

Papel da Eletrocardiografia Dinâmica Ambulatorial na Avaliação da Isquemia Miocárdica

Márcio Jansen de O. Figueiredo, Cláudio Pinho, Luiz Antônio K. Bittencourt

Campinas, SP

A monitorização eletrocardiográfica dinâmica ambulatorial é uma técnica muito difundida e o seu uso tem se estendido além da análise das arritmias cardíacas. Atualmente, grande importância tem sido dada à análise do segmento ST para a avaliação da isquemia miocárdica em situações cotidianas. Com este avanço tornou-se necessário estabelecer a sensibilidade e especificidade do método para a detecção de cardiopatia isquêmica; em outras palavras, seriam todas as alterações observadas no segmento ST indicadoras de isquemia do miocárdio?

Esta questão torna-se mais importante porque a expectativa é, muitas vezes, a de que o médico que analisa os dados deva indicar, para o médico requisitante, se a alteração do segmento ST detectada é isquêmica. Além disso, deve-se levar em conta que o médico solicitante pode, muitas vezes, desconhecendo as limitações do método, fazer julgamentos inadequados das alterações observadas e, portanto, propor tratamento para o paciente em bases duvidosas.

O propósito desta atualização é o de rever algumas das limitações do método, fornecendo elementos para a análise da presença de isquemia na monitorização eletrocardiográfica dinâmica ambulatorial.

Histórico

Em 1961, Norman Holter apresentou um novo método para o estudo da atividade elétrica do coração¹. Este permitia a gravação do eletrocardiograma (ECG) continuamente, por longos períodos de tempo, em aparelho portátil que poderia ser utilizado em outras situações que não as “altamente artificiais” dos consultórios e que se resumem na verificação da atividade elétrica durante o repouso ou teste ergométrico. Nessa descrição, Holter demonstrou a utilidade do método, também na análise do segmento ST durante um episódio de angina, mostrando o seu infradesnívelamento em um paciente durante intenso esforço físico.

A partir dessa descrição, a eletrocardiografia dinâmica (ED) tornou-se objeto de grandes avanços na área

tecnológica, com miniaturização dos aparelhos, refinamento nos registros dos sinais e acurácia na análise computadorizada dos dados obtidos. Porém, a tecnologia era empregada principalmente para propiciar a análise de arritmias, transitórias ou prolongadas, nas várias cardiopatias. A sua importância para o estudo da cardiopatia isquêmica (CI), nas suas variadas manifestações clínicas, foi considerada viável em 1974, a partir do estudo de Stern e Tzivoni² que relataram a presença de alterações do segmento ST em pacientes anginosos, mesmo na ausência de sintomas e durante atividade diária, ampliando as observações iniciais de Holter. A partir desse trabalho, o conceito de isquemia silenciosa (IS) foi estabelecido e vem sendo cada vez mais elaborado quanto às implicações no tratamento e no prognóstico da CI.

Análise crítica da alteração do segmento ST - Toda alteração é isquêmica?

A avaliação da isquemia miocárdica através da análise do segmento ST pressupõe que um determinado grupo de alterações desse segmento é devido à isquemia. Porém, os resultados falso-positivos e falso-negativos, baseados na análise deste segmento, faz com que se critique essa abordagem.

É necessário, portanto, observar os fatores que podem influenciar na análise do segmento ST e que não são relacionados à isquemia miocárdica secundária à coronariopatia obstrutiva. Esses fatores promovem alterações semelhantes à isquemia, ou modificam de tal forma o segmento ST que impedem a leitura de outras alterações que venham a se agregar, estas últimas conseqüentes à isquemia.

Fatores que interferem na análise do segmento ST

O critério mais aceito para a definição de isquemia do miocárdio pela ED é a depressão transitória do segmento ST maior que 1mm da linha de base, persistindo por 0,08s após o ponto J (com depressão do ponto J de 1mm), com duração de pelo menos 1min e com episódios separados entre si por 1min^{3,4}. O supradesnívelamento do segmento ST em uma área não relacionada ao infarto do miocárdio (IM) também pode ser considerado uma alteração isquêmica deste segmento.

Variações posturais e a respiração podem alterar a morfologia do complexo QRS e do segmento ST na

Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Correspondência: Márcio Jansen de O. Figueiredo

Rua Prof Chrispim Ferreira de Souza, 117/41 - CEP 13095-340 - Campinas, SP

Recebido para publicação em 27/12/93

Aceito em 30/5/94

derivação de monitorização. Para adequada interpretação do segmento ST é necessário que se obtenham registros com o paciente em situações diversas (em decúbito dorsal, sentado, em posição ortostática) e em hiperpnéia. Durante a análise da gravação, deve-se levar em consideração as alterações do segmento ST observadas nessa parte do exame, sendo que alterações acentuadas podem até invalidar a análise de isquemia.

Conforme o sexo, há variação no comportamento do segmento ST durante o teste ergométrico. Os níveis de depressão do segmento ST, para que um teste de esforço seja considerado positivo nas mulheres (infradesnívelamento de 2mm), são maiores que entre os homens (infradesnívelamento de 1,5mm) ⁵. Na ED, esta diferença não está estabelecida e os padrões morfológicos de isquemia são considerados os mesmos para ambos os sexos. Sendo assim, é necessário cautela na sua análise em mulheres pela ED.

As alterações na duração do complexo QRS e na polaridade da onda T, presentes na vigência de bloqueios de ramo, geralmente, impedem uma análise adequada do segmento ST no ECG, convencional ou dinâmico. A estimulação cardíaca artificial com eletrodo ventricular faz com que a ativação elétrica ocorra de forma diferente da fisiológica, com comportamento semelhante ao do bloqueio de ramo. Assim, a análise do segmento ST, geralmente, não é possível nesses casos. A existência de sobrecarga do ventrículo esquerdo, no ECG basal, prejudica a análise do segmento ST para o diagnóstico de isquemia, devido ao seu infradesnívelamento secundário à sobrecarga.

Na presença de pré-excitação ventricular, quando o estímulo é conduzido preferencialmente pelo feixe anômalo para a musculatura, ocorrem alterações na orientação do vetor de repolarização, devidas à ativação não-fisiológica do miocárdio ventricular. Isso leva a uma manifestação eletrocardiográfica de oposição entre a onda T e o complexo QRS, o que impede a análise adequada de alterações do ST. Por aumentar o período de despolarização do miocárdio, o digital pode alterar a forma do segmento ST ⁶.

Os episódios isquêmicos em um mesmo paciente, avaliados pela ED podem sofrer variações em exames feitos em dias diferentes. Tzivoni e col ⁷ avaliaram exames de ED de pacientes com angina em 3 dias consecutivos e mostraram variação de 36% no número de episódios isquêmicos, 51% na duração e 31% no nível máximo de depressão do segmento ST. A recomendação dos autores foi de que a ED seja realizada por 24h em exames clínicos e por 48h em estudos de pesquisa clínica.

A análise do segmento ST em pacientes com IM prévio deve ser feita com cautela, devido às suas possíveis distorções pela área de inatividade elétrica.

Em qual paciente a análise do segmento ST determina isquemia secundária a coronariopatia obstrutiva?

De acordo com o teorema de probabilidade condicional de Bayes, na análise de dados obtidos, com fins de diagnóstico, deve-se sempre levar em consideração a probabilidade pré-teste da doença: em uma pessoa com baixa probabilidade de doença, um resultado positivo tem valor diagnóstico pequeno; de maneira inversa, uma pessoa com alta probabilidade de doença, um teste positivo indica, mais certamente, a presença de doença.

Essa abordagem permite que seja racionalizada a análise da ED para o diagnóstico de coronariopatia pela detecção de isquemia miocárdica. Para o diagnóstico de coronariopatia, conforme os fatores descritos que podem influir na morfologia do segmento ST, pode-se dizer que o exame será particularmente útil no paciente com alta possibilidade de coronariopatia aterosclerótica, no qual se demonstrem alterações compatíveis com isquemia. Nesse caso, a alteração isquêmica do segmento ST pode fazer o diagnóstico de coronariopatia aterosclerótica.

O método é útil naqueles casos onde o que se pretende é a avaliação funcional de pacientes sabidamente coronariopatas: nesse grupo de doentes, com IM prévio, angina (com comprovação cinecoronariográfica de aterosclerose coronariana) ou nos submetidos à revascularização (cirúrgica ou por angioplastia), um resultado positivo deve ser interpretado como presença de isquemia.

Utilização da análise do segmento ST como fator prognóstico da cardiopatia isquêmica

A IS avaliada pela ED tem importante valor prognóstico nos portadores de angina estável crônica (AEC), pois a sua presença indica uma evolução adversa. Desta forma, a detecção de IS pela ED justifica intervenções terapêuticas mais agressivas e cuidados redobrados na condução do caso.

Deedwania e Carbajal ¹⁰, recentemente, realizaram estudo prospectivo com a ED em 107 pacientes com AEC e concluíram que a IS ocorreu com grande frequência, identificando pacientes com risco aumentado de morte cardíaca, em um seguimento médio de 23±8 meses. Ocorreram, no total, 16 óbitos, sendo 11 mortes (5 súbitas) no grupo com IS contra 5 mortes (nenhuma súbita) no grupo sem IS.

Tzivoni e col ¹¹ estudaram a importância da IS durante ED em pacientes com IM prévio considerados de baixo risco: dos que apresentaram teste ergométrico positivo na evolução, o grupo em que a ED demonstrou alterações isquêmicas apresentou significativamente mais risco (51% vs 20%) de eventos cardíacos (morte cardíaca, reinfarto, revascularização) que no grupo sem alterações isquêmicas na ED, mesmo com teste ergométrico positivo para isquemia.

No caso da angina instável (AI), o papel da IS como marcador de mau prognóstico está bem estabelecido. Nademanee e col¹² estudaram 52 pacientes com AI através da ED com seguimento de 3 a 6 meses. Observaram que dentre os pacientes que apresentaram alterações isquêmicas do segmento ST em períodos acima de 60min nas 24h, houve resultado clínico favorável em apenas 6% dos pacientes. De maneira oposta, nos pacientes com períodos abaixo de 60min nas 24h, a resposta clínica favorável ocorreu em 70%. Concluíram que a IS persistente após o tratamento adequado dos sintomas dolorosos é associada a prognóstico adverso, a curto prazo, na AI. Com base na tendência atual de estratificação dos riscos para cada paciente, ao se decidir a conduta, a ED está indicada no grupo de pacientes com AI, principalmente por apresentar contra-indicação relativa ao teste de esforço.

Na fase aguda do IM, a obtenção dos dados sobre IS pode estar prejudicada devido às alterações do segmento ST conseqüentes à evolução do IM. Em uma fase posterior, esses dados podem ser mais confiáveis. Há escassos dados na literatura sobre a importância da IS analisada pela ED nesses pacientes. Gottlieb e col¹³ estudaram a presença de IS na fase hospitalar após IM em 103 pacientes de alto risco (fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 40% ou presença de arritmias complexas) e demonstraram isquemia (silenciosa ou manifesta) em 30 pacientes. Desses últimos, 9 (30%) morreram vs 8 (11%) dos 73 pacientes sem isquemia, após o seguimento de 1 ano. Com a análise multivariada, foi constatado que a presença de isquemia pela ED, nesse grupo, foi uma variável com importante valor preditivo para óbitos em 1 ano de seguimento.

No nosso meio, Solimene¹⁴ estudou, na fase precoce após IM, a presença de IS, verificada tanto através da ED como do teste de esforço. Concluiu que a IS detectada por ambos os métodos teve valor prognóstico (36,3% do grupo com IS apresentaram eventos adversos, versus 3,4% do grupo sem IS). Não distinguiu, porém, qual a importância de cada método em separado (foram utilizados em conjunto).

Utilização da eletrocardiografia dinâmica no controle do tratamento da cardiopatia isquêmica

Classicamente, o tratamento da CI visava abolir a angina. Porém, com a demonstração da importância da IS no prognóstico dos pacientes^{10,15}, mesmo com tratamento clínico sintomático considerado eficaz¹⁶, a terapêutica atual da CI deve objetivar o controle de todos os episódios de isquemia, independentemente dos sintomas. Os benefícios dessa abordagem não estão estabelecidos de maneira definitiva e há discussão na literatura¹⁷⁻¹⁹.

A ED é um instrumento útil na avaliação da efi-

cácia do tratamento clínico. Imperi e col²⁰ e Willich e col²¹ estudaram o efeito terapêutico do metoprolol nos portadores de IS. Observaram que havia variações circadianas na quantidade de episódios de IS, e que o mesmo reduziu o tempo total de IS, durante 24h, atenuando a distribuição circadiana.

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com *cross-over* foi realizado para estudar os efeitos do propranolol, diltiazem e nifedipina na IS avaliada pela ED²². Foram estudados 50 pacientes, com ED por 48h, em cada fase do tratamento. Os resultados mostraram que apenas o propranolol reduziu a IS, o diltiazem apresentou uma tendência à redução da duração total no tempo de isquemia, enquanto que a nifedipina não apresentou redução significativa. Nenhuma das 3 drogas mostrou efeito protetor contra a isquemia induzida pelo exercício. Os autores concluíram que o propranolol é mais eficiente no controle da IS do que nas manifestações isquêmicas sintomáticas, induzidas pelo esforço ou não.

A ED pode ser utilizada para avaliação clínica de pacientes submetidos a angioplastia coronária, tratamento que demonstrou ser capaz de reduzir o número de episódios isquêmicos na ED²³⁻²⁵.

Josephson e col²⁴ estudaram 36 pacientes submetidos à angioplastia coronária e a ED detectou alterações isquêmicas do segmento ST em 10 pacientes antes do procedimento, sendo que após não foram observados episódios isquêmicos. Johansson e col²⁵ estudaram as alterações do segmento ST pela ED em 37 pacientes com angina estável submetidos a angioplastia e considerada bem sucedida. Houve redução de 36 episódios isquêmicos antes do procedimento para 17 após, diferença estatisticamente significativa. Constataram, porém, que na angiografia, de 9 dos 11 pacientes que apresentaram alterações isquêmicas do segmento ST na ED após angioplastia, apenas em 5 havia reestenose significativa.

Com base nos dados disponíveis, há controvérsia entre a detecção de alterações funcionais (como a IS na ED) nos pacientes submetidos à angioplastia coronária e a correlação com alterações anatômicas (reestenose). Portanto, a interpretação da isquemia detectada pela ED nesses pacientes deve ser realizada em conjunto com outros dados (história clínica, exames subsidiários) na detecção de reestenose após angioplastia bem sucedida.

Os episódios isquêmicos transitórios avaliados pela ED são reduzidos em 40 a 60% após cirurgia de revascularização²⁶⁻²⁹. No entanto, Kennedy e col²⁹, analisando prospectivamente a detecção de IS pela ED, precocemente (1 a 3 meses) em 94 pacientes, e tardiamente (12 meses), em 184, após cirurgia de revascularização do miocárdio, não conseguiram demonstrar em análise univariada que a presença de IS (que ocorreu em 20% dos pacientes precocemente e em 27% tardiamente) estivesse correlacionada com a oclusão das pontes, estenose distal ou progressão de lesões em coronárias nativas. Concluem que a IS detectada durante o 1º ano após ci-

rurgia de revascularização em pacientes com boa função ventricular não está associada a prognóstico adverso.

Assim, da mesma forma que na angioplastia, entendemos que, com base nos dados disponíveis na literatura, a presença de IS detectada pela ED em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização deve ser analisada juntamente com outros dados para uma melhor definição do tratamento.

Arritmias cardíacas e morte súbita

Alguns pacientes coronariopatas fazem parte de um subgrupo de risco maior de morte súbita, que mais comumente ocorre devido a arritmias cardíacas. A ED tem dupla utilidade na avaliação desses pacientes, pois avalia a presença de isquemia e de arritmias cardíacas, assim como a interação de ambas.

Stern e col³⁰ estudaram com a ED, 75 pacientes com cardiopatia isquêmica confirmada, porém sem documentação de arritmias ventriculares no consultório. Demonstraram que no grupo que apresentava uma pequena quantidade basal de extra-sístoles ventriculares, ocorria aumento da sua quantidade durante os episódios de IS. Não houve, nesse material, arritmias malignas. Os autores chamaram a atenção para o fato de que os pacientes não tinham o diagnóstico de arritmia antes do exame.

Gomes e col³¹ estudaram, através da ED, estudo eletrofisiológico e ECG de alta resolução, a importância da IS na gênese da morte cardíaca súbita em 67 pacientes. Nos pacientes que apresentaram arritmias malignas fora do hospital, durante registro de ED, apenas 14% apresentaram IS precedendo a arritmia. Encontraram também IS em 45% dos 33 pacientes com arritmias malignas documentadas durante internação hospitalar, contra a presença de 93% de potenciais tardios no ECG de alta resolução. Concluíram que nesses pacientes a presença de um substrato anatômico determinado pelo ECG de alta resolução pode estar mais relacionada com taquiarritmias malignas do que a presença de IS. Porém, ressaltam que a detecção de IS pela ED nos pacientes com essas arritmias pode auxiliar na escolha e na otimização do tratamento anti-isquêmico.

Em portadores de angina variante de Prinzmetal, Bayes de Luna e col³² demonstraram arritmia em 19 de 20 pacientes estudados, sendo que a prevalência e importância das arritmias ventriculares nesses pacientes estiveram estatisticamente relacionadas com a duração dos episódios isquêmicos e o grau de elevação do segmento ST.

Avaliação pré-operatória de cirurgia vascular

Recentemente, a utilização da ED vem sendo proposta para a avaliação pré-operatória de pacientes que

irão se submeter a cirurgia vascular periférica. A detecção pré-operatória de isquemia miocárdica é particularmente importante, dada a alta prevalência de coronariopatia entre os portadores de insuficiência arterial periférica³³ e a alta mortalidade pós-operatória, nesse tipo de cirurgia, atribuída a causas cardíacas^{33,34}. Muitos desses pacientes, devido à própria doença vascular, têm dificuldades de se submeterem a exames que detectam isquemia através do esforço físico, como o teste ergométrico convencional.

Foram propostas, então, algumas alternativas. A mais usualmente empregada em nosso meio é a cintilografia miocárdica com dipiridamol. Os primeiros estudos indicaram que o exame poderia separar os pacientes com coronariopatia obstrutiva de grau importante e, portanto, com alto risco para a cirurgia, e os pacientes com um risco menor (sem coronariopatia obstrutiva significativa).

Raby e col³⁵ estudaram 178 pacientes e detectaram em 18% deles, isquemia pela ED, sendo 90% dos episódios sem sintomas. Dos 32 pacientes com isquemia na ED, 12 tiveram eventos cardíacos no pós-operatório, em contraste com um nos 44 sem isquemia pela ED no exame pré-operatório. A análise estatística comprovou que a presença de isquemia pela ED no exame pré-operatório foi o único preditor independente de eventos cardíacos importantes no pós-operatório. Os pacientes foram seguidos por 1 ano, e, observou-se que 10 dos 32 com isquemia no pré-operatório faleceram ou tiveram IM, contra 6 dos 144 restantes, sendo que essas diferenças atingiram nível de significância estatística³⁶. Com base nesses achados, os autores concluíram que a ED acrescentou poucas informações aos pacientes considerados de baixo risco pelo exame clínico. Porém, foi útil em estratificar aqueles com risco moderado ou elevado. Um resultado negativo para isquemia na ED no exame pré-operatório indicou baixo risco nesse subgrupo de pacientes^{35,36}.

Este é um campo ainda a ser estudado, porém bastante promissor, para o uso da ED. Portanto, a ED é um método eficaz para a avaliação de isquemia miocárdica, podendo ser útil na avaliação de prognóstico de pacientes selecionados, como os que tiveram IM. Pode, também, ser útil na avaliação da terapêutica clínica desses pacientes. O seu valor para a determinação de prognóstico e detecção de reestenose, após tratamento cirúrgico ou angioplastia, necessita ser melhor estabelecido.

O método apresenta limitações que impedem o seu uso em uma grande parcela de pacientes. Nesta revisão, procuramos detalhar as possíveis causas desses artefatos, tais como presença de distúrbios de condução, marcapassos artificiais, ou mesmo a presença de drogas como o digital, e assim, alertar os médicos que se utilizam do método para avaliação de isquemia.

Para uma análise adequada do segmento ST, julga-

mos necessário que o médico que realiza o exame esteja sabendo do quadro clínico do paciente. Caso contrário, a análise das alterações do segmento ST deve ser feita pelo médico requisitante, através da demonstração dos traçados e da informação no laudo, de que houve alterações que podem ser compatíveis com isquemia.

O médico solicitante, por sua vez, deve ter ciência das limitações do método e que a avaliação de isquemia nos casos duvidosos deverá ser realizada através de outros exames, com sensibilidade e especificidade maior, e com menos fatores que possam levar a interpretações errôneas.

Com isso, esperamos não restringir, mas ao contrário, ampliar as indicações do exame, principalmente nos pacientes coronariopatas e em pré-operatório de cirurgia vascular, que ainda hoje não estão sendo estudados pela ED, devido à pouca difusão da utilidade do método para esse tipo de avaliação.

Referências

- Holter NJ - New method for heart studies. *Science* 1961; 134: 1214-20.
- Stern S, Tzivoni D - Early detection of silent ischaemic heart disease by 24-hours electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* 1974; 36: 481-6.
- Cohn PF - Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am J Cardiol* 1980; 45: 697-702.
- Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH - Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 409-17.
- Araújo WB, Godinho LCP - Interpretação eletrocardiográfica e clínica do teste ergométrico. In: Araújo WB - Ergometria e Cardiologia Desportiva. Rio de Janeiro, Medsi 1986; 206-13.
- Guyton AC - Interpretação eletrocardiográfica nas miopatias cardíacas: Análise vetorial. In: Guyton AC: Tratado de Fisiologia Médica. 6ª ed - Rio de Janeiro, Interamericana 1984; 165.
- Tzivoni D, Gavish A, Benhorin J, Banai S, Keren A, Stern S - Day-to-day variability of myocardial ischemic episodes in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1003-5.
- Jespersen CM, Rasmussen V - Value of a bipolar modified inferior lead in detection of inferior myocardial ischemia. *Br Heart J* 1988; 60: 287-9.
- Shandling AH, Bernstein SB, Kennedy HL, Ellestad MH - Efficacy of three-channel ambulatory electrocardiographic monitoring for the detection of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1992; 123: 310-6.
- Deedwania PC, Carbajal EV - Silent ischemia during daily life is an independent predictor for mortality in stable angina. *Circulation* 1990; 81: 748-56.
- Tzivoni D, Gavish A, Zin D et al - Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 661-4.
- Nademanee K, Intarachot V, Josephson MA, Rieders D, Mody FV, Singh BN - Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1-9.
- Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC et al - Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk post infarction patients. *JAMA* 1988; 259: 1030-5.
- Solimene MC - Isquemia silenciosa após infarto do miocárdio não complicado. Estudo em indivíduos assintomáticos. Tese de Livre Docência, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 1990.
- Yeung AC, Barry J, Orav J, Bonassin E, Raby KE, Selwin AP - Effect of asymptomatic ischemia on long term prognosis in chronic stable coronary disease. *Circulation* 1991; 83: 1598-604.
- Deedwania PC, Carbajal EV - Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life in stable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1090-6.
- Pepine CJ - Is silent ischemia a treatable risk factor in patients with angina pectoris? *Circulation* 1990; 82(suppl II): 135-42.
- Cohn PF - Should silent ischemia be treated in asymptomatic individuals? *Circulation* 1990; 82(suppl II): 149-54.
- Fox KM, Mulkahy DA - Therapeutic rationale for the management of silent ischemia. *Circulation* 1990; 82(suppl II): 155-60.
- Imperi GA, Lambert CR, Coy K, Lopez L, Pepine CJ, Shephard C - Effects of titrated beta-blockade (metoprolol) on silent myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 519-24.
- Willich SN, Pahjola-Sintonen S, Bhatia SJS et al - Suppression of silent ischemia by metoprolol without alteration of morning increase of platelet aggregability in patients stable artery disease. *Circulation* 1989; 79: 557-65.
- Stone PH, Gibson RS, Glasser SP et al - Comparison of propranolol, diltiazem, and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. *Circulation* 1990; 82: 1962-72.
- Hoberg E, Schwartz F, Voggenreiter U, Kuebler W - Holter monitoring before, during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty for evaluation of high-resolution trend recordings of leads CM5 and CC5 for ST-segment analysis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 796-800.
- Josephson MA, Nademanee K, Intarachot V, Lewis H, Singh BN - Abolition of Holter monitor-detected silent myocardial ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 499-503.
- Johansson SR, Sánez M, Emanuelsson H - Transient myocardial ischemia during Holter registration before and after coronary angioplasty. *Angiology* 1991; 42: 429-32.
- Quyyumi AA, Wright CA, Mockus LJ, Yacoub M, Fox KM - Effects of myocardial revascularization in patients with effort angina and those with effort and nocturnal angina. *Br Heart J* 1985; 54: 557-61.
- Crea F, Kaski JC, Fragasso F et al - Usefulness of Holter monitoring to improve the sensitivity of exercise testing in determining the degree of myocardial revascularization after coronary artery bypass grafting for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60: 40-3.
- Egstrup K - Asymptomatic myocardial ischemia as a predictor of cardiac events after coronary artery bypass grafting for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988; 61: 248-52.
- Kennedy HL, Seiler SM, Sprague MK et al - Relation of silent myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting to angiographic completeness of revascularization and long-term prognosis. *Am J Cardiol* 1990; 65: 14-22.
- Stern S, Banai S, Keren A, Tzivoni D - Ventricular ectopic activity during myocardial ischemic episodes in ambulatory patients. *Am J Cardiol* 1990; 65: 412-6.
- Gomes JA, Alexopoulos D, Winters SL, Deshmukh P, Fuster V, Suh K - The role of silent ischemia, the arrhythmic substrate and the short-long sequence in the genesis of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1618-25.
- Bayes de Luna A, Carreras F, Caldellas M, Oca F, Sagues F, Mall MG - Holter ECG study of the electrocardiographic phenomena in Prinzmetal angina attacks with emphasis on the study of ventricular arrhythmias. *J Eletrocardiol* 1985; 18: 267-76.
- Jamieson WR, Janusz MT, Miyagishima RT et al - Influence of ischemic heart disease on early and late mortality after surgery for peripheral occlusive vascular disease. *Circulation* 1982; 66(suppl I): 92-6.
- Hertzer NR, Beven EG, Yeung JR et al - Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223-33.
- Raby KE, Goldman L, Creager MA et al - Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery. *N Engl J Med* 1989; 321: 1296-300.
- Raby KE, Goldman L, Cook EF et al - Long term prognosis of myocardial ischemia detected by ambulatory Holter in peripheral vascular disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1309-13.