

Isquemia Silenciosa. Ainda Um Desafio?

Maria Cecília Solimene, José Antônio F. Ramires

São Paulo, SP

A doença arterial coronária (DAC) é, na atualidade, a principal causa de morte nos países ocidentais; por isso, a medicina contemporânea tem dirigido seus esforços para prevenir a doença, retardar o aparecimento de suas manifestações clínicas, evitar a progressão das lesões ateroscleróticas ou, até mesmo, causar sua regressão e, enfim, procurar detectar sua presença o mais precocemente possível.

A manifestação clínica básica da DAC é a dor precordial ou “angina de peito”; entretanto, ela pode ser substituída pelos “equivalentes anginosos”, tais como dispnéia, palpitações e fadiga aos esforços. Nesses casos, o sintoma é o sinal de alerta para que se iniciem as investigações e os procedimentos terapêuticos, visando melhorar a qualidade e prolongar a vida. Curiosamente, em uma percentagem relevante de indivíduos com coronariopatia documentada, os sintomas não se manifestam, mesmo em presença de isquemia ou até de necrose miocárdica. Existem vários relatos sobre os possíveis mecanismos da não-percepção do fenômeno isquêmico, porém, até o presente, as pesquisas têm conduzido a resultados controversos e a cardiologia tem se defrontado com o “enigma da isquemia sem dor”¹. Por outra, sabemos atualmente que os pacientes com isquemia sem dor ou isquemia silenciosa apresentam prognóstico semelhante ao dos portadores de dor anginosa².

A literatura tem demonstrado que a isquemia silenciosa, associada a qualquer modalidade do amplo espectro de manifestações clínicas da DAC, identifica um grupo de indivíduos de alto risco para eventos cardíacos futuros (angina, infarto do miocárdio (IM) e morte). Assim, a) relatos distintos³⁻⁶ demonstraram que pacientes com angina estável em capacidade funcional I ou II⁷, em geral considerados de bom prognóstico, tornam-se de maior risco quando apresentam isquemia às atividades habituais, verificada mais comumente pela monitorização eletrocardiográfica ambulatorial pelo sistema Holter; b) em geral, pacientes com angina instável, são submetidos à terapêutica clínica eficaz para o alívio dos sintomas, durante a hospitalização. No entanto, podem ter pior prognóstico a curto e longo prazo quando os episódios isquêmicos silenciosos persistem^{8,9}, especialmente se sua du-

ração ultrapassar 60min no ciclo de 24h¹⁰; c) em nossa experiência¹¹, indivíduos assintomáticos, recuperados de IM não complicado, apresentaram incidência de 36% de novos eventos coronários em 2 anos de evolução, quando persistiu a isquemia silenciosa às atividades habituais ou aos esforços. Essa observação corrobora a de outros autores¹², quando analisaram os episódios isquêmicos de pacientes que sobreviveram ao IM complicado por arritmias ventriculares complexas e/ou disfunção ventricular; d) no estudo de Framingham, 25% dos IM foram totalmente silenciosos, mas o prognóstico desses pacientes foi semelhante ao dos com infartos associados a sintomas¹³.

De um modo geral, eventos coronários ocorrem em 30 a 40% dos indivíduos com isquemia silenciosa, independente da forma de apresentação clínica da DAC.

As implicações prognósticas mencionadas têm motivado a pesquisa rotineira de isquemia silenciosa nos pacientes que manifestaram a doença através de angina ou infarto e nos indivíduos com múltiplos fatores de risco coronário. Os métodos diagnósticos mais empregados são a eletrocardiografia de esforço e a eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter), isoladamente ou associados¹⁴, podendo ser analisada, concomitantemente, a perfusão miocárdica através de métodos radioisotópicos. Em situações especiais de dificuldade diagnóstica (alterações basais da repolarização ventricular, bloqueios de ramo, exames inconclusivos, etc), a isquemia pode ser diagnosticada através do estudo da função ventricular; nesses casos, avaliam-se a fração de ejeção e a contração segmentar em repouso e em exercício ou através da estimulação com medicamentos (dipiridamol, por exemplo), utilizando-se a ecocardiografia ou a cineventriculografia por radioisótopos¹⁵.

O interesse pelo diagnóstico da isquemia silenciosa é tal que atualmente existem métodos altamente aprimorados, como as vestimentas nucleares (“Vest”)¹⁶, que permitem a monitorização ambulatorial da função ventricular. Assim, podem-se associar as alterações da função às alterações eletrocardiográficas durante atividades habituais.

Em meio aos avanços tecnológicos para identificar a isquemia silenciosa, surge uma outra questão ainda não respondida; abolir ou reduzir significativamente o número e/ou a duração dos episódios isquêmicos silenciosos altera o prognóstico dos pacientes?

No momento, estão sendo aguardados os resultados de três estudos (ASIST¹⁷, ACIP¹⁸ e TIBET¹⁹), cujo objetivo é verificar o impacto da terapêutica da isquemia si-

lenciosa na evolução clínica dos pacientes. Por outro lado, publicações já existem há alguns anos, sobre os resultados da cirurgia de revascularização miocárdica no controle da angina e da isquemia silenciosa e as implicações prognósticas decorrentes. Está demonstrado o alívio da angina e a melhora do desempenho ao esforço após a cirurgia coronária. Por outra, relatos recentes têm demonstrado que um terço dos pacientes operados ainda apresentam isquemia silenciosa no pós-operatório. Para explicar essa ocorrência, têm sido invocados; a) a revascularização incompleta; b) a oclusão dos enxertos; c) lesões no leito distal das artérias operadas; d) alterações no fluxo pelos enxertos; e) progressão da doença coronária nativa; f) causas não esclarecidas.

Alguns achados merecem análise mais detalhada, especialmente pelas controvérsias quanto ao prognóstico dos doentes com isquemia silenciosa persistente, após a cirurgia de revascularização miocárdica.

Os investigadores do CASS²⁰, em 1988, publicaram os resultados obtidos na análise de 692 pacientes, desses, 124 tratados clinicamente e 268 submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Esses doentes foram selecionados a partir do diagnóstico de isquemia silenciosa ao teste de esforço pré-tratamento. Após 7 anos de evolução, as sobrevidas nos grupos clínico e cirúrgico, em portadores de lesões uni e biarteriais, foram semelhantes. Nos indivíduos com lesões triarteriais, a sobrevida foi significativamente maior no grupo cirúrgico (85%), quando comparada à do grupo clínico (58%). Por outra, após classificarem os pacientes com lesões triarteriais em relação à função ventricular, os autores observaram que a diferença encontrada se devia aos resultados verificados nos doentes com disfunção ventricular; nesse subgrupo de 75 pacientes, a sobrevida pelo tratamento clínico foi de apenas 37%, no período estudado, contrastando com a de 90% encontrada nos operados. Quanto aos portadores de lesões triarteriais com função ventricular preservada, as sobrevidas foram, respectivamente, de 83% e 72%, para os grupos cirúrgico e clínico e a diferença não atingiu níveis significantes. Os autores concluíram que a cirurgia em indivíduos com isquemia silenciosa traria benefício, apenas, para os doentes triarteriais com disfunção ventricular. Entretanto, ressaltou-se, também, que o estudo não havia sido dirigido para verificar o impacto do tipo de tratamento na isquemia silenciosa. Por outra, 64% dos pacientes do grupo clínico e 74% do grupo cirúrgico manifestavam angina às atividades habituais e não poderiam ser considerados verdadeiros "isquêmicos silenciosos". Por fim, não houve avaliação da isquemia no pós-operatório.

Posteriormente, os investigadores do CASS²¹ analisaram 174 pacientes operados, submetidos ao teste de esforço antes e 6 meses após a cirurgia de revascularização miocárdica, observando redução significativa na incidência dos episódios anginosos no pós-operatório (52% e 6%, respectivamente). Por outro lado, a frequência da

isquemia silenciosa não se alterou (29% vs 30%). Com base nos resultados do teste de esforço pós-operatório, os autores demonstraram que a sobrevida em 12 anos foi significativamente maior para os 112 doentes sem isquemia (80%), quando comparada à dos 51 indivíduos com isquemia silenciosa (68%) e à dos 11 pacientes com angina (45%). Na opinião desses investigadores, a cirurgia de revascularização miocárdica não seria eficaz em reduzir a isquemia silenciosa, que persistiria como fator adverso ao prognóstico. Possível revascularização incompleta não foi confirmada, pois a maioria dos pacientes não realizou cinecoronariografia pós-operatória. Os autores interrogam se o tratamento clínico rigoroso ou cirúrgico da isquemia residual diminuiria o risco adicional encontrado.

As verificações do CASS não foram confirmadas por outros autores. Dubach e col²² analisaram os resultados dos testes de esforço de 296 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica; após 2 anos de seguimento houve 26 eventos (11 infartos não-fatais e 15 mortes) e 9 novas revascularizações (angioplastia ou cirurgia). As alterações isquêmicas ao esforço, entretanto, foram semelhantes nos pacientes com e sem eventos cardíacos, sugerindo que o teste de esforço, nesses casos, não teria valor preditor de risco. Esse trabalho foi criticado pelo longo tempo decorrido entre a cirurgia e o teste de esforço (4,2 anos, em média) e pelo curto período de seguimento²³.

Existem ainda relatos nos quais o teste de esforço foi normal, apesar da revascularização incompleta e oclusão de enxertos²⁴, ao lado de relatos de casos com alterações isquêmicas ao esforço, na presença de enxertos prévios²⁵. Essas verificações levaram à interrogação se a eletrocardiografia seria o método ideal de avaliação funcional pós-operatória.

Egstrup e col²⁶, utilizando a monitorização ambulatorial pelo sistema Holter, encontraram isquemia silenciosa em 33% de 36 pacientes estudados 3 meses após a cirurgia de revascularização miocárdica; em período de 9 meses de seguimento, 50% dos pacientes com isquemia sofreram um evento cardíaco, contrastando com apenas 8% dos pacientes sem isquemia pós-operatória. Para esses autores, a isquemia silenciosa diagnosticada pela eletrocardiografia foi um importante preditor prognóstico.

Kennedy e col²⁷, utilizando também a monitorização pelo sistema Holter, encontraram resultados discordantes. Os autores analisaram 94 pacientes precocemente (3 meses) e 184 pacientes tardiamente (12 meses), após a operação; a isquemia silenciosa foi diagnosticada em 20% dos doentes examinados precocemente e em 27% daqueles examinados tardiamente; sua presença não se associou a alterações de fluxo nos enxertos ou à perviabilidade dos mesmos, à revascularizações incompletas ou à presença de lesões distais aos enxertos. Após 62 meses de evolução, não houve associação entre a ocorrência de eventos cardíacos e a presença de isquemia silenciosa.

Essa observação foi semelhante à relatada por Patel e col²⁸, que acompanharam pacientes revascularizados por 4 a 10 anos. A explicação para esses achados ficou por ser esclarecida.

Recentemente, em nosso meio, Pierri²⁹ estudou 28 pacientes masculinos, portadores de angina estável e com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica. Os pacientes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica ambulatorial e ao teste de esforço. No pré-operatório todos apresentavam isquemia silenciosa às atividades habituais e, no 4º mês pós-operatório, 92,8% estavam livres de isquemia. Quanto às provas de esforço, 82,6% doentes mostraram isquemia no pré-operatório, contrastando com apenas 8,7% (2 pacientes) no 4º mês pós-operatório; esses 2 pacientes mostraram obstrução dos enxertos aorto-coronários. O autor concluiu que a eletrocardiografia dinâmica e de esforço são úteis para a avaliação da terapêutica cirúrgica coronária, sendo o procedimento eficaz para a redução da isquemia.

Essas controvérsias ilustram as dificuldades que, atualmente, encontramos na abordagem da isquemia silenciosa. A própria metodologia diagnóstica torna-se duvidosa quanto à sua sensibilidade e especificidade para a avaliação da isquemia. Em nossa opinião, dois fatos estão bem definidos: 1) a isquemia silenciosa existe; 2) a isquemia silenciosa influencia o prognóstico dos indivíduos não tratados.

Nosso objetivo neste Simpósio será a abordagem detalhada de alguns aspectos mais interessantes da isquemia silenciosa:

a) Assessment of methods to detect symptomatic and silent myocardial ischemia, pelo Dr Ezra A. Amsterdam;

b) Isquemia silenciosa - fisiopatologia da dor, pelos Drs Manoel J. Teixeira e Paulo E. Marchiori;

c) Mecanismos prováveis da isquemia miocárdica silenciosa, pelo Dr Michel Batlouni;

d) Isquemia miocárdica silenciosa. Sua incidência durante o tratamento, pelo Dr A. de Carvalho Azevedo.

Referências

1. Solimene MC, Oliveira SF - O enigma da isquemia sem dor. Arq Bras Cardiol 1993; 60: 139-41.
2. Cohn PF - Silent myocardial ischemia: classification, prevalence and prognosis. Am J Med 1985; 79(suppl 3A): 2-6.
3. Assey ME - Prognosis in stable angina pectoris and silent myocardial ischemia. Am J Cardiol 1988; 61: 19F-21F.
4. Rocco MB, Nabel EG, Campbell S et al - Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. Circulation 1988; 78: 877-84.
5. Tzivoni D, Weisz G, Gavisch A, Zin D, Keren A, Stern S - Comparison of mortality and myocardial infarction rates in stable angina pectoris with and without ischemic episodes during daily activities. Am J Cardiol 1989; 63: 273-6.
6. Deedwania PC, Carbajal EV - Silent myocardial ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. Circulation 1990; 81: 748-56.
7. Campeau L - Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54: 522-3.
8. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Oyang P, Mellits ED, Gerstenblith G - Silent ischemia as marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. N Engl J Med 1986; 314: 1214-9.
9. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Oyang P, Mellits ED, Gerstenblith G - Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 756-60.
10. Nademane K, Intarachot V, Josephson MA, Rieders D, Modey FV, Singh BN - Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 1-9.
11. Solimene MC, Ramires JAF, Gruppi CJ et al - Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction. Int J Cardiol 1993; 38: 41-7.
12. 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.
13. Kannel WB, Abbott RD - Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham Study. N Engl J Med 1984; 311: 1144-7.
14. Solimene MC, Ramires JAF - Valor prognóstico da eletrocardiografia na isquemia silenciosa após infarto do miocárdio. Arq Bras Cardiol 1991; 57: 347-52.
15. Solimene MC - Como eu trato: isquemia silenciosa. Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo 1993; 4: 54-60.
16. Yang L, Bairey CN, Rozanski A et al - Validation of the ambulatory ventricular function monitor (vest) for measuring exercise left ventricular ejection fraction. J Nucl Med 1988; 29: 741.
17. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC et al - The prognostic and economic implications of a strategy to detect and treat asymptomatic ischemia: the Atenolol Silent Ischemia Trial (ASIST) protocol. Clin Cardiol 1991; 14: 457-62.
18. The ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study (ACIP). Am J Cardiol 1992; 70: 744-7.
19. Dargie HJ, Fox KM, Ford I - Clinical trials in silent ischemia: lessons from TIBET. Arch Mal Coeur 1993; 86(suppl III): 31-4.
20. Weiner DA, Ryan FJ, McCabe CH et al - Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 595-9.
21. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons et al - Prevalence and prognostic significance of silent and symptomatic ischemia after coronary bypass surgery: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) randomized population. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 343-8.
22. Dubach P, Froelicher V, Klein J, Detrano R - Use of the exercise test to predict prognosis after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1989; 63: 530-3.
23. Weiner DA - Significance of silent myocardial ischemia after coronary artery bypass surgery. Am J Cardiol 1992; 70: 35F-8F.
24. McConahay DR, Valdes M, McCallister BD et al - Accuracy of treadmill testing in assessment of direct myocardial revascularization. Circulation 1977; 56: 548-52.
25. Dodek A, Kassebaum DG, Griswold HE - Stress electrocardiography in the evaluation of aortocoronary bypass surgery. Am Heart J 1973; 86: 292-307.
26. 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.
27. 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.
28. Patel D, Mulcahy D, Curzen N et al - Prognostic significance of transient ST-segment changes after coronary artery bypass surgery: a long-term (4-10 years) follow-up study. Br Heart J 1993; 70: 337-41.
29. Pierri H - Estudo de episódios isquêmicos assintomáticos por meio de eletrocardiografia dinâmica, em pacientes com angina estável e indicação de revascularização miocárdica. Tese de Doutorado Faculdade de Medicina da USP 1993.