redução da pré- e da pós-carga e diminuição do consumo de oxigênio miocárdico⁽²⁴⁾.

O controle da ansiedade é importante, porque pode determinar piora da evolução, pela maior liberação de catecolaminas e outros mediadores químicos, com consequências deletérias. Os benzodiazepínicos são habitualmente empregados nessas situações, pois levam à sedação e à analgesia eficientes, não sendo comum a apresentação de toxicidade cardiovascular e respiratória, além de raramente causar dependência⁽²⁴⁾.

TERAPIA ANTIANGINOSA E ANTI-HIPERTENSIVA

Nitratos

Impedem a dor torácica, previnem a isquemia silenciosa e melhoram a disfunção ventricular esquerda. Pelo relaxamento da musculatura lisa vascular, independentemente do endotélio, reduzem a pressão arterial e o retorno venoso, diminuindo o estresse da parede miocárdica. Similarmente, são excelentes vasodilatadores coronários, impedindo a vasoconstrição e o vasoespasmo. Outro possível efeito benéfico inclui aumento da circulação coronária colateral, que favorece a redistribuição do fluxo regional⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Betabloqueadores

São antagonistas competitivos de catecolaminas. Bloqueiam os receptores beta-adrenérgicos das membranas celulares e determinam decréscimo tanto da freqüência cardíaca como da pressão arterial e da contratilidade miocárdica. Ao reduzir o cronotropismo e o inotropismo, diminuem o trabalho cardíaco e a demanda de oxigênio pelo miocárdio, aliviando os sintomas de isquemia. Atentar para a insuficiência cardíaca congestiva que piora após a utilização do betabloqueador. Devem ser impedidos nos pacientes suscetíveis a broncospasmo e com bloqueio atrioventricular. Promoveram

redução significativa no risco de esses pacientes evoluírem para infarto do miocárdio. E houve fortes evidências de que poderiam reduzir a mortalidade⁽²⁸⁾.

Antagonistas de cálcio

Ao bloquear parcialmente o fluxo de cálcio para o interior das células musculares, causam relaxamento do miocárdio e da musculatura lisa dos vasos. Reduzem a demanda de oxigênio pelo decréscimo da pós-carga e da contratilidade. Melhoram o fluxo sanguíneo para o miocárdio mediante vasodilatação coronária. Entretanto, a despeito desses efeitos, os bloqueadores dos canais de cálcio não favorecem o prognóstico desses pacientes. Houve relatos de aumento do risco de morte e infarto do miocárdio não-fatal nos pacientes tratados com nifedipina. Em associação com os betabloqueadores, podem reduzir os episódios de isquemia recorrente⁽²⁹⁾. Os outros antagonistas de cálcio também não demonstraram qualquer efeito sobre a mortalidade ou o infarto⁽³⁰⁾.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

A redução dos eventos isquêmicos se deve, em parte, aos efeitos nas células, inibindo o crescimento e a proliferação de células musculares lisas ou melhorando a função endotelial.

Determinaram decréscimo significativo na incidência de infarto do miocárdio, no número de hospitalizações por angina e na mortalidade⁽³¹⁾. Esses efeitos pareceram ser independentes da redução da pressão arterial.

Antiplaquetários e antitrombóticos

Se os pacientes hipertensos tiveram riscos aumentados para hemorragia intracraniana^(32, 33), alguns antitrombóticos estiveram relacionados a elevada taxa de sangramento para o sistema nervoso central, principalmente se associados a trombolíticos⁽³⁴⁾. Isso implica que a utilização dessas medicações deve ser cautelosa, levando em conta a estratificação de risco, simultaneamente ao controle adequado da pressão arterial.

Aspirina

Acetila irreversivelmente a ciclo-oxigenase, bloqueia a formação de tromboxane A2 e determina redução da agregação plaquetária. Ao retirar o importante papel das plaquetas no mecanismo de trombose, tanto no que se refere à ruptura de uma placa como à disfunção endotelial, foi possível diminuir tanto a morbidade quanto a mortalidade desses pacientes. Essa medicação reduziu em 71% o risco de morte e o risco de infarto do miocárdio não-fatal (durante a fase aguda) em 60% nos três meses de seguimento e em 52% nos dois anos^(35, 36).

Ticlopidina

Interfere na agregação plaquetária, mediada pelo ADP e pelos receptores de glicoproteínas IIb/IIIa das plaquetas. É

uma alternativa terapêutica para aqueles que não toleram a aspirina. Sua utilização, nos pacientes com angina instável, determinou redução significativa do número de mortes e infarto do miocárdio não-fatal. Uma limitação importante da droga na fase aguda é o retardo de seu efeito antiplaquetário pleno, de pelo menos três dias. Seus efeitos colaterais mais importantes são neutropenia reversível e agranulocitose, que ocorrem em 2% e 1% dos pacientes, respectivamente⁽³⁷⁾.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

A ocupação direta do receptor, pelo anticorpo monoclonal ou por compostos que mimetizam a seqüência RGD para a ligação do fibrinogênio, impede a agregação plaquetária. Os efeitos são altamente específicos em doses terapêuticas e rapidamente reversíveis. Houve documentação conclusiva da eficácia do abciximab para impedir morte, infarto do miocárdio e oclusão aguda de vasos coronários após angioplastia⁽²⁾. O Estudo PRISM-PLUS demonstrou que a combinação de tirofibán, aspirina e heparina intravenosa foi capaz de reduzir de maneira significativa o risco de morte e infarto do miocárdio, em 48 horas e 30 dias, quando comparada à heparina isoladamente. O Estudo PURSUIT, que utilizou o eptifibatide, também promoveu queda no risco daqueles eventos. Pequenos sangramentos ocorreram com mais frequência no grupo tratado (11,1% x 1,6%). Sangramentos maiores, caracterizados por hemorragia intracraniana, tamponamento cardíaco e necessidade de transfusão sanguínea, foram observados em 2,9% dos pacientes submetidos à terapia com inibidores da GPIIb/IIIa e em 0,8% no grupo placebo ($p = NS$). Não houve sangramento para o sistema nervoso central. As maiores doses da medicação ou a utilização concomitante da heparina afetaram significativamente a taxa dessas complicações, inclusive com hemorragia intracraniana. Trombocitopenia ocorreu de forma variável até em torno de 5%⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

Heparina não-fracionada

A heparina forma um complexo com a antitrombina III e acelera, de forma marcante, a inibição da trombina. A consequência imediata é a redução dos fenômenos trombóticos, pela formação reduzida de fibrina e menor ativação plaquetária⁽⁴²⁾.

Houve clara evidência de que a heparina reduziu a incidência de isquemia refratária, reinfarto e morte, quando utilizada em pacientes com angina instável.

A administração da droga deve ser contínua, sendo a dose ajustada segundo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). O período de cinco dias de tratamento é efetivo, conforme os dados disponíveis^(35, 42). Além do sangramento, que exige controle rigoroso do coagulograma, deve ser dispensada atenção para o risco de trombocitopenia e eventos clínicos rebotes, que ocorrem após a suspensão do tratamento.

Heparina de baixo peso molecular

Seu efeito anticoagulante é principalmente devido à inibição do fator X ativado. Também, induz menos ativação plaquetária e pode ser convenientemente administrada em duas aplicações subcutâneas diárias.

É uma opção à não-fracionada, com resultados clínicos semelhantes. Além disso, impede muitos dos problemas associados à heparina intravenosa. É resistente à inibição do fator V plaquetário e não se liga especificamente às proteínas plasmáticas, nem aos macrófagos, o que proporciona alta biodisponibilidade. No entanto, a maior vantagem é devida a seus efeitos estáveis, afastando a necessidade de monitorização do TTPA⁽⁴³⁾.

Foi documentada redução significativa na taxa de morte, infarto do miocárdio e angina refratária, em um mês, quando se comparou a enoxaparina (administrada entre 48 horas e 7 dias) à heparina convencional. Não houve diferença na incidência de sangramentos maiores, em relação aos dois tipos de tratamento⁽⁴⁴⁾.

CONCLUSÃO

A hipertensão arterial pode causar angina instável, seja atuando como gatilho para ruptura ou fissura da placa aterosclerótica, seja aumentando a demanda de oxigênio miocárdico com consequente elevação do estresse parietal. De qualquer forma, a apresentação clínica determina implicações prognósticas e terapêuticas diferentes. Na circunstância em que se manifesta a doença coronária intrínseca, o prognóstico é pior, com elevado risco para eventos cardíacos, como infarto do miocárdio e morte. Nesse caso, o tratamento deve ter como objetivo o combate aos fenômenos trombóticos envolvidos, além de controle adequado da hipertensão. Quando o desequilíbrio entre a demanda e a oferta decorre da primeira, evidencia-se melhor prognóstico, com riscos mais baixos para complicações cardíacas. A terapia implica normalização da pressão arterial com drogas como nitroglicerina, betabloqueadores, antagonistas de cálcio ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Hypertension and unstable angina

OTÁVIO RIZZI COELHO, ADRIANA DE ALMEIDA, OSVALDO MASSAYOSHI UETI

Increased ventricular wall stress caused by hypertension promotes the imbalance between myocardial oxygen supply and demand which will determinate the development of angina. The development of atherosclerotic coronary artery disease as well as trigger activity to atherosclerotic plaque rupture and intraarterial thrombosis are also caused by hypertension. They promote primary reduction in blood flow and ischemia. Angina caused by an increase in myocardial oxygen demand presents more favorable prognostic than angina caused by fissuring or rupture of an atherosclerotic plaque with development of an associated thrombus. Therefore, according to this facts, it has been possible to plan more adequate treatment, considering the clinical circumstance which hypertension contributes to development of unstable angina.

Key words: hypertension, unstable angina, prognostic.

HiperAtivo 1999;1:61-6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moliterno D, Aguirre F, Cannon C, et al. The global unstable angina registry and treatment evaluation. Circulation 1996;94:I-95.
2. Théroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardium infarction. Circulation 1998;97:1195-206.
3. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:775-82.
4. Calvin JE, Klein LW, Vandenberg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina: prospective validation of the Braunwald classification. JAMA 1995;273:136-41.
5. Gertz SD, Roberts WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. Am J Cardiol 1990;66:1368-72.
6. MacIsaac AI, Thomas JD, Topol EJ, et al. Toward the quiescent coronary plaque. J Am Coll Cardiol 1993;22:1228-41.
7. Vogel RA. Risk factor intervention and coronary heart disease: clinical strategies. Coron Art Dis 1995;6:466-71.
8. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. American Heart Association/Scientific Statement. Circulation 1991;83:356-62.
9. Mizuno K, Satomura K, Myamoto A, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary

- syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:287-91.
10. Sherman CT, Litvak F, Grundfest W, et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986;315:913-9.
 11. Bevilacqua MP, Gimbrone Jr MA. Inducible endothelial functions in inflammation and coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1987;13:425-33.
 12. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991;68:36B-50B.
 13. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, et al. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with angina unstable: results at autopsy. *Circulation* 1985;71:709-16.
 14. Coller B. The role of platelets in arterial thrombosis and rationale for blockade of platelet GP IIb/IIIa receptors as antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 1995;16(suppl L):11-5.
 15. DeWood MA, Stiffer WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417-23.
 16. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4.
 17. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988;77(3):504-14.
 18. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
 19. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiologic context. *Lancet* 1990;335:827-38.
 20. Conti CR. Treatment of ischaemic heart disease. Role of drugs, surgery and angioplasty in unstable angina patients. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl B):B11-B15.
 21. Levy D. Clinical significance of left ventricular hypertrophy: insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(suppl 2):SI-6.
 22. Messerli FH. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death. *J Hypertens* 1990;8:SI8I-6.
 23. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-22.
 24. American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures: Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:249-92.
 25. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983;67:276-82.
 26. Cohen MV, Downey JM, Sonnenblick EH, et al. The effects of nitroglycerin on coronary collaterals and myocardial contractility. *J Clin Invest* 1973;52:2836-47.
 27. Bache RJ, Ball RM, Cobb FR, et al. Effects of nitroglycerin on transmural myocardial blood flow in the unanesthetized dog. *J Clin Invest* 1975;55:1219-28.
 28. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-93.
 29. Gottlieb S, Weisfeldt M, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1987;73:331-7.
 30. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish verapamil infarction trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;67:1295-7.
 31. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al., on behalf of the SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Trial) Investigators. 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.
 32. O'Connor CM, Califf RM, Massey EW, et al. Stroke and acute myocardial infarction in the thrombolytic era: clinical correlates and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:533-40.
 33. 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 randomized trials of more than 1,000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
 34. Kase CS, O'Neal AM, Fisher M, et al. Intracranial hemorrhage after use of tissue plasminogen activator for coronary thrombolysis. *Ann Intern Med* 1990;112:17-21.
 35. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827-30.
 36. Théroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11.
 37. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina — A controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990;82:17-26.
 38. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal anti-body directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:949-55.
 39. Tcheng JE, Harrington RA, Rottke-Marchant K, et al. Multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker integrilin in elective coronary intervention. *Circulation* 1995;91:2151-7.
 40. The Restore Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
 41. The Canadian Lamifiban Study. Platelet membrane receptor glycoprotein IIa/IIIb antagonism in unstable angina. *Circulation* 1996;94:899-905.
 42. Théroux P, Waters D, Qiu S, et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045-8.
 43. Fox KAA, Antman EM. Treatment options in unstable angina: a clinical update. *Eur Heart J* 1998;19(suppl K):K8-K10.
 44. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.