

ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA

A. de CARVALHO AZEVEDO*

Em 1977, Schang e Pepine¹ estudaram um grupo de pacientes com angina típica, através da monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (sistema Holter). Eles obtiveram 12 registros por paciente, em período médio de 16 meses, com equipamento e teste de calibração adequados para análise do segmento ST. A pele foi cuidadosamente preparada e os eletrodos firmemente fixados para evitar artifícios decorrentes de movimentos. Cuidaram também para que cada paciente tivesse registros-controle em posições de decúbito, de pé e sentada, ao início de cada gravação. Assim, 2.826 horas de registro de alta qualidade foram obtidos, com informações pormenorizadas no diário, permitindo correlação com o ECG do momento.

Ocorreram 411 episódios transitórios de depressão isquêmica do segmento ST e apenas 101 (25%) episódios foram acompanhados de angina de peito. Os restantes 310 (75%) episódios isquêmicos foram inteiramente assintomáticos. A duração média destes foi de 21 minutos e a dos sintomáticos de 16 minutos. Para confirmar se essas alterações de segmento ST eram realmente de origem isquêmica miocárdica, a monitorização Holter foi repetida ao final do estudo, em cinco pacientes que receberam 0,4 mg de nitroglicerina via sublingual em horas alternadas, intercalada com placebo, também em horas alternadas. Nas horas imediatamente seguintes à administração de nitroglicerina, o número de episódios isquêmicos foi nitidamente menor ($0,6 \pm 0,2/10$ horas) do que nas horas que se seguiram à administração de placebo ($3,7 \pm 0,2/10$ horas).

Com esse trabalho pioneiro, os autores demonstraram que episódios de isquemia miocárdica podem ocorrer inteiramente despercebidos pelos pacientes e que, inclusive, são muito mais freqüentes do que os episódios acompanhados por angina. Pode-se dizer que esse trabalho nos tornou conscientes da existência daquilo que se convencionou chamar **isquemia miocárdica silenciosa** (IMS).

A IMS é atualmente definida como “a documentação objetiva de isquemia miocárdica transitória na ausência de angina ou de equivalente anginoso”. Essa documentação objetiva é habitualmente obtida pela ergometria ou pelo sistema Holter.

Durante a prova ergométrica são freqüentes os episódios de depressão isquêmica do segmento ST em paciente assintomático. Em 1950, Wood e col³, verificando a freqüência de alterações isquêmicas do segmento

ST sem angina, durante ergometria, em pacientes com insuficiência coronária, já concluíram “é óbvia a inferência de que é possível detectar angina pelo teste de esforço, antes que ocorram ataques espontâneos”.

SIGNIFICADO CLÍNICO

Em pacientes com doença coronária aterosclerótica (DAC) e/ou vasoespástica, descreviam-se várias apresentações clínicas—angina de peito estável, angina instável, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas (que inclusive podiam coexistir) e morte súbita. Hoje, a IMS deve ser incluída como importante e, talvez mais freqüente, sinal clínico da DAC.

Em Framingham⁴, mais de 25% dos episódios de infartos do miocárdio tiveram o diagnóstico estabelecido a partir da ECG com alterações características, em exames bianuais. Quarenta e sete por cento destes foram realmente silenciosos, e mais freqüentes em um-lheres (35%) do que em homens (28%), em todas as idades. Admite-se que a incidência de casos de infarto silencioso seja ainda maior, pois cerca de 10% dos infartos anteriores e 25% dos posteriores perdem o padrão característico em dois anos⁴.

Morte súbita é o primeiro, último e único sintoma em cerca de 50% dos casos de DAC que evoluem a óbito.

Sharma e col⁵ estudaram 19 pacientes ressuscitados após episódios de fibrilação ventricular, todos com obstrução coronária grave. Em 11(58%), não havia história anterior de cardiopatia, sendo esse evento quase fetal, o primeiro sintoma.

Faltam ainda estudos que avaliam com precisão a relação entre IMS, gravidade de DAC e instabilidade elétrica, aparentemente responsável pela morte súbita. Mas é lógico suspeitar-se da ocorrência de episódios prévios de IMS no paciente assintomático com doença coronária que sofra morte súbita. Recentemente, Morady e col⁶, tentando induzir taquicardia ventricular em 15 pacientes com DAC, recuperados de parada cardíaca, verificaram que em oito casos a taquicardia só foi desencadeada após indução prévia de isquemia miocárdica.

Outro aspecto extremamente importante da IMS é a noção de que o **ser assintomático** ou o **estar assintomático** não tem necessariamente qualquer relação com a gravidade da doença coronária. Estudos sobre

*Professor Titular de cardiologia da Pontifícia Universidade Católica, Rio de Janeiro.

IMS^{1,2} mostraram que o fato do paciente “ter melhorado” ou estar assintomático, não exclui a ocorrência de episódios de isquemia miocárdica em sua vida diária, ou seja, **embora assintomático, o paciente não pode estar adequadamente tratado**. Assim, o tratamento antiisquêmico é, freqüentemente, no máximo, antianginoso.

A isquemia miocárdica segue uma seqüência temporal de alterações já bem conhecidas, registradas e freqüentemente documentadas durante a angioplastia coronária. Existem técnicas para identificação de cada uma dessas alterações⁷ (fig. 1).

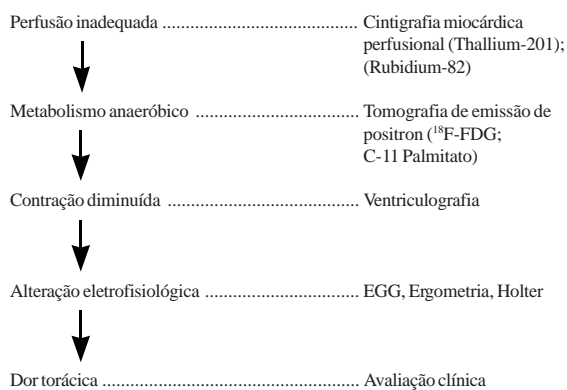


Fig. 1—Seqüência de alterações fisiopatológicas na isquemia miocárdica e testes para sua identificação.

Perfusão miocárdica inadequada, na vida diária do paciente coronariano, ocorre sempre que há desequilíbrio entre fluxo sanguíneo regional e consumo de oxigênio do miocárdio. Essa desproporção pode ocorrer por aumento do consumo de oxigênio, nas obstruções ateroscleróticas fixas, ou por diminuição da oferta, quando houver aumento da vasomotricidade ou espasmo coronário. Quando se compara a freqüência cardíaca média em que ocorre depressão isquêmica do segmento ST, durante ergometria ou monitorização Holter, essa variável é significativamente mais baixa no Holter⁷. A depressão isquêmica do segmento ST aparece comumente em condições de repouso, com freqüência cardíaca baixa. Tal fato parece ser decorrente do aumento da vasomotricidade como mecanismo desencadeador da isquemia, o que obviamente tem implicação terapêutica. Freudenberg e Lichtlen⁸ mostraram que a placa aterosclerótica coronária é excêntrica em relação à parede vascular em 74% dos casos, permitindo que a parte normal da parede possa contrair-se, quando houver espasmo ou aumento da vasomotricidade.

Deve-se a Brown e col¹⁰ o conceito de que a placa aterosclerótica coronária muitas vezes não determina obstrução fixa per se, mas, ao contrário, tem comportamento dinâmico.

Como a estenose é excêntrica e circunscrita parcialmente por parede normal, por vezes representando arco de 60°, a constrição ou a dilatação do segmento normal

pode representar variação significativa da luz do vaso e do fluxo coronário. Estudos de Brown e col¹⁰ comprovaram no homem a natureza dinâmica da estenose coronária, usando angiografia coronária computadorizada e várias intervenções com efeitos vasoconstritor e vasodilatador. Freeman e col¹¹ mostraram que o estresse psicológico aumenta significativamente os episódios de isquemia miocárdica e de IMS, e que eles se associam a grande aumento da eliminação de cortisol na urina. Recentemente⁷, foi descoberto um fator relaxante do endotélio vascular, presente no endotélio sadio e ausente no endotélio que cobre a placa aterosclerótica. A ausência deste fator geraria uma resposta local anormal aos vasodilatadores cuja ação depende do endotélio, como a acetileolina. As artérias coronárias estenosadas contêm uma rede grande de receptores alfa-adrenérgicos e a perda da vasodilatação endotélio-mediada leva a aumento da ação vasoconstritora neurohumoral. A demonstração de grande aumento das catecolaminas circulantes durante stress mental¹¹ permite admitir que a isquemia possa resultar da associação de um menor aumento de consumo de oxigênio miocárdico e diminuição primária simultânea no suprimento de sangue.

Vários trabalhos^{12,14}, utilizando a monitorização Holter, mostraram maior incidência dos episódios de IMS e de angor no período matinal, entre 6 e 12 horas, coincidindo com o período de maior freqüência de infarto do miocárdio e de morte súbita. Rocco e col¹³ procuraram explicar essa característica matinal de isquemia transitória, levantando a hipótese de que nesse horário ocorreria maior produção de catecolaminas e de cortisol, pelo início da atividade física, o que levaria a aumento da contratilidade, da pressão arterial e da freqüência cardíaca. Por outro lado, nesse mesmo horário ocorreria maior tônus vascular e diminuição da luz coronária, atribuídos a maior agregação plaquetária e a maior sensibilidade dos receptores vasculares.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de IMS é feito habitualmente pela ergometria e pela monitorização eletrocardiográfica contínua (MEC). Cabe aqui, entretanto, uma palavra de prudência. Os testes que usamos para diagnosticar isquemia miocárdica não têm sensibilidade e especificidade de 100%. O teorema de Bayes¹⁵ mostra que a probabilidade de que um teste positivo signifique que o indivíduo tenha DAC varia com a probabilidade pré-teste de que exista DAC¹⁵. Assim, em população com alta incidência de coronariopatia (história familiar, idade, fatores de risco, etc), o teste positivo tem alta probabilidade de ser verdadeiro. Por outro lado, em população com baixa prevalência de DAC (jovens sadios), a incidência de resultados falso-positivos aumenta. É claro, portanto, que se estamos usando a ergometria ou a MEC em pacientes sabidamente coronarianos e usamos os critérios pre-

conizados para o diagnóstico de ST isquêmico, o número de resultados falso-positivos será pequeno.

Dois fatores principais podem levar a resultados falsos na ergometria. O primeiro refere-se a problemas técnicos, seja porque dificultem o diagnóstico conclusivo, seja por que introduzam artifícios, fazendo o resultado parecer anormal. O segundo envolve a possibilidade de que o fenômeno médico possa ter relação variável e não-específica com a doença em estudo¹⁶.

À medida que se acentua a depressão do segmento ST, aumenta também o valor de previsão do teste, bem como sua importância no prognóstico¹⁷⁻²¹. Assim, a especificidade da depressão horizontal ou descendente é maior do que a da ascendente¹⁶. As alterações do segmento ST em carga baixa ou com frequência cardíaca pouco elevada têm também maior valor no diagnóstico de isquemia miocárdica¹⁷.

Vários trabalhos comprovaram o valor prognóstico do teste ergométrico, mesmo em pessoas assintomáticas, documentando, inclusive, a grande incidência de infarto agudo do miocárdio em pacientes com teste ergométrico positivo e sem dor^{20 21}.

Para utilizar a monitorização eletrocardiográfica pelo sistema Holter no diagnóstico da IMS, vários pré-requisitos são necessários.

1) Gravadores com adequada resposta a frequências baixas (0,05—100 Hz, com mínimo deslocamento de fase) o que pode ser obtido com gravadores FM ou AM adequadamente preparados. As alterações do segmento ST representam um evento de baixa frequência, comparado com a frequência do sinal do QRS. Estas especificações de resposta de frequência devem ser consideradas por todo o sistema, incluindo a fita magnética, o gravador e o “playback”.

2) Calibração do sistema, de tal modo que a gravação de um pulso de 1mV corresponda à reprodução de um pulso de 1 cm de amplitude. Isto evita que variações da qualidade da fita falseiem as medidas de amplitude, uma vez que, durante a análise, o sistema é calibrado com o próprio sinal de referência gravado na fita.

3) Impressão dos traçados gerada por impressora com densidade de pontos adequada para reproduzir fielmente o sinal eletrocardiográfico convencional.

4) Preparo cuidadoso da pele antes da colocação dos eletrodos, desgastando localmente a camada córnea. Os eletrodos e cabos devem ser fixados com esparadrapo, bem como o seu conjunto, para evitar deslocamentos. As técnicas publicadas têm usado dois canais, com eletrodos exploradores colocados em V2 ou V5 e uma derivação inferior modificada.

5) Registros basais com o paciente de pé, sentado, deitado e após hiperventilação, para excluir alterações do segmento ST causadas por essas condições.

6) Somente interpretar como episódios de ST isquêmico aqueles com 1 mm ou mais de depressão do ponto J. com duração de 60 a 80 ms, e em batimentos

consecutivos durante pelo menos um minuto.

7) Admitir o padrão crescendo-decrescendo, acompanhado freqüentemente por alteração na freqüência cardíaca, como de grande importância nas alterações isquêmicas do segmento ST¹⁶.

8) Considerar que já existem aparelhos inteiramente automatizados²⁵, “solid state”, em que é muito menor o trabalho de leitura e interpretação dos traçados. Kawamishi e Rahimtoola¹⁶, contudo, comentam que nesses equipamentos a conversão análoga-digital e a armazenagem do ECG em certos pontos do sistema levam à impossibilidade de reanalisar parte do registro original. A perda do registro permanente para confirmar eventos anormais pode levar a diagnósticos falsos. Teste clínico recente²⁶, realizado com sistema automatizado, prescindindo da participação do observador, confirmou a especificidade e valor de previsão positivo relativamente baixos (72% a 68%, respectivamente), devido ao grande número de respostas falso-positivas.

Deanfield e col²⁷, usando esses cuidados no preparo do paciente, equipamento adequado e critérios rígidos para o diagnóstico de ST isquêmico, estudaram pelo sistema Holter, 80 voluntários assintomáticos entre 20 e 50 anos, todos com teste ergométrico negativo, cinecoronariografia normal e testes negativos para provocação de espasmo. Em nenhum ocorreu a depressão plana ou descendente do segmento ST.

Até hoje não está definido por quanto tempo se deve registrar a MEC. Em certos estudos, a MEC foi documentada durante 24, 48 ou 72 h. Em trabalho recente²⁸, 17 homens assintomáticos, com depressão isquêmica do segmento ST (≥ 2 mm) ao exercício e estudo coronariográfico prévio, submetem-se a MEC, durante três períodos de 24 horas. Havia 11 pacientes com obstrução coronária grave. Seis deles tiveram episódios de IMS registrados nas primeiras 24 horas; em dois, a IMS só foi detectada nas 24 horas seguintes e, em três, só nas últimas 24 horas de gravação. Vê-se, portanto, que pacientes com DAC grave podem permanecer 24 horas sem episódio registrado de IMS, o que por vezes somente ocorre estendendo-se os registros para 48 ou 72 horas.

Enquanto a ergometria pode ser utilizada como avaliador da isquemia miocárdica potencialmente desencadeada pelo esforço, a MEC pode informar sobre a frequência, duração e gravidade da isquemia que ocorre na vida diária.

IMS E ANGINA ESTÁVEL

Deanfield e col²⁷ estudaram 30 pacientes com teste ergométrico positivo e angina estável, através da MEC, durante quatro dias consecutivos. Em 20 pacientes, foram repetidos a ergometria e a MEC de 48 horas, em período de 18 meses, para observar a variação a longo prazo. Foram registrados 1934 episódios de ST

isquêmico, sendo 76 inteiramente assintomáticos. A tomografia com positron mostrou sinais de isquemia regional transitória, tanto nos episódios com angina, quanto nos de IMS. A frequência cardíaca foi significativamente menor nos episódios isquêmicos registrados na MEC (98 bpm) do que na ergometria (124 bpm) o que levou os autores a concluir que diminuição do fluxo coronário poderia ter sido tão importante quanto aumento do consumo de oxigênio na gênese da isquemia.

Diversos outros estudos^{15,27-31} vieram comprovar a frequência de IMS em pacientes com DAC. Em todos esses trabalhos observou-se sempre franco predomínio dos episódios silenciosos em relação àqueles acompanhados de angina. Os episódios de IMS ocorreram frequentemente em repouso, ou com pequena atividade física, por vezes eram prolongados, com duração acima de 20 minutos e associados com depressões do segmento ST de 2 mm ou mais.

IMS E ANGINA INSTÁVEL

A angina instável é síndrome clínica que apresenta grande morbidade e mortalidade, e com episódios frequentes de dor anginosa, arritmias cardíacas e disfunção ventricular. Nesse grupo de pacientes, a MEC registra, com elevada frequência, alterações isquêmicas de ST, na sua maioria (80%), inteiramente silenciosas e com duração até de horas³².

Sugere-se³¹ que os episódios de IMS que não se acompanham de taquicardia seriam causados por uma acentuação intermitente da obstrução coronária, seja por vasoconstrição, seja por fenômenos trombóticos.

Gottlieb e col³³ estudaram 70 pacientes com angina instável, pela MEC nas primeiras 48 horas de internação. Em 37 pacientes ocorreu pelo menos um episódio de IMS (grupo I) e nos outros 33 não houve episódios de IMS (grupo II). No mês subsequente, ocorreu infarto em seis pacientes do grupo I, e em apenas um do grupo II. Cirurgia ou coronarioplastia foram necessárias em 10 pacientes do grupo I e em três pacientes do grupo II. Nos pacientes do grupo I que apresentaram episódios de IMS com duração total de 60 minutos ou mais, o prognóstico foi pior do que nos pacientes com episódios de IMS com duração inferior a 60 minutos. A presença e a extensão dos episódios de IMS na angina instável parecem acompanhar o nível de atividade dinâmica da doença, explicando sua relação com o prognóstico.

Nos estudos com MEC em pacientes com angina instável, o critério eletrocardiográfico para isquemia é diferente do usado em pacientes assintomáticos ou com angina estável. Na angina instável, com o paciente obviamente acamado, valorizam-se como alterações isquêmicas³²: 1) elevação do segmento ST ≥ 1 mm; 2) depressão do segmento ST ≥ 1 mm; 3) normalização das alterações da onda T pré-existentes; 4) inversão ou apiculamento da onda T. A elevação do segmento ST representa isquemia transmural, com limites nítidos en-

tre o tecido normal e isquêmico, enquanto a depressão de ST representa isquemia sobre-tudo subendocárdica, com limites pouco definidos.

IMS E INFARTO DO MIOCÁRDIO

Deedwania³⁴ estudou 12 pacientes consecutivos com infarto agudo do miocárdio, usando a MEC durante as primeiras 72 horas de internação. Num total de 18.352 minutos de registro ocorreram 2.375 (13%) minutos com ST isquêmico. Setenta e sete por cento desse tempo corresponderam a episódios de IMS. Todos os pacientes que apresentaram episódios de IMS desenvolveram angina pós-infarto, na hospitalização ou nas quatro semanas seguintes.

A incidência de infarto do miocárdio silencioso, representando episódios de IMS, pode ser inferida a partir do "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MRFIT)³⁵. Nesse estudo, foram selecionados 12.866 homens entre 35 e 57 anos todos com alto risco de DAC.

Procurou-se avaliar se o controle de fatores de risco (hipertensão arterial, hipercolesterolemia e fumo) poderia influir na evolução, embora ao exame inicial não houvessem sinais clínicos de DAC. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: um permaneceu sob cuidados especiais (n = 6.428) e outro foi mantido sob cuidados usuais, tratados pelos seus próprios clínicos (n = 6.438). Durante o período de acompanhamento ocorreram 617 casos de infarto do miocárdio não fatal e destes, 157 (25,4%) só foram diagnosticados a partir de alteração característica do ECG, não tendo apresentado previamente nenhuma evidência clínica da doença. Vê-se, assim, que 1/4 dos episódios de infarto do miocárdio foi silencioso, sendo justo admitir que, tais pacientes poderiam ter apresentado anteriormente episódios de IMS.

IMS E MORTE SÚBITA

Em 1984, Warner e Roberts³⁶ submeteram a estudo necroscópico-70 pacientes que tiveram morte súbita. Em 31 (44%), havia história prévia de DAC, angina e/ou infarto. Nos demais 39 (56%) não havia história anterior de cardiopatia. A proporção de obstrução de artérias coronárias estenosadas (de 70 a 100%) e o número de vasos comprometidos era o mesmo nos dois grupos. Nessa pequena amostra observou-se: 1) maior proporção de pacientes com obstrução coronária grave e que eram assintomáticos; 2) significativa proporção de pacientes vítimas de morte súbita, em que esta foi o primeiro e último sintoma cardíaco. Será que esses pacientes não teriam tido anteriormente episódios de IMS?

Na possível correlação da IMS com a morte súbita cabem duas indagações: 1) como a morte súbita é quase sempre acompanhada de bradi ou taquiarritmia, qual a proporção de arritmias fatais desencadeadas por IMS? Vimos, em trabalho já citado⁶, que foi necessária a provocação prévia de isquemia miocárdica para induzir

taquicardia ventricular em pacientes recuperados de parade cardíaca. 2) Quantos dos pacientes coronarianos com arritmias fatais e, até então, assintomáticos, tiveram anteriormente episódios de IMS?

Embora não se disponham atualmente de dados que respondam à indagação, é possível antecipar que a maior utilização da MEC poderá documentar a associação de IMS, instabilidade elétrica e arritmias fatais.

Em relação à primeira questão, existem relatos esporádicos na literatura. Savage e col³⁷ relataram o caso de um homem com 52 anos, cardiopata, com teste ergométrico normal e submetido a MEC. A MEC mostrou supradesnivelamento de segmento ST, sugerindo lesão epicárdica, associado a extra-sístoles ventriculares. Pouco depois, apresentou episódio sincopal, enquanto fumava. A MEC registrou extra-sístoles ventriculares, maior supradesnivelamento do segmento ST, taquicardia, flutter e fibrilação ventricular. Bleifer e col³⁹ documentaram episódio de supradesnível do segmento ST no Holter, em homem assintomático de 60 anos que morreu de fibrilação ventricular. Clark e col³⁹, em série de seis casos de morte súbita, verificaram a ocorrência de depressão isquêmica do segmento ST, assintomática, em dois deles, logo antes da bradiarritmia final.

FISIOPATOLOGIA

A IMS pode ocorrer em pacientes que sempre foram assintomáticos, ignorando sua cardiopatia, em pacientes que, além de episódios de angina de peito, apresentam também episódios de IMS, ou em pacientes após infarto agudo do miocárdio.

Os possíveis mecanismos sugeridos para o caráter "silencioso" da isquemia são: 1) As vias nociceptivas do coração podem ter sido destruídas por infarto do miocárdio, por doença coronária difusa, ou por polineuropatia. Essa hipótese, evidentemente, não caberia para os casos em que também ocorrem episódios de angina de peito. 2) A intensidade e a duração da isquemia seriam menores do que um limiar crítico e, assim, insuficientes para provocar dor. Em nossas observações⁴⁰ e na literatural^{17,30} não são raros os registros pela MEC de episódios de IMS, com depressão acentuada (≥ 3 mm) e prolongada (acima de 20 minutos) e inteiramente assintomáticos. 3) Os pacientes com IMS apresentariam hipossensibilidade a dor.

Droste e Roskam⁴¹ fizeram vários testes de sensibilidade a dor (frio, garrote, choque elétrico) em dois grupos de coronariopatas, ambos com resposta isquêmica ao exercício. Trinta pacientes referiram também angina durante o teste ergométrico e 30 outros nada sentiram (IMS). Tanto no teste ao frio, como à dor isquêmica e ao choque térmico, havia limiar mais baixo para percepção da dor no grupo que tivera angina durante o teste ergométrico e o tempo de tolerância à dor era menor do que no grupo com IMS. Posteriormente, em 10 pacientes do grupo com IMS, o teste da dor isquêmica (garrote)

foi repetido após a administração de 2 mg de naloxona. A tolerância e o limiar de dor diminuíram, aproximando-se de valores do grupo com angina. Van Rijn e Rabkin⁴² também usaram 2 mg de naloxona em 6 pacientes com dor produzida pelo esforço, tendo o sintoma se manifestado mais precocemente após a droga. Já nos estudos de Cohn e col⁴³ e de Ellestad e Kuan⁴⁴, a naloxona, na mesma dose, não transformou os assintomáticos em sintomáticos com o esforço.

Recentemente, Sheps e col⁴⁵ determinaram os níveis de beta-endorfina no plasma, antes e após o esforço, em 25 pacientes com DAC, com teste ergométrico positivo e cintigrafia com radionuclídeos também positiva. Os níveis de beta-endorfina aumentaram após o exercício e relacionaram-se com a presença ou ausência de dor, sugerindo que as endorfinas possam alterar a percepção da dor causada pela isquemia miocárdica.

Pelo exposto, verifica-se que ainda há dúvidas sobre o mecanismo pelo qual certos indivíduos tenham sempre um defeito no sistema de alarme da dor (angina de peito), enquanto em outros o sintoma funcione parcialmente².

PROGNÓSTICO

É de grande importância conhecer o prognóstico da IMS, inclusive por suas implicações terapêuticas. Stern e Tzivoni²⁹ foram os primeiros a procurar determinar o valor prognóstico da IMS pela MEC. Em acompanhamento de um ano de 80 pacientes com angina de peito e submetidos a MEC, houve piora clínica em 37 pacientes que tiveram alterações isquêmicas. Nos demais 43, não ocorreu agravamento clínico. O valor prognóstico de teste ergométrico positivo em pessoas assintomáticas e normotensas foi determinado por Giagnoni e col⁴⁵, em 1983, em estudo prospectivo com seguimento por seis anos. Eventos coronários, sobretudo infarto do miocárdio, ocorreram mais precocemente nos indivíduos com ST isquêmico e sua incidência foi quatro vezes maior do que nos controles. Como em outros estudos¹⁷⁻¹⁹, esses autores concluíram que o valor prognóstico do teste de esforço aumenta nas seguintes condições: ausência de alterações de ST-T com hiperventilação, intensidade da depressão de ST ou prolongamento de sua persistência; a presença de aumento da onda R; testes positivos subsequentes e presença de fatores de risco.

No estudo já referido no Multiple Risk Factor Intervention Trial⁴⁶, realizou-se acompanhamento de sete anos em quatro grupos de indivíduos: os com ST anormal na ergometria e submetidos a cuidados especiais ou cuidados usuais e os com ST normal e cuidados especiais versus cuidados usuais⁴⁷. Nos dois grupos com ergometria normal, a mortalidade foi quase a mesma (13,3/1000 e 16,0/1000). No entanto, no grupo com resposta isquêmica ao exercício e sob cuidados especiais, a mortalidade foi 22,2/1000 e enquanto no grupo sob cuidados usuais, a mortalidade foi 51,8/1000. Assim,

dentre os que apresentavam teste ergométrico positivo mas se submeteram apenas a tratamento usual, a mortalidade foi 57% maior.

Em outro estudo recente²¹, 55 pacientes com obstrução coronária comprovada foram submetidos a teste ergométrico pelo protocolo de Bruce com tálcio-201. Nos pacientes com IMS (n = 27), seguidos durante 30 meses, ocorreram seis episódios de infarto e três mortes, enquanto no grupo com angina durante o teste houve apenas um episódio de infarto e nenhuma morte.

Entre os 2.982 pacientes do estudo CASS⁴⁸, todos com cinecoronariografia e teste ergométrico, acompanhados por sete anos, havia 424 pacientes com ST isquêmico e sem angina (IMS) (grupo I); 232 pacientes com angina durante o teste, mas sem ST isquêmico (grupo II); 456 pacientes com angina e ST isquêmico (grupo III) e 471 pacientes que não manifestaram dor nem anormalidade eletrocardiográfica, durante o teste (grupo IV). A sobrevida foi significativamente maior no grupo IV, do que nos demais, que tiveram sobrevida semelhante.

Em relação ao infarto do miocárdio silencioso, sua importância no prognóstico foi avaliada por Medalie e Goldbourt⁴⁹. Em acompanhamento de cinco anos de 9.764 indivíduos, registraram 427 casos de infarto, sendo 170 (39,8%) silenciosos. A incidência de infarto silencioso aumentou com a idade, sendo de 0,2% entre 40 e 49 anos e de 48,9% nas pessoas com mais de 60 anos. Numa análise multivariada desses episódios de infarto silencioso, as variáveis mais importantes ($p < 0,01$) foram o desvio do eixo elétrico para a esquerda, fumo, hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda. Com relação à mortalidade, foi 3,8 vezes maior nos infartos silenciosos do que nos pacientes que não tiveram infarto (17,3/1000 e 4,6/1000), sendo mais elevada nos infartos sintomáticos (36,3/1000). Essa diferença na mortalidade é bem compreensível pois, é lícito supor que seja menos grave o infarto que não apresente sintomas, insuficiência cardíaca ou choque.

Em relação a prognóstico dos pacientes com IMS e angina instável, já vimos, segundo Gottlieb³³, que aqueles que apresentaram durante a fase aguda pelo menos um episódio de IMS tiveram nos seis meses subsequentes proporção maior de infartos (6 versus 1), bem como de indicações para cirurgia de revascularização ou angioplastia (10 versus 3 pacientes). Quando os pacientes com IMS foram subdivididos segundo o total dos episódios de IMS por 24 horas de MEC, e diferenciados por uma duração total maior ou menor que 60 minutos, o prognóstico foi pior no grupo com IMS e duração superior a 60 minutos. De Wood e Rozanski⁵⁰ acompanharam 59 pacientes através de monitorização pelo sistema Holter, num período de 3 anos. Em 26 pacientes que apresentaram IMS, o conjunto de eventos (morte, infarto, agravamento do quadro clínico) foi 5 vezes maior do que nos pacientes que não apresentaram IMS.

A análise seriada de registros eletrocardiográficos

pelo sistema Holter já permitiu detectar que, em alguns casos, o aumento progressivo dos episódios de IMS precedeu ao infarto ou à morte súbita²⁸.

A cintigrafia com tálcio, embora mais onerosa é teste de maior valor prognóstico e marcador de isquemia miocárdica mais sensível e específico, avaliando a extensão e a severidade de hipoperfusão miocárdica desencadeada pelo esforço. Raramente, contudo, é usada como primeiro teste. Seu valor prognóstico já foi descrito na angina, porém não IMS⁵⁰. Brown e col⁵² mostraram que, em pacientes sem infarto anterior, a cintigrafia miocárdica tinha maior valor de previsão do que a cinecoronariografia.

Todos os estudos mencionados parecem deixar claro que, embora os episódios de isquemia sejam assintomáticos, acarretam um prognóstico desfavorável e, por vezes, pior do que os episódios isquêmicos acompanhados de angina do peito.

TRATAMENTO

Antes de planejar o tratamento, é necessário ter a certeza de que as alterações do segmento ST encontradas, na ergometria ou na MEC, embora assintomáticas, representem realmente, episódios de isquemia miocárdica.

O simples achado de alterações isquêmicas do segmento ST no teste ergométrico ou na MEC, em pessoas sem suspeita de DAC, obriga ao diagnóstico diferencial entre um teste verdadeiramente positivo ou falso-positivo. Assim, é imperativo avaliar o valor de previsão do teste, conforme o sexo, idade, história familiar e clínica e presença de fatores de risco. Quando persiste a dúvida, pode ser útil a ergometria associada à cintigrafia miocárdica ou a ventriculografia com radionuclídeo⁵³, para detectar a presença de defeito perfusional reversível; em alguns casos, pode ser necessária a cinecoronariografia.

Entretanto, quando a IMS ocorre em pessoas sabidamente portadoras de DAC, a etapa seguinte é determinar o tratamento. Habitualmente, visam-se dois objetivos no tratamento das cardiopatias: melhorar a qualidade de vida e/ou prolongar a vida. Considerando-se o primeiro objetivo, poder-se-ia dizer que, sendo o paciente assintomático, nada há a melhorar. Mas os estudos sobre o prognóstico da IMS não deixam dúvida de que a proporção significativa de pacientes com IMS irá evoluir para infarto agudo do miocárdio ou, pela repetição dos quadros de isquemia miocárdica, apresentar disfunção ventricular sintomática, além do maior risco de morte súbita.

Compartilhamos o ponto de vista de Pepine e Hill⁵⁴, quando dizem: “É provável que os episódios de isquemia silenciosa contribuam para o infarto do miocárdio. Episódios isquêmicos repetidos podem causar lesão miocárdica. A isquemia silenciosa deve ser tratada tão agressivamente quanto a isquemia sintomática”.

A associação de bloqueador beta-adrenérgico e nifedipina é a que propicia habitualmente os melhores benefícios terapêuticos na IMS⁵⁴. Deanfield²⁹ obteve os melhores resultados com a associação de 480 mg de propranolol e 60 mg de nifedipina diariamente.

A conscientização da existência de IMS, de sua frequência bem maior do que a da angina de peito e de seu valor prognóstico obrigam-nos a modificar nossa estratégia em relação ao tratamento da insuficiência coronária, pelas razões que se seguem.

É possível que o paciente, embora assintomático com tratamento clínico ou após cirurgia ou angioplastia, continue apresentando episódios isquêmicos. É necessário, portanto, periodicamente, reavaliá-lo através do teste ergométrico e/ou da MEC, para detectar a presença de IMS. Isto deve ser feito mantendo toda a medicação, para ter-se certeza de que o paciente está realmente protegido.

Caso o teste ergométrico e/ou a MEC detectem episódios isquêmicos, apesar do tratamento instituído, será necessário rever o esquema terapêutico. Como norma geral, as alterações isquêmicas registradas durante a ergometria são atribuídas ao aumento do consumo de oxigênio produzido pelo esforço. Talvez seja necessário, neste caso, usar drogas que atenuem a taquicardia ou a elevação da pressão arterial. Quando a IMS é identificada na MEC, durante a vida cotidiana do paciente, os episódios tanto podem ocorrer em momento de taquicardia com esforço ou tensão emocional, quanto em momentos de repouso, sem taquicardia. Neste último caso, é lícito suspeitar que a isquemia seja motivada por espasmo ou vasomotricidade coronária aumentada, sendo provável que a adição ou o aumento da dose de bloqueadores dos canais de cálcio possa ser benéfico^{40,56,57}, Fox e col⁵⁸, baseados na possibilidade de que a isquemia miocárdica na angina de peito decorra diretamente de maior agregação plaquetária ou, indiretamente, da liberação de tromboxane A2 causando espasmo, empregaram a ticloplaine, na dose de 500 mg/dia, em 10 pacientes. Estes autores documentaram, através do sistema Holter, nitida diminuição dos episódios de isquemia, sobretudo dos que ocorriam sem aumento da frequência cardíaca. ou durante a noite.

Quando não se consegue a supressão ou diminuição significativa dos episódios de IMS com as alterações no tratamento clínico, é necessário submeter o paciente a estudo (ou reestudo) cinecoronariográfico e, eventualmente, avaliar o benefício potencial da na-gioplastia coronária ou da cirurgia de revascularização miocárdica.

Agradecimentos

Ao Dr. Paulo Moura por suas valiosas sugestões no preparo do manuscrito. .

REFERÊNCIAS

- Schang SJ, Pepine C—Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. *Am J Cardiol*, 39: 369,1977.
- Cohn PF—Silent myocardial ischemia: present status. *Modern Concepts Cardiovasc Dis*, Jan- 1987.
- Wood P, Mc Gregor M, Magidson O, Whitaker W—The effort test in angina pectoris. *Br Heart J*, 12: 363, 1950.
- Kannel WB—Silent ischemia and infarction: insights from the Framingham study. *Cardiol Clin*, 4: 583,1986.
- Sharma B, Franeis G, Hodges M—Demonstration of exercise induced ischemia without angina in patients who recover from out-of hospital ventricular fibrillation (abstr.) *Am J Cardiol*, 47: 445, 1961.
- Morady F, Di Carlo LA, Krol RB et al—Role of myocardial ischemia during programmed stimulation in survivors of cardiac arrest with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 9: 1004, 1987.
- Rozanski A, Berm an D S—Silent myocardial ischemia—I pathophysiology, frequency of occurrence, and approaches toward detection. *Am Heart J*, 114: 615,1987.
- Freudenberg H, Lichtlen PR—The normal wall segment in coronary stenosis—a post mortem study. *Z Kardiol*, 70: 663, 1981. apud ref 9.
- Brown BG, Bolson EL, Dodge HT—Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circulation*, 70: 917, 1984.
- Brown BG, Lee AB, Bolson EL et al—Reflex constriction of significant coronary artery stenosis as a mechanism contributing to ischemic left ventricular dysfunction during isometric exercise. *Circulation*, 70: 18, 1984.
- Freeman LJ, Nixon PG, Sallabank P et al—Psychological stress and silent myocardial ischemia. *Am Heart J*, 114: 477, 1987.
- Rocco MB, Nabel EG, Selwyn AP—Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 59: 13C, 1987.
- Rocco MB, Barry J, Campebell S et al—Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 75: 395,1987.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZO et al—Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 313: 1315,1985.
- Azevedo AC, Moura PJ—Sensibilidade, especificidade e Valor de previsão de um teste. *Arq Bras Cardiol*, 34: 173,1980.
- Kawanishi DT, Rahimtoola SH—Silent myocardial ischemia. *Curr Prob Cardiol*, 12: 534, 1987.
- Low R, Amsterdam E, Lindsey C et al—Predictive accuracy of positive electrocardiogram. *Am J Cardiol*, 45: 470, 1970.
- Nahormek PA, Chahine RA, Raizner A et al—The magnitude of exercise-induced ST segment depression and the predictive value of exercise testing. *Clin Cardiol*, 2: 286,1979.
- Bruce RA, De Roven TA, Hossack KF et al—Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men: five years experience at the Seattle Heart Watch Study. *Am J Cardiol*, 46: 371,1980.
- Allen WH, Aronow WS, Goodman P et al—Five year follow-up of maximal tread mill stress test in asymptomatic men and woman. *Circulation*, 62: 522,1980.
- Assy ME, Walters OL, Hendrix OH et al—Incidence of acute myocardial infarction in patients with exercise induced silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 59: 497,1987.
- Bragg-Remshel DA, Anderson CM, Winkle RA—Frequency response characteristics of ambulatory ECO monitoring system and their implications for ST segment analysis. *Am Heart J*, 103: 20, 1982.
- Cocco G, Rochat N—Ambulatory ST segment monitoring. *Am Heart J*, 105: 342,1983.
- Lambert CR, Imperi GA, Pepine CJ—Low-frequency requirements for recording ischemic ST-segment abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 58: 225, 1986.
- Gallino A, Chierchia S, Smith G et al—Computer system for analysis of ST segment changes on 24 hour Holter monitor tapes: comparison with other available systems- *JACC*, 4: 245, 1984.
- Jam al SM, Mitra- Due an L, Kelly DT, Freed m an, SB—Validation of a real-time electrocardiographic monitor for detection of myocardial ischemia secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 60: 525,1987.
- Deanfield JE, Ribeiro P, Oakley K et al—Analysis of ST segment changes in normal subjects: implication for ambulatory monitoring in angina pectoris. *Am J Cardiol*, 54: 1321, 1984.
- Coy KM, Imperi GA, Lambert CR et al—Silent myocardial ischemia

- during daily activities in asymptomatic men with positive exercise test responses. *Am J Cardiol*, 59: 45, 1987.
29. Stern S, Tzivoni D—Early detection of silent ischemia heart disease by 24 hour electrocardiographic monitoring of action subjects. *Br Heart J*, 36: 481, 1974.
 30. Deanfield JE—Detection, quantification and clinical significance of silent myocardial ischemia in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 58: 368, 1986.
 31. Selwyn AP, Shea M, Deanfield JE et al—Character of transient ischemia in angina pectoris. *Am J Cardiol*, 58: 218, 1986.
 32. Nadamane K, Intarachot V, Single PN et al—Characteristics and clinical significance of silent myocardial ischemia in unstable angina. *Am J Cardiol*, 58: 268, 1986.
 33. Gottlieb SO, Weinfeldt ML, Onyang P et al—Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med*, 314:1212, 1986.
 34. Deedwania PC—Silent myocardial ischemia and its relationship to acute myocardial infarction. *Cardiol Clin*, 4: 643, 1986.
 35. Grimm RH, Intarachot V, Single PN et al—Characteristic and clinical significance of silent myocardial ischemia in unstable angina. *Am J Cardiol*, 58: 268, 1986.
 36. Warner CA, Roberts WC—Sudden coronary death: relation of amount and distribution of coronary narrowing at necropsy to previous symptoms of myocardial ischemia, left ventricular size and heart weight. *Am J Cardiol*, 54: 65, 1984.
 37. Savage DD, Castelli WP, Anderson SJ et al—Sudden unexpected death during ambulatory electrocardiographic monitoring: the Framingham study. *Am J Med*, 74: 148, 1983.
 38. Bleifer SB, Bleifer DJ, Hansmann DR et al—Diagnosis of occult arrhythmias by Holter electrocardiography. *Prog Cardiovasc Dis*, 10: 569, 1974.
 39. Clark MB, Dwyer EM, Greenberg H—Sudden death during ambulatory monitoring. *Am J Med*, 75: 801, 1983.
 40. Carvalho Azevedo A, Moura P, Bueno MSP et al—Isquemia miocárdica silenciosa- Importância do Holter para o diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Cardiol*, a ser publicado.
 41. Droste C, Roskamm H —Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *JACC*, 1: 940, 1983.
 42. Van Rijn T, RabRin SW—Effect of naloxone, a specific opioid antagonist in exercise induced angina pectoris (abstr), *Circulation*, 64 (supl IV): 149, 1981.
 43. Cohn PF—Silent myocardial ischemia in patients with a defective angina warning system. *Am J Cardiol*, 45: 697, 1980.
 44. Ellestad MA, Kuan P—Naloxone and asymptomatic ischemia: failure to induce angina during exercise testing. *Am J Cardiol*, 54: 982, 1984.
 45. Sheps DS, Adams KF, Hinderliter A et al—Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease.
 46. Giognoni E, Secchi MB, Wu SC et al—Prognostic value of exercise EKG testing in asymptomatic normotensive subjects. *N Engl J Med*, 309: 1085, 1983.
 47. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease. Mortality in multiple risk factor intervention trial. MRFIT group. *Am J Card*, 55: 16, 1985.
 48. Medalie JH, Goldbourt U—Unrecognized myocardial infarction: five year incidence, mortality and risk factors- *Ann Int Med*, 84: 526, 1976.
 49. Weiner DA, Ryan TJ, Me Cabe CH et al—Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 59: 725, 1987.
 50. De Wood MA, Rozanski A—Long term prognosis of patients with and without silent isehemia (abstr), *Circulation*, 94: II-59, 1 986.
 51. Reisman S, Ladenhein M, Staniloff H et al—Asymptomatic patients with exercise TL-201 hipoperfusion: identification of a high risk subset (abstr). *Circulation*, 72: III-45, 1985.
 52. Brown KIA, Boucher CA, Okada RS et al—Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain- *J Am Coll Cardiol*, 1: 994, 1983.
 53. Selwyn AP, Allen R, L'Aboute L et al—Relationship between myocardial uptake of rubidium-82 and perfusion; absolute reduction of cation uptake in ischemia. *Am J Cardiol*, 50: 112, 1982.
 54. Pepine CJ, Hill JA—Medical therapy for silent myocardial ischemia. *Circulation* 75: II 43, 1987
 55. Dargie HJ, Lyneh PG, Krikler DM et al—Nifedipine and propranolol: a beneficial drug interaction. *Am J Med*, 71: 676, 1981.
 56. Moura P, Loyola LH, Bueno MSP et al—Isquemia miocárdica silenciosa (IMS) em pacientes com doença coronariana comprovada: Estudo pelo Holter equipado para análise do segmento ST (abstr) *Arq Bras Cardiol*, 49: 86, 1987.
 57. Gang P, Alexandre RW—New insights into the cellular mechanisms of vasospasm. *Am J Cardiol*, 56: 11E, 1985.
 58. Fox KM, Jonathan A, Selwyn AP—Effects of platelet inhibition on myocardial ischemia. *Lancet*, 2 oct, 727, 1982.