

Porque Teoria Miogênica e não Teoria Trombogênica

Quintiliano H. de Mesquita, Claudio A. S. Baptista
São Paulo, SP

A nossa iniciação em cardiologia (1941) foi fundamentada segundo os preceitos da teoria trombogênica (TT) de Herrick ^{1,2}.

A introdução dos anticoagulantes — cumarínicos e heparina — em 1944, na prevenção e tratamento do infarto do miocárdio (IM) agudo representava o robustecimento da teoria de Herrick e constituía-se como a grande esperança da terapêutica. Eram, então, administrados com grande entusiasmo e a *priori* consagrados, registrando-se crescente bibliografia que só espelhava sucesso e glorificação da nova terapêutica. Adotamo-la movidos por entusiasmo e convicção e com muita esperança, observando, porém, dentro do necessário espírito crítico, através do seu emprego no tratamento da angina instável (AI), em crescendo, tendo como objetivo principal a imediata prevenção do IM, que freqüentemente culminava na sua instalação ou na morte súbita (MS). A AI, já naquela época, era considerada como a fase intermediária da angina estável (AE) e do IM, fácil na identificação clínica e resistente à terapêutica em voga, constituindo-se como a síndrome alarmante para o cardiologista e, especificamente, para o anginoso antigo que nos chegava aflito pela nova caracterização clínica da angina de repouso, duradoura e insensível aos nitrato sublingual e nitrito por inalação, exigindo analgésicos e até entorpecentes.

Em 1954, chegamos à convicção de que os anticoagulantes na AI não preveniam o IM e a MS, quando então abandonamos o seu emprego na coronário-miocardio-patia aguda e crônica. Publicamos trabalho ³ (1962) a esse respeito e apresentamos também as opiniões de Schluchmann ⁴ sobre o insucesso dos anticoagulantes na AI e a formal contra-indicação por parte de Master ⁵ nessa mesma condição clínica. Na década de 60, a cardiologia era enriquecida pelos importantes subsídios fornecidos pela angiografia coronária e ventriculografia, destacando-se a ação lenta e degradante da coronariopatia aterosclerótica e conseqüente miocardio-patia isquêmica nos segmentos miocárdicos dependentes ⁶⁻¹⁰. Chegava a cardiologia ao reconhecimento da identidade da miocardio-patia isquêmica ¹¹⁻¹⁵, como condição clínica, através do trabalho de Raftery e col ¹¹ e, especialmente,

dos de Burch e col ¹²⁻¹⁴, quando também ganhou mais importância o trabalho experimental e pioneiro de Tennant e Wiggers ¹⁶, sobre o efeito inotrópico negativo da isquemia miocárdica, mostrando a insuficiência miocárdica regional (IMR) ¹⁶⁻¹⁹, reconhecida *in vivo* pela ecocardiografia ^{17,18} durante crises anginosas. Nestas condições, o miocárdio isquêmico perde a sua contratilidade e o não-isquêmico mostra variante aumento de sua contratilidade, caracterizando-se, assim, o confronto intersegmentar com sérias implicações no estágio da instabilidade sintomática e miocárdica, capazes de desencadear episódios de AI e até o IM.

Em 1969, registrou-se o reconhecimento universal do fracasso absoluto dos anticoagulantes na prevenção e tratamento do IM, resultando então o abandono dessa medicação e um momento crítico na cardiologia que abalou profundamente a TT.

Em 1970, Hellstrom ^{20,21} demonstrou, experimentalmente, a trombose coronária (TC) como conseqüência do IM agudo, produzido por ligadura de artéria coronária sem lesão endotelial.

Em 1972, partindo de simples hipótese para possível interpretação do mecanismo fisiopatológico do IM, tendo como base a coronário-miocardio-patia crônica, admitimos a instalação de declarada IMR, primária, espontaneamente desenvolvida como conseqüência das más condições estruturais de segmentos miocárdicos, podendo chegar fácil e rapidamente ao IM primário, seguido por TC secundária, mas não obrigatória ²²⁻²⁴. Esboçávamos, assim, os preceitos da teoria miogênica (TM).

Tal hipótese pareceu-nos justificar o porquê do fracasso dos anticoagulantes na AI como prevenção do IM, principalmente porque na prevenção de processos trombóticos venosos os mesmos anticoagulantes eram bem sucedidos.

Roberts e col ^{25,26} publicaram revisão bibliográfica sobre estudos histopatológicos que desde 1956 apresentavam o IM como processo primário e a TC como secundária ²⁷⁻⁵⁴, não obrigatória; aspectos conflitantes com a TT e que nos ajudava na divulgação da TM. Referiram no mesmo trabalho a incidência de TC em apenas 10% dos casos de IM subendocárdico e em 60% dos casos de IM transmural. Merecem ser destacados os trabalhos de Spain e Bradess ^{30,31} sobre necrópsias realizadas durante 25 anos, mostrando obstrução coronária total de natureza aterosclerótica em cerca de 75% e TC recente em apenas 25% dos casos de IM agudo. Registraram ainda a crescente incidência de TC coincidente com a também crescente duração da sobrevida no pós-IM: 16% com TC

Correspondência: Quintiliano H. de Mesquita
Rua Itapeva, 486 - conj 21/22 - CEP 01332-902 - São Paulo, SP
Recebido para publicação em 3/1/94
Aceito em 7/2/94

na sobrevida inferior a 1h; 36% com TC na sobrevida entre 1h e 24h; e 53% com TC na sobrevida superior a 24h.

Nas primeiras publicações²²⁻²⁴ e em monografias sobre a TM^{58,59}, registramos numerosos trabalhos sobre estudos histopatológicos, indicando a TC como consequência do IM agudo e grande variação de TC em achados de necropsia²⁵⁻⁵⁴. Erhardt e col⁴³ registraram a TC incorporando o fibrinogênio marcado pelo I¹²⁵, administrado dentro das 10-15h após o início das manifestações clínicas do IM agudo, fato esse que sugere a TC como consequência da necrose miocárdica primária, parecendo ser reforçado pela observação de 1 caso que, recebendo o I¹²⁵ cerca de 47h depois de iniciado o IM, mostrou a exclusão do agente radioativo no trombo formado. Em outro trabalho⁴⁸, utilizando o I¹³¹, chegaram aos mesmos resultados. Achados importantes foram registrados sobre a incidência de trombos intracoronários⁵⁵⁻⁵⁷, constatados na fase aguda da AI (52-85%), dentro de poucas horas após os sintomas ativos e até 2 semanas, enquanto a sua incidência na fase crônica tem sido sempre baixa (0-12%), parecendo-nos assim que na AI, os episódios de IMR e de prolongada isquemia miocárdica propiciam a hiperagregação plaquetária e formação de trombos intracoronários, que desaparecem ou são reduzidos, dentro de 30-90 dias, após o último ataque de AI.

Em consequência do novo mecanismo fisiopatológico de IM agudo, como essencialmente miogênico, a introdução do cardiotônico era a exigência natural e serviria à comprovação da TM²²⁻²⁴. Desde que o estágio crítico desse novo mecanismo fisiopatológico do IM é a IMR, com seus efeitos hemodinâmicos, metabólicos e isquêmicos, precursora da necrose miocárdica primária, o cardiotônico deve ser administrado o mais precocemente possível, a fim de corrigir a IMR em curso, ainda sem processo necrótico definido. Elegemos a estrofantina endovenosa (K ou G) como o cardiotônico seguro e de nossa preferência, calcada em nossa experiência com todos os casos de IM agudo complicados por insuficiência cardíaca (IC) tratados até então³. Nessas condições, o cardiotônico é tido como protetor miocárdico⁶⁰⁻⁶³, porque salvaria as fibras miocárdicas falentes, isquêmicas, mas viáveis, da necrose certa que ocorre nos processos deixados à própria sorte. Enfatizando ainda mais, o emprego do cardiotônico em tais condições clínicas conflitantes com a TT, devemos destacar a raridade do IM em portadores de IC crônica, sob uso contínuo do cardiotônico.

Além do mais, integrados na conjuntura da evolução natural da coronário-miocardiopatia crônica, aterosclerótica, fomos tomando consciência clínica das circunstâncias e fatores desencadeantes, análogos na asma cardíaca e edema agudo do pulmão, de um lado, e na AI e IM agudo, do outro, como dependentes de idêntico mecanismo miogênico de deterioração funcional progressiva, até o desencadeamento da falência global do ventrículo esquerdo, quando comprometido em cerca de 30% da área nas duas primeiras condições, enquanto que, nas

últimas, a falência miocárdica é regional e agravada, funcionalmente, pelo confronto com os demais segmentos miocárdicos íntegros.

Conflitante ainda com a TT é o registro de casos de IM agudo frente a coronárias satélites angiograficamente normais, interpretadas como síndrome X ou em casos portadores de pontes de safena pérvias⁶⁴⁻⁹⁸, comodamente interpretados como consequência da fibrinólise espontânea. Tais casos foram referendados por Bulkley e col como IM paradoxal⁹¹. Ao contrário, quando casos com artérias coronárias completamente obstruídas não têm correspondente IM, também se apresentam conflitantes com a TT. Ambrose e col¹⁰² passaram a considerar o IM sem onda Q como fase evolutiva entre a AI e o IM com onda Q. Tal postulação muito nos animou porque a referida gradação parece ajustar-se mais à TM do que à TT. Registraram processos obstrutivos coronários totais em 26% dos casos sem onda Q e em 90% dos casos de IM com onda Q. Neste particular, angiografias coronárias realizadas precocemente no IM agudo mostraram índices de obstrução total em 75% dos casos com onda Q e 46% nos IM sem onda Q⁹⁹⁻¹⁰³. DeWood e col⁹⁹ no IM sem onda Q registraram oclusão coronária total em 32% dos casos e num estudo mais detalhado, observaram com destacada importância a incidência de obstrução total, significativa e progressivamente aumentada com relação ao intervalo de tempo para a execução do exame angiográfico: 26% dentro de 24h; 37% de 24 - 72h; e de 42% de 72h a 7 dias. No entanto, observaram oclusão subtotal (>90%) no IM sem onda Q, com particular significação a incidência diminuída gradualmente: 34% dentro de 24h; 26% dentro de 24 a 72h; e a 18% de 72h a 7 dias.

No tocante aos efeitos dos trombolíticos administrados na AI¹⁰⁴⁻¹⁰⁷, os resultados têm indicado melhora nos eventos arteriais coronários e ineficácia quanto aos eventos clínicos. Conseqüentemente, os autores não recomendam o seu emprego na AI. Como se vê, parece-nos que o fracasso dos anticoagulantes na AI³ e agora o insucesso dos trombolíticos também na AI, são significativamente conflitantes com a TT e reforçam a TM, principalmente diante dos resultados alcançados com o cardiotônico. Quanto ao emprego do cardiotônico em IM agudo e contraditando antigos conceitos sobre o cardiotônico como nocivo aos processos de IM agudo sem IC¹⁰⁸⁻¹¹⁰, registram-se mais recentes trabalhos experimentais¹¹¹⁻¹¹⁴ e clínicos bem elaborados e conclusivos¹¹⁵⁻¹²³, anulando tais preconceitos, confirmados sobejamente por nós^{24,58,59,149} e conferindo ao cardiotônico um efeito protetor miocárdico⁶⁰⁻⁶³.

As reações enzimáticas seriadas¹²⁴⁻¹³⁵ justificam tal efeito protetor miocárdico⁶⁰⁻⁶³ e nos ajudaram a interpretar o quadro clínico do IM agudo, como ainda infartante (QCE)^{22-24,124}, no momento de sua admissão e administração da nova terapêutica; também contribuíram para a divisão dos nossos casos em quadro clínico infartante-

sustado (QCE-S=em 67% dos casos com picos enzimáticos inferiores a 3 vezes o normal; 708 pacientes com 7 óbitos: 0,9%) e quadro clínico infartante-infartado (QCE-E=em 33% dos casos com picos enzimáticos superiores a 3 vezes o normal (N); com média de 5xN; 401 pacientes com 129 óbitos:32,1%). Observe-se que em 20% dos casos de QCE-S, os picos enzimáticos eram normais ou ligeiramente aumentados (<2xN), sendo então interpretados como casos de IM-evitado.

Devemos agora passar em revista os aspectos práticos registrados por nós desde 1972, segundo os postulados da TM, considerando os 3 estágios da coronário-miocardíopatia, naturalmente conflitantes com os postulados da TT:

I - Angina estável - evolução de 1972-1989¹³⁶⁻¹⁴⁶. O cardiotônico deve neutralizar o efeito inotrópico negativo da isquemia miocárdica; preservar a função ventricular, nivelando por cima, os segmentos isquêmicos e não-isquêmicos e anulando o deletério confronto intersegmentar; prevenir a AI, o IM e a IC, propiciando sobrevida longa; e, complementar os efeitos da circulação coronária colateral nos casos de severas obstruções arteriais. **Sem IM prévio** - 1159 pacientes; IM:2,1%; mortalidade: 8% (idade média no óbito de 72 anos); **com IM prévio** - 676 pacientes; IM:5,2%; mortalidade:29,8% (idade média no óbito de 70 anos).

II - Angina instável - tratados 199 pacientes^{22,23,147,148}. O cardiotônico tem sido insuperável na imediata correção da IMR e sustação das episódicas e espontâneas crises anginosas, condicionando o pronto restabelecimento da estabilidade sintomática e miocárdica. Evolução para o IM agudo 0,5%, não-fatal; mortalidade: 0%.

III - IM agudo com onda Q - 1109 pacientes com 136 (12,2%) óbitos tratados na UC do ex-Hospital Matarazzo^{63,111-123,149,150}. O cardiotônico tem sido admitido como protetor miocárdico, benéfico e responsável por grandes transformações na evolução do IM agudo: correção da IMR primária, redução da zona de isquemia miocárdica secundária e sustação do QCE, evitando ou atenuando a evolução para o IM e podendo impedir a TC secundária.

A casuística foi dividida segundo o intervalo início da crise/internação de <6h: total de 586 pacientes, com 53 (9,7%) óbitos; e de >6h: total de 523 pacientes, com 83 (15,8%) óbitos. Foram ainda estabelecidos 4 subgrupos: 1º >6h com >70 anos: 97 pacientes, 31 (31,95%) óbitos; 2º >6h com <70 anos: 426 pacientes, 52 (12,20%) óbitos; 3º <6h com >70 anos: 56 pacientes, 12 (21,42%) óbitos; 4º <6h com <70 anos: 530 pacientes, 41 (7,73%) óbitos. No tocante à mortalidade, registramos nítida prevalência dos casos com intervalo crise/internação de >6h, dos rotulados como QCE-E (enzimáticas >3 x N), dos com idade >70 anos e dos do sexo feminino.

Referências

- Herrick JB - Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 1912; 59: 2015-20.
- Herrick JB - Thrombosis of coronary arteries. JAMA 1919; 72: 387-93.
- Mesquita QH - Anticoagulante e enfarte miocárdico. Publicações Médicas 1962; 33: 3-12.
- Schluchmann M - The failure of anticoagulant therapy to prevent myocardial infarction in patients with premonitory symptoms of an impending coronary occlusion. Ann Int Med 1957; 46: 728-35.
- Master AM - Anticoagulant therapy in the premonitory phase of acute coronary occlusion ("Impending infarction"). Circulation 1961; 24: 990-6.
- Harrison TR - Some unanswered questions concerning enlargement and failure of the heart. Am Heart J 1965; 69: 100-7.
- Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr - Selective cine coronary arteriography, correlation with clinical findings in 1000 patients. Circulation 1966; 33: 901-10.
- Herman MV, Heinle RS, Klein MD, Gorlin R - Localized disorders in myocardial contraction asynergy and its role in congestive heart failure. N Engl J Med 1967; 277: 222-30.
- Herman MV, Gorlin R - Implications of left ventricular asynergy. Am J Cardiol 1969; 23: 538-46.
- Baxley WA, Reeves TJ - Abnormal regional performance in coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis. 1971; 13: 405-21.
- Raftery EB, Banks DC, Oran S - Occlusive disease of the coronary arteries presenting as primary congestive cardiomyopathy. Lancet 1969; 29: 1147-53.
- Burch GE, Giles TD, Colcolough HL - Ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 1970; 79: 291-2.
- Burch GE, Tsui CY, Harb JM - Ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 1972; 83: 340-50.
- Burch GE - Ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 1973; 86: 274.
- Rahimtoola SH - The hibernating myocardium. Am Heart J 1989; 117: 211-21.
- Tennant R, Wiggers CJ - Effect of coronary occlusion in myocardial contraction. Am J Physiol 1935; 112: 351-61.
- Feigenbaum H, Corya BC, Dillon JC, Weyman AE, Rasmussen S, Black NJ, Chang S - Role of echocardiography in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1976; 37: 775-83.
- Massie B, Kleid JJ, Schiller N - Echocardiography in ischemic heart disease: present status and future prospectives. Am Heart J 1978; 96: 543-50.
- Braunwald E, Kloner RA - The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66: 1146-9.
- Hellstrom HR - Myocardial infarct as a cause of coronary thrombosis. Circulation 1970; 42(suppl III): 165.
- Hellstrom HR - Coronary artery stasis after induced myocardial infarction in the dog. Cardiovasc Res 1971; 5: 357-71.
- Mesquita QH - Angina de esforço e síndrome de enfarte miocárdico iminente: aspectos sintomáticos dependentes de insuficiência miocárdica regional. Nota prévia. Anais do 28º Congresso Brasileiro de Cardiologia 1972; 35.
- Mesquita QH, Reis JP, Kerbrie SV et al - Emprego do cardiotônico no tratamento da angina pectoris e síndrome de enfarte miocárdico iminente. Rev Bras Clin Terap 1973; 2: 1-16.
- Mesquita QH, Reis JP, Kerbrie SV et al - Efeitos da estrofantina K, de uso endovenoso, no tratamento do quadro clínico infartante e do enfarte do miocárdio. Rev Bras Clin Terap 1973; 2: 647-64.
- Roberts WC - Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction. Circulation 1972; 45: 215-30.
- Roberts WC, Buja LM - The frequency and significance of coronary artery thrombi and others observations in fatal acute myocardial infarction. A study of 107 necropsy patients. Am J Med 1972; 52: 425-43.
- Morgan AD - The pathogenesis of coronary occlusion. Springfield, Charles C Thomas 1956.
- Saphir O, Ohringer L, Wong R - Changes in the intramural coronary branches in coronary arteriosclerosis. Arch Pathol(Chicago) 1956; 62: 159-70.
- Branwood AW, Montgomery GL - Observations on the morbid anatomy of coronary artery disease. Scott Med J 1956; 1: 367-75.
- Spain DM, Bradess VA - The relationship of coronary thrombosis to coronary atherosclerosis and ischemic heart disease (a necropsy study covering a period of 25 years). Am J Med Sci. 1960; 240: 701-10.
- Spain DM, Bradess VA - Frequency of coronary thrombosis related to duration of survival from onset of acute fatal episodes of myocardial ischemia. Circulation 1960; 22: 816-25.
- Donomoe I, Matsumoto Y, Kokubu T et al - Pathological studies of coronary atherosclerosis: especially of sclerosis of intramuscular coronary arteries. Jpn Heart J 1962; 3: 423-33.

33. Ehrlich JC, Shinohara Y - Low incidence of coronary thrombosis in myocardial infarction. A restudy by serial block technique. *Arch Path (Chicago)* 1964; 78: 432-45.
34. Meadows R - Coronary thrombosis and myocardial infarction. *Med J Aut* 1965; 2: 409-15.
35. Baroldi G - Acute coronary occlusion as a cause of myocardial infarct and sudden coronary heart death. *Am J Cardiol* 1965; 16: 859-80.
36. Kagan A, Livsic AM, Sternby N, Vihert AM - Coronary-artery thrombosis and the acute attack of coronary heart disease. *Lancet* 1968; 2: 1199-1202.
37. Hackel DB - Some problems concerning coronary artery occlusion and acute myocardial infarction. *Circulation* 1969; (SupplIV); 40: 31.
38. Edwards JF - What is myocardial infarction? *Circulation* 1969; 40(Suppl IV): 5.
39. Baroldi G - Lack of correlation between coronary thrombosis and myocardial infarction or sudden "coronary" heart death. *Ann NY Acad Sci* 1969; 156: 504-12.
40. Spain DM, Bradess VA - Sudden death from coronary heart disease. Survival time, frequency of thrombi, and cigarette smoking. *Chest* 1970; 78: 107-10.
41. Walston A, Hackel DB, Estes EH - Acute coronary occlusion and the "power failure" syndrome. *Am Heart J* 1970; 79: 613-9.
42. Baroldi G - Coronary heart disease: significance of morphologic lesions. *Am Heart J* 1973; 85: 1-4.
43. Erhardt LR, Lundmann T, Mellstedt H - Incorporation of I-125 labelled fibrinogen into coronary arterial thrombi in acute myocardial infarction. *Lancet* 1973; 1: 387-90.
44. Eliot RS, Baroldi G, Leone A - Necropsy studies in myocardial infarction with minimal or no coronary luminal reduction due to atherosclerosis. *Circulation* 1974; 49: 1127-31.
45. Roberts WC - Coronary thrombosis and fatal myocardial ischemia. *Circulation* 1974; 49: 1-3.
46. Baroldi G, Radice F, Schmid G, Leone A - Morphology of myocardial infarction in relation to coronary thrombosis. *Am Heart J* 1974; 87: 65-75.
47. Baroldi G - Different types of myocardial necrosis in coronary heart disease. A pathophysiologic of their functional significance. *Am Heart J* 1975; 89: 742-52.
48. Erhardt LR, Unge G, Bourassa G - Formation of coronary arterial thrombi in relation to onset of necrosis in acute myocardial infarction in man, a clinical and autoradiographic study. *Am Heart J* 1976; 91: 592-8.
49. Baroldi G - Coronary thrombosis: facts and beliefs. *Am Heart J* 1976; 91: 683-8.
50. Bulkley BH, Klacksmann PG, Hutchins GM - Angina pectoris, myocardial infarction and sudden cardiac death with normal arteries: a clinicopathologic study of 9 patients with progressive systemic sclerosis. *Am Heart J* 1978; 95: 563-71.
51. Branwood AW - The development of coronary thrombosis following myocardial infarction. *Lipids* 1978; 13: 378-88.
52. Roberts WC, Jones AA - Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death. Analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol* 1979; 44: 39-45.
53. Silver MD, Baroldi G, Mariani F - The relationship between acute occlusive coronary thrombi and myocardial infarction studied in 100 consecutive patients. *Circulation* 1980; 61: 219-27.
54. Brosius FC, Roberts WC - Significance of coronary arterial thrombus in transmural acute myocardial infarction. A study of 54 necropsy patients. *Circulation* 1981; 63: 810-6.
55. Zack PM, Ischinger T, Aker UT, Dincer B, Kennedy HL - The occurrence of angiographically detected intracoronary thrombosis in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1984; 108: 1408-11.
56. Higashino Y, Katoh O, Rabugi H, Tateyama K, Suzuki T, Minamino T - Angiographic morphology in unstable angina-serial changes from acute to chronic stage. *Circulation* 1987; 76(suppl IV): 1797.
57. 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.
58. Mesquita QH - Teoria miogênica do enfarte miocárdico. *Novos conceitos de fisiopatologia e terapêutica*. São Paulo, Gemini Cop Off Set 1979.
59. Mesquita QH - Como escapar da ponte de safena e do infarto do miocárdio só com remédio. São Paulo, Icone Editora 1991.
60. Pizzarello R, Reduto L, Geller K, Gullotta S, Morrison J - Protection of the ischemic myocardium in man by digitalis. *Circulation* 1975; 51-52(supplII): 895.
61. Morrison J, Pizzarello R, Reduto L, Gullotta S - Effect of digitalis on predicted myocardial infarct size. *Circulation* 1976; 53-54(suppl II): 102.
62. Morrison J, Coromilas J, Robbins M et al - Digitalis and myocardial infarction in man. *Circulation* 1980; 62: 8-16.
63. Mesquita QH, Baptista CAS, Kerbrie SV, Mari, SM, Monteiro J Maciel MC - Proteção do miocárdio no quadro clínico enfartante pela estrofantina endovenosa. *Arq Bras Cardiol* 1976; 29(sup I): 439.
64. Friedberg CK, Horn H - Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusions. *JAMA* 1939; 112: 1675-9.
65. Miller RD, Burchell HB, Edwards JE - Myocardial infarction with and without acute coronary occlusion. *Arch Intern Med* 1951; 88: 597-604.
66. Campeau L, Lesperance J, Bourassa MG, Ashekian PB - Myocardial infarction without obstructive disease at coronary arteriography. *Canad Med Ass J* 1968; 99: 837-43.
67. Eliot RS, Bratt G - The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young women with normal coronary arteriograms. Relation to abnormal hemoglobin-oxygen dissociation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 633-8.
68. Sidd JJ, Kemp HG, Gorlin R - Acute myocardial infarction in a nineteen-year-old student in the absence of coronary obstructive disease. *N Engl J Med* 1970; 282: 1306-7.
69. Glancy DL, Marcus ML, Epstein SC - Myocardial infarction in young women with normal coronary arteriograms. *Circulation* 1971; 44: 495-502.
70. Nizet PM, Robertson L - Normal coronary arteriogram following myocardial infarction in a 17 year-old boy. *Am J Cardiol* 1971; 28: 715-21.
71. Dear HD, Russell RO, Jones WB, Reeves TJ - Myocardial infarction in the absence of coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1971; 28: 718-21.
72. Likoff W - Myocardial infarction in subjects with normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1971; 28: 742-3.
73. Brusckve AVG, Bruyneel KJJ, Bloch A, van Harpen G - Acute myocardial infarction without obstructive coronary artery disease demonstrated by selective cinearteriography. *Br Heart J* 1971; 33: 585-94.
74. Kimbiris D, Segal BL, Munir M, Katz M, Likoff W - Myocardial infarction in patients with normal patent coronary arteries as visualized by cinearteriography. *Am J Cardiol* 1972; 29: 724-8.
75. Potts KH, Stein PD, Houk PC - Transmural myocardial infarction with arteriographically normal appearing coronary arteries. *Chest* 1972; 62: 549-52.
76. DePasquale NP, Bruno MS - Normal arteriography in a patient with clinical evidence of myocardial infarction. *Chest* 1973; 63: 618-9.
77. Schatz JJ, Mizukami H, Ballagher J, Greenslit FS - Myocardial infarction in a 14-year old boy with normal coronary arteriograms. Studies of oxygen release rate. *Chest* 1973; 63: 963-8.
78. Brest AN, Wiener L, Kasparian H, Duca P, Rafter JJ - Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 1974; 88: 219-24.
79. Greenberg H, Dwyer EM - Myocardial infarction and ventricular aneurysm in a patient with normal coronary arteries. *Chest* 1974; 66: 306-8.
80. Smith DC, Vieweg VR - Acute transmural myocardial infarction. Its occurrence in a young man without demonstrable coronary artery disease. *JAMA* 1974; 229: 811-3.
81. Khan AH, Haywood J - Myocardial infarction in nine patients with radiologically patent coronary arteries. *N Engl J Med* 1974; 291: 427-31.
82. Ciraulo DA - Recurrent myocardial infarction and angina in a woman with normal arteriograms. *Am J Cardiol* 1975; 35: 923-6.
83. Regan TJ, Wu CF, Weisse AB, Moschos CB, Ashmed SS, Lyons MM - Acute MI in toxic cardiomyopathy without coronary obstruction. *Circulation* 1975; 51: 453-60.
84. Eslami B, Russell RO, Bailey MT, Oberman A, Tieszen RL, Rackley CE - Acute myocardial infarction in the absence of coronary arterial obstruction. *Alabama J Med Sci* 1975; 12: 322-30.
85. Chesler E, Matisonn RE, Lakier JB, Pocock WA, Obel IWP, Barlow JB - Acute myocardial infarction with normal coronary arteries. A possible manifestation of the billowing mitral leaflet syndrome. *Circulation* 1976; 54: 203-9.
86. Arnett EN, Roberts WC - Acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries: An unproven combination. *Circulation* 1976; 53: 395-400.
87. Green LH, Cohen SI, Kurland G - Fatal myocardial infarction in marathon racing. *Ann Intern Med* 1976; 84: 704-12.
88. Rosenblatt A, Selzer A - The nature and clinical features of myocardial infarction with normal coronary arteriogram. *Circulation* 1977; 55: 578-80.
89. Oliva PB, Breckinridge JC - Acute myocardial infarction with normal and near normal coronary arteries. Documentation with coronary arteriography within 12 1/2 hours of the onset of symptoms in two cases (three episodes). *Am J Cardiol* 1977; 40: 1000-7.
90. Michaelson SP, Karsh DL, Wolfson S, Lebson RE, Cohen LS - Recurrent myocardial infarction with normal coronary arteriography. *N Engl J Med* 1977; 297: 916-8.
91. Bulkley BH, Hutchins GM - Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation* 1977; 56: 906-15.
92. Erlebacher JA - Transmural myocardial infarction with "normal" coronary arteries. *Am Heart J* 1979; 98: 421-30.
93. Mason JW, Strefling A - Small vessel disease of the heart resulting in myocardial necrosis and death despite angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 44: 171-6.

94. McKenna WJ, Chew CYC, Oakley CM - Myocardial infarction with normal coronary angiogram. *Br Heart J* 1980; 43: 493-8.
95. Betriu A, Pare JC, Sanz GA et al - Myocardial infarction with normal coronary arteries: A prospective clinical-angiographic study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 28-32.
96. Legrand V, Dellege M, Henrard L, Boland J, Kulbertus H - Patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram. *Chest* 1982; 82: 678-85.
97. Wei JY, Bulkley BH - Myocardial infarction before age 36 years in women: Predominance of apparent nonatherosclerotic events. *Am Heart J* 1982; 104: 561-6.
98. Lindsay JR, Pichard AD - Acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1984; 54: 902-3.
99. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS et al - Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 417-23.
100. Gibson RS, Beller GA, Gheorghide M et al - The prevalence and clinical significance of residual myocardial ischemic 2 weeks after uncomplicated non-Q-wave infarction: a prospective natural history study. *Circulation* 1986; 73: 1186-98.
101. Ogawa H, Hiramori K, Haze K et al - Comparison of clinical features of non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 111: 513-8.
102. Ambrose JA, Craig E, Monsen H, Borrico S, Gorlin R, Fuster V - Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 244-7.
103. André-Fouet X, Pillot M, Leizorowicz A, Finet G, Gayet C, Milon H - "Non-Q-wave", or "nontransmural" myocardial infarction: a specific entity. *Am Heart J* 1989; 117: 892-902.
104. Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Kaiser H, Kosterling H, Leitz K - Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1981; 63: 307-16.
105. Leinbach RC - Thrombolysis in unstable angina. Editorial comment. *Circulation* 1992; 85: 376-7.
106. Freeman MR, Langer A, Wilson RF, Morgan CD, Armstrong PW - Thrombolysis in unstable angina. Randomized double-blind trial of t-PA and placebo. *Circulation* 1992; 85: 150-57.
107. Bar FW, Verheugt FW, Col J et al - Thrombolysis in patients with unstable angina improves the angiographic but not the clinical outcome. Results of UNASEM, a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial with anistreplase. *Circulation* 1992; 86: 131-7.
108. Travell J, Gold H, Modell W - Effect of experimental cardiac infarction on response to digitalis. *Arch Int Med* 1938; 61: 184-92.
109. Kumar R, Hood WB Jr, Joison J, Gilmour DP, Normal JC, Abelman WH - Experimental myocardial infarction. VI-Efficacy and toxicity of digitalis in acute healing phase in intact conscious dogs. *J Clin Invest* 1970; 49: 358-64.
110. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE et al - Factors influencing size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971; 43: 67-82.
111. Puri RS - Modification of experimental myocardial infarct size by cardiac drugs. *Am J Cardiol* 1974; 33: 521-8.
112. Kerber RE, Abboud FM, Marcus ML, Eckerberg DL - Effect of inotropic agents on the localized dyskinesia of acutely ischemic myocardium. An experimental ultrasound study. *Circulation* 1974; 49: 1038-46.
113. Banka VS, Bodenheimer MM, Helfant RH, Chadda KD - Digitalis in experimental acute myocardial infarction. Differential effects on contractile performance of ischemic, border and nonischemic ventricular zones in the dog. *Am J Cardiol* 1975; 35: 801-8.
114. Vatner SF, Baig H - Comparison of the effects of ouabain and isoproterenol on ischemic myocardium of conscious dogs. *Circulation* 1978; 58: 654-62.
115. Hamman L - The symptoms of coronary occlusion. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1926; 38: 273-319.
116. Schemm FR - Digitalis in cardiac disease without congestive heart disease or auricular fibrillation. *Postgrad Med* 1950; 7: 385-90.
117. Askey JM - Digitalis in acute myocardial infarction. *JAMA* 1951; 146: 1008-10.
118. Boyer NH - Digitalis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1955; 252: 536-7.
119. Malmcrona R, Schroder R, Werko L - Haemodynamic effects of digitalis in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1966; 180: 55-63.
120. Constant J - Digitalis in myocardial infarction. *NY State J Med* 1970; 70: 650-8.
121. Reicansky I, Conradson TB, Holmberg S, Ryden L, Waldenstrom A, Wennerblom B - The effect of intravenous digoxin on the occurrence of ventricular tachyarrhythmias in acute myocardial infarction in man. *Am Heart J* 1976; 91: 705-15.
122. Loeb HS, Sinno MZ, Rahimtoola SH, Gunnar RM - Effects of Ouabain on early ventricular relaxation in patients with myocardial infarction. *Chest* 1976; 70: 258-62.
123. O'Rourke RA, Henning H, Theroux P, Crawford MH, Ross J Jr - Favorable effects of orally administered digoxin on left size and ventricular wall motion in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976; 37: 708-14.
124. Mesquita QH, Baptista CA, Kerbrie SV, Mari SM, Monteiro J, Maciel MC - Valor prognóstico dos subsídios enzimáticos e eletrocardiográficos no enfarte agudo do miocárdio tratado por estrofantina. *Arq Bras Cardiol* 1977; 30(supl 2): 393.
125. Chapman BL - Correlation of mortality rate and serum enzymes in myocardial infarction. Test of efficiency of coronary care. *Br Heart J* 1971; 33: 643-6.
126. Kibe O, Nilsson NJ - Observations on the diagnostic and prognostic value of some enzyme tests in myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1967; 182: 597-610.
127. Sobel BE, Shell WE - Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. *Circulation* 1972; 45: 471-82.
128. Jarmakani JMM, Limbird LE, Graham TC, Hackel DB, Wagner GS, Roe CR - The effect of reestablishment coronary blood flow on the release of creatine phosphokinase-MB isoenzyme in experimental myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1973; 31: 139-49.
129. Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD - Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* 1972; 46: 640-8.
130. Coodley EL - Prognostic value of enzyme in myocardial infarction. *JAMA* 1973; 225: 597-609.
131. Norris RM, Whitlock RML, Barrat-Boyes C, Small CW - Clinical measurement of myocardial infarct size. Modification of a method for the estimation of total creatine phosphokinase release after myocardial infarction. *Circulation* 1975; 51: 614-20.
132. Roberts R, Henry PD, Sobel BE - An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975; 52: 743-53.
133. Roe CR, Starmer CF - A sensitivity analysis of enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975; 52: 1-6.
134. Bleifeld W, Hanrath P, Buss H, Effert S - Infarct size estimated from serial serum creatine phosphokinase in relation to left ventricular hemodynamics. *Circulation* 1977; 55: 303-11.
135. Madias JE, Chahine RA, Gorlin R, Blacklow DJ - A comparison of transmural and non transmural acute myocardial infarction. *Circulation* 1974; 49: 498-506.
136. Amsterdan EA, DeMaria AN, Miller RR, Awan N, Mason DT - Enhancement of left ventricular function in chronic ischemic heart disease by digitalis differential contractile effects on normal and dyssinergic myocardium. *Circulation* 1976; 53-54(suppl II): 832.
137. Ferlinz J, DelVicario M, Aronov WS - Effects of rapid digitalization on total and regional myocardial performance in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1978; 96: 337-45.
138. Vogel R, Frischknecht J, Steele P - Short and long-term effects of digitalis on resting and posthandgrip hemodynamics in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1977; 40: 171-9.
139. Vogel R, Kirch D, LeFree M, Frischknecht J, Steele P - Effects of digitalis on resting and isometric exercise myocardial perfusion in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1977; 56: 355-63.
140. Kotter V, Schuren KP, Schroder R - Effect of digoxin on coronary blood flow and myocardial oxygen consumption in patients with chronic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1978; 42: 563-9.
141. DeMots H, Rahimtoola SH, Kremkau W, Mahler D - Effects of Ouabain on myocardial oxygen supply and demand in patients with chronic coronary artery disease. A hemodynamic, volumetric, and metabolic study in patients without heart failure. *J Clin Invest* 1976; 58: 312-9.
142. Kleiman JH, Ingels NB, Daughters II G, Stinson EB, Aldeman EL, Goldman RH - Left ventricular dynamics during long-term digoxin treatment in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1978; 41: 937-45.
143. von Ardenne M, Lippmann HG - Hauptursache und Verringerung der Wirkungssch wankung bei oraler gabe von g-Strophanthin. *Cardiol Bull Acta Cardiol* 1971; 4: 165-77.
144. Mesquita QH, Kerbrie SV, Mari SM, Baptista CA, Monteiro J, Ribeiro DDL