

ISQUÊMIA SILENCIOSA DO MIOCÁRDIO: Três Anos de Experiência com Holter*

FERNANDO DE PÁDUA, MANUELA FIUZA E JOSÉ CORREIA

Serviço de Medicina IV. Hospital de Santa Maria. Instituto Nacional de Cardiologia Preventiva. Lisboa

RESUMO

Os autores, falando da sua experiência de três anos sobre a isquémia silenciosa do miocárdio, detectada pela técnica de Holter, fazem uma revisão actualizada sobre vários aspectos deste tema. São analisados os novos conceitos de miocárdio atordoado e hibernado, assim como os conceitos de carga isquémica total, cascata isquémica e de reserva coronária variável. São também revistos os métodos de diagnóstico e a estratégia terapêutica.

SUMMARY

Silent myocardial ischemia: a three year experience with Holter monitoring technique.

The authors describe their experience concerning silent myocardial ischemia diagnosed by Holter monitoring technique, and present an update review about this issue. The new concepts of stunned and hibernated myocardium are analyzed, as well as the concepts of ischemic cascade, total ischemic burden and variable residual coronary reserve. Diagnostic methods and therapeutic decisions are also reviewed.

INTRODUÇÃO

Em 1895¹, Osler chamou a atenção para o facto de a maior parte dos doentes com doença aterosclerótica das coronárias não apresentarem sintomatologia anginosa. Foi preciso esperar quase um século para que esta informação tão importante, se tornasse uma das áreas de maior interesse e debate em Cardiologia.

Sabe-se actualmente que a sintomatologia anginosa representa apenas o pico de um *iceberg*, sendo a maior parte das manifestações de isquémia do miocárdio assintomáticas. Longe vão os tempos em que se dizia *no pain, no worry*, cabendo aqui recordar o Prof. Eduardo Coelho quando se referia à dor como a *grande amiga do homem*.

Desconhece-se ainda qual a verdadeira prevalência, significado prognóstico e melhor abordagem terapêutica da isquémia silenciosa do miocárdio (ISM), constituindo a sua detecção um grande desafio à Cardiologia moderna.

Define-se ISM como a evidência objectiva de isquémia eléctrica, mecânica ou outra, não acompanhada de *angor* ou seus equivalentes (manifestações transitórias de isquémia do miocárdio, como por exemplo a dispneia por disfunção aguda do ventrículo esquerdo ou as disritmias).

Três anos de experiência com Holter

O registo de Holter constitui uma das técnicas de eleição para a detecção e caracterização dos episódios isquémicos do miocárdio, através da análise do segmento ST (Quadro 1).

QUADRO 1—Definição electrocardiográfica de isquémia do miocárdio

Desnívelamento do segmento ST ≥ 1 mm, ocorrendo pelo menos 80 milissegundos após o ponto J e persistindo pelo menos 1 minuto.

Os nossos primeiros estudos sobre ISM, utilizando a técnica de Holter, começaram em 1985², altura em que chamámos a atenção para as alterações do segmento ST assintomáticas em doentes (dts) ambulatorios sobreviventes de enfarte agudo do miocárdio (EAM). Verificámos que, neste grupo de dts as alterações do ST foram mais frequentemente assintomáticas e os episódios de ISM tiveram uma incidência de 27% (Fig. 1).

Em 1987³ analisámos a incidência de ISM num grupo de dts assintomáticos sobreviventes de EAM e a sua correlação com a localização do enfarte. Neste grupo a incidência global de ISM foi de 15% e embora os episódios de ISM tivessem sido mais frequentes nos enfartes de localização anterior, não se registaram diferenças estatisticamente significativas em relação aos enfartes com outra localização.

Os episódios de ISM apresentaram uma variação circadiana, sendo mais frequentes entre as 6 e as 9 horas da

ALTERAÇÕES DO SEGMENTO ST:

FREQUÊNCIA DE ISQUÊMIA SILENCIOSA

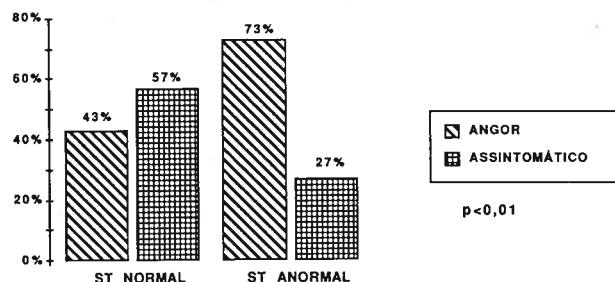


Fig. 1—Alterações do segmento ST registadas em 200 doentes coronários ambulatorios.

* Conferência proferida em Coimbra a 18/05/88, integrada no 3.º Curso Pós-graduado de Cardiopatia Isquémica (Prof. M. Ramos Lopes)

manhã, independentemente da localização do enfarte ou do sexo dos dts (Fig. 2).

RITMO CIRCADIANO DA ISM

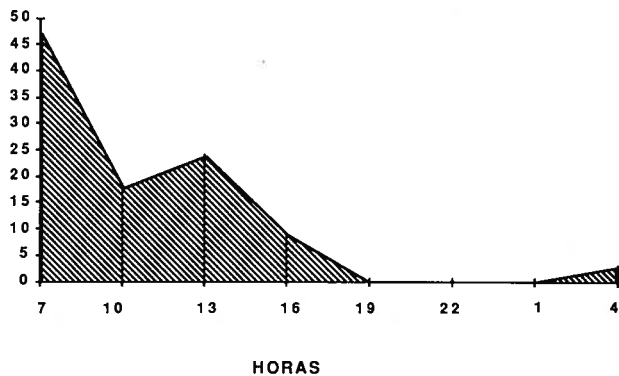


Fig. 2—Ritmo circadiano apresentado por 78 doentes coronários assintomáticos ambulatoriais após a alta hospitalar por enfarte do miocárdio.

Em 1988⁴ analisámos a incidência de disritmias ventriculares (DV) durante os períodos de isquémia transitória. Verificámos que são frequentes as DV complexas durante os períodos de isquémia e que a ISM está associada com uma alta prevalência de DV complexas (Fig. 3).

DISRITMIAS VENTRICULARES E ISQUÉMIA

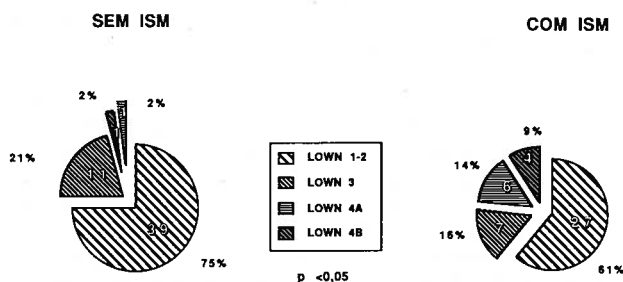


Fig. 3—Disritmias ventriculares, classificadas em graus de Lown, detectadas durante períodos com e sem isquémia silenciosa do miocárdio.

Actualmente, para além de fazermos o *follow-up* deste grupo de dts sobreviventes de EAM, tentamos validar as novas tecnologias de registo de Holter em tempo real, no estudo de disritmias e do segmento ST⁵.

FISIOPATOLOGIA

A isquémia do miocárdio resulta de um desequilíbrio entre o aporte e as necessidades de oxigénio. Este desequilíbrio, sintomático ou assintomático, pode ser primário, secundário ou misto (Quadro 2).

Baseando-se em resultados de registos de Holter, Cohn⁶ introduziu o conceito de *carga isquémica total* (*total ischemic burden*) que engloba todos os fenómenos isquémicos, sintomáticos e assintomáticos.

QUADRO 2—Espectro da isquémia do miocárdio

- Primária: diminuição do aporte
- Secundária: aumento das necessidades
- Mista: Combinação das duas anteriores

Maseri⁷, nas suas investigações sobre angina variante, criou o conceito de *reserva coronária variável* para tentar explicar os episódios de ISM (Fig. 4). Perante uma obstrução subjacente das artérias coronárias, o fluxo coronário está *fixado* em níveis inferiores ao normal. Qualquer mecanismo que transitoriamente interfira com este fluxo das coronárias já diminuído, provoca reduções transitórias da reserva das coronárias. Por outro lado, quando há um aumento das necessidades para além do limiar fixo, desencadeia-se sempre isquémia. Contudo, níveis de actividade que habitualmente não provocam isquémia podem, em determinadas situações em que o fluxo está mais reduzido, desencadear isquémia mesmo em repouso.

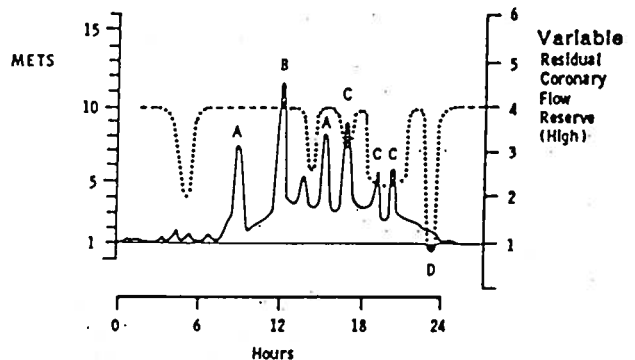


Fig. 4—Conceito de reserva coronária variável. O fluxo coronário residual pode ter um limite superior *fixado*, mas pode diminuir devido a mecanismos que transitoriamente interferiram com o fluxo coronário, que pode variar ao longo do dia. Se o doente fizer um esforço acima do limiar do fluxo residual máximo, haverá sempre isquémia (B). Contudo, também se pode desencadear isquémia noutras ocasiões com graus inferiores de esforço, quando o fluxo residual está diminuído por estes factores funcionais (C). Ocasionalmente, o fluxo residual pode estar de tal forma diminuído que ocorre isquémia mesmo em repouso (D). Noutras alturas, o mesmo doente pode fazer esforços abaixo do seu fluxo residual máximo sem desencadear isquémia (A). Adaptado de Maseri et al. Am. J. Cardiol. 1985; 56: 31E (7).

Esta conceptualização das flutuações do limiar isquémico pretende explicar as variações de duração dos fenómenos isquémicos, independentemente da alteração das necessidades.

Enquanto Maseri criou este conceito de aporte dinâmico de oxigénio ao miocárdio, outros autores⁸⁻¹⁰ sugeriram que o aumento das necessidades de oxigénio também poderia ser variável. Surgiram então os conceitos de *miocárdio atordado* (*stunned*) e de *miocárdio hibernado* (*hibernated*).

Tem sido observado que períodos de isquémia grave, mas suficientemente breves para não ocasionar necrose, podem estar associados com mínimas alterações ultraestruturais e bioquímicas e de disfunção contráctil que persistem por períodos prolongados—horas ou vários dias—após a restauração da perfusão.

É esta disfunção ventricular prolongada, pós isquémia, sem necrose, que se chama *atordoamento* (*stunning*) e que por definição é reversível algum tempo depois do desaparecimento do episódio de isquémia.

Quando a perfusão do miocárdio está cronicamente reduzida, mas ainda é suficiente para viabilizar os tecidos, a função do miocárdio pode permanecer alterada permanentemente, enquanto a perfusão fôr inadequada. Rahimtoola¹⁰ chamou-lhe *miocárdio hibernado*.

Os principais achados clínicos do miocárdio hibernado (M.H.), podem ocorrer com ou sem *angor* e mesmo sem alterações electrocardiográficas. Nos dts sem *angor*, a elevação da pressão de enchimento ventricular esquerda e a dispneia secundária à disfunção sistólica e/ou diastólica podem ser o achado clínico dominante.

Deve-se suspeitar de M.H. nos dts das coronárias que se apresentam com disfunção ventricular esquerda sem evidência de enfarte (como é o caso de algumas miocardiopatias dilatadas de origem isquémica), havendo ou não sintomatologia dolorosa.

Embora estas duas formas de disfunção ventricular tenham muitos aspectos em comum é importante distingui-las. Ambas podem ser detectadas clinicamente com observação da melhoria da função ventricular após estimulação inotrópica com aminas simpaticomiméticas ou com a potenciação pós extra-sistólica^{11,12}.

A alteração da função contráctil que caracteriza o miocárdio quer atordoado quer hibernado parece ser um mecanismo protector, com redução das necessidades do miocárdio hipoperfundido, limitando portanto a isquémia; é no entanto importante distinguir as duas situações porque são passíveis de tratamentos diferentes, tendo o MH indicação para a terapêutica de revascularização cirúrgica^{13,14}.

A utilização da angioplastia das coronárias permitiu estudar, *in vivo*, a sequência de acontecimentos (Quadro 3) após a interrupção da circulação das coronárias e é conhecida por *casca da isquémica*¹⁵⁻¹⁸.

QUADRO 3 — Cascata isquémica

Interrupção do fluxo coronário	↓ (20 seg.)
Prejuízo da motilidade ventricular esquerda	↓ (30 seg.)
Alteração do segmento ST	↓ (40 seg.)
Angor	

A interrupção do fluxo das coronárias é seguida de disfunção ventricular esquerda à qual se seguem as alterações electrocardiográficas e por fim a sintomatologia anginosa.

O marcador mais precoce e sensível de isquémia do miocárdio foi a disfunção ventricular que surgiu em 86% dos casos; o *angor* surgiu em 50% e as alterações electrocardiográficas foram observadas somente em 36%. Vários estudos¹⁹⁻²¹, nossos inclusivé, (Fig. 2) têm demonstrado a existência de um ritmo circadiano dos episódios isquémicos, apontando uma maior incidência entre as 6 e as 12 horas. Não deixa de ser curioso que a incidência de EAM e de morte súbita tenha um ritmo circadiano sobreponível (Fig. 5).

Desconhecem-se as causas deste ritmo circadiano, que certamente serão multifactoriais. No Quadro 4 descrevem-se as causas hipotéticas desta maior incidência matinal da isquémia do miocárdio.

Tal como se desconhecem os mecanismos desencadeantes da dor cardíaca, também o seu não aparecimento tem levado a colocar várias hipóteses. Há quem aponte como mecanismo mais provável a destruição dos nociceptores²² (como aliás foi também descrito para a diabetes).

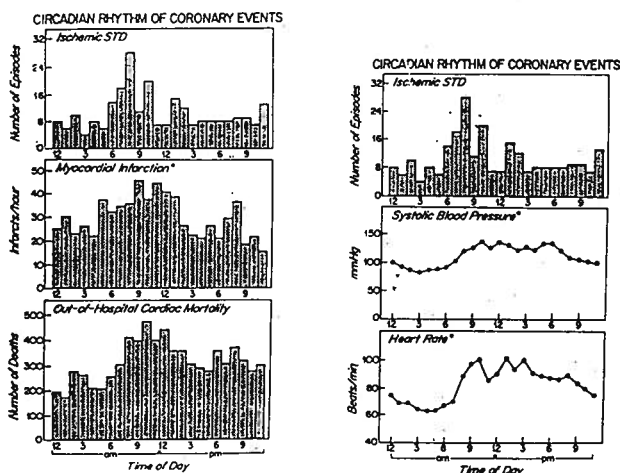
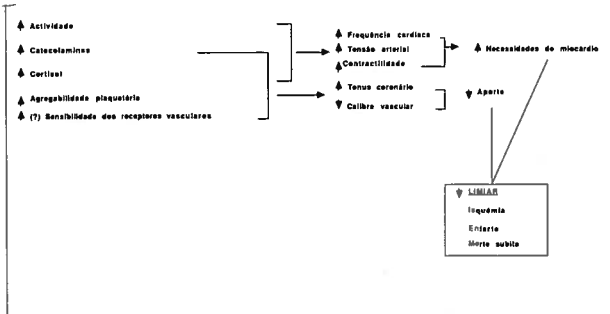


Fig. 5 — Ritmo circadiano apresentado por diversos eventos coronários. Nas primeiras horas da manhã verifica-se um aumento da incidência de alterações do segmento ST (estudadas por Holter), aumento da incidência de enfartes do miocárdio e de morte súbita. Esta maior incidência matinal dos eventos coronários acompanha-se de aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial sistólica. Adaptado do Am. J. Cardiol. 1987; 59: 15C.

QUADRO 4 — Causa prováveis do ritmo circadiano



Outro mecanismo proposto foi o aumento dos níveis das beta-endorfinas²³, mas estudos posteriores não o confirmaram.

Conceito muito em voga actualmente levanta a hipótese da variabilidade individual do limiar doloroso ou uma alteração da sua percepção por defeito do sistema de alerta (*warning system*)²⁵.

DIAGNÓSTICO

Existem vários métodos de detecção da ISM (Quadro 5).

A técnica de Holter é o método de eleição para estudar ambulatoriamente os dts das coronárias no seu ambiente quotidiano normal²⁶.

A maior parte dos sistemas de gravação de Holter vulgarmente utilizados com gravação em amplitude modulada ou em frequência modulada têm fidedignidade comprovada para o estudo do segmento ST em doentes das coronárias²⁷. Estas alterações do segmento ST representam verdadeiros episódios de isquémia já validados por outras técnicas, nomeadamente por estudos isotópicos²⁸.

Estudos utilizando esta técnica permitiram reconhecer que os episódios de ISM são muitos mais frequentes que os sin-

QUADRO 5 — Detecção de isquémia silenciosa do miocárdio

Manifestações de isquémia	Métodos de detecção
Electrocardiográficos	Monitorização ECG contínua ambulatória Prova de esforço
Alterações transitórias da perfusão	Talium 201 Rubidium 82 Ecocardiograma
Disfunção miocárdica	Angiografia de radionúclidos de equilíbrio (ARNE) ARNE ambulatório Monitorização Hemodinâmica
Alterações metabólicas	Tomografia de emissão de positrões Ressonância magnética

tomáticos, tendo contribuído para a criação do conceito de carga isquémica total e para a identificação das variações circadianas dos fenómenos isquémicos.

Comparando os episódios de ISM detectados por Holter com os episódios de ISM desencadeados durante a prova de esforço verificou-se que durante a actividade quotidiana fora do hospital, os fenómenos de ISM surgem com níveis de actividade física muito mais baixa e com frequências cardíacas inferiores às da prova de esforço, podendo até ser desencadeadas por actividades habituais como ler jornais, fumar e até com o *stress* mental (falar em público ou realizar cálculos matemáticos)²⁹⁻³² (Fig. 6). Estes episódios de ISM durante as

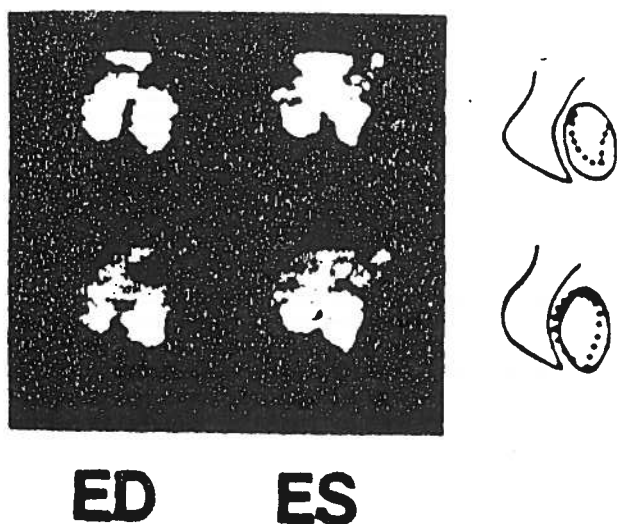


Fig. 6 — Alterações da motiidade segmentar do ventrículo esquerdo (Telediastólica-ED, telesistólica-ES), detectada por angiografia de radionúclidos com Tecnécio 99 em repouso (em cima) e durante um discurso público (em baixo). Durante o discurso observa-se franca disquinésia no septo interventricular durante a sístole. (Adaptado de Rozanski et al: N. Engl. J. Med. 1988; 318: 1006-12).

actividades habituais podem ser muito mais prolongados, provavelmente devido à falta do sistema de alerta, pelo que o doente não interrompe as suas actividades por ignorar o acontecimento, não tomando qualquer medida protectora (Fig. 7). A duração destes episódios isquémicos parece ter também implicações prognósticas.

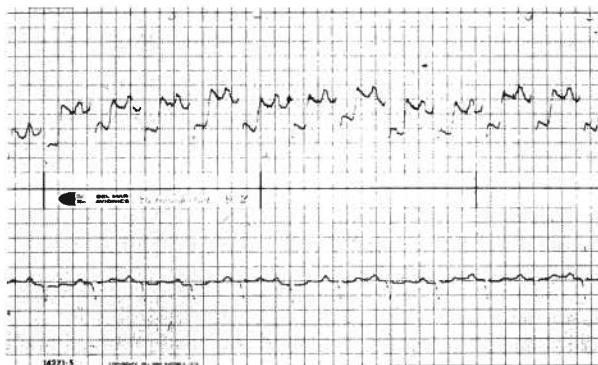


Fig. 7 — Registo de Holter mostrando um marcado infradesnívelamento do segmento ST, num doente coronário, após uma subida de 300 graus, sem qualquer sintoma.

Na realidade estes episódios repetidos de isquémia podem inclusivé desencadear arritmias ventriculares malignas potencialmente responsáveis por casos de morte súbita^{4, 33-35}.

Podemos por isso dizer que os registos de Holter em doentes das coronárias bem identificados, permitem estratificar grupos de risco e podem ser utilizados no *follow-up* da actividade isquémica e da resposta à terapêutica instituída.

Há contudo algumas limitações. Dada a grande variabilidade individual e diária, a informação de um registo de 24 horas pode ser suficiente, havendo actualmente tendência para prolongar os registos por 48 a 72 horas. Por outro lado com estes registos apenas é possível detectar alterações nas duas derivações utilizadas além de que, nem sempre os episódios isquémicos têm tradução electrocardiográfica. Podem ainda existir alterações electrocardiográficas prévias que não permitam a análise do segmento ST (WPW, BRE, efeito medicamentoso etc.). Pode dizer-se por isso que o ECG subestima a verdadeira incidência de ISM, sobretudo quando comparada com outras técnicas menos generalizadas como, por exemplo, os estudos isotópicos.

PROGNÓSTICO

A doença das coronárias é geralmente um processo assintomático ou silencioso. O prognóstico é condicionado pelo grau de atingimento do ventrículo esquerdo e pela gravidade da doença das coronárias subjacente, independentemente da existência ou não de sintomatologia.

Cohn³⁶ sugeriu a separação dos dts das coronárias com ISM em 3 grupos distintos:

Grupo 1: Assintomáticos. A mortalidade anual é de 0,5% e está associada com doença de 3 vasos ou tronco comum esquerdo (TCE).

Grupo 2: Assintomáticos pós EAM. Mortalidade anual de 6% associada com disfunção do ventrículo esquerdo, doença de 3 vasos ou TCE e disritmias ventriculares.

Grupo 3: *Angor* típico. O prognóstico é condicionado pela duração dos episódios de ISM, e é pior quando são ≥ 60 min/24 horas³⁷ (Fig. 8). Este grupo apresenta uma probabilidade 3 vezes maior de ter doença de 3 vasos ou TCE e 4 a 7 vezes maior um índice de obstrução coronária proximal³⁸.

TERAPÊUTICA

O objectivo deveria ser eliminar todos os episódios isquémicos. A medicação farmacológica de que se dispõe e as

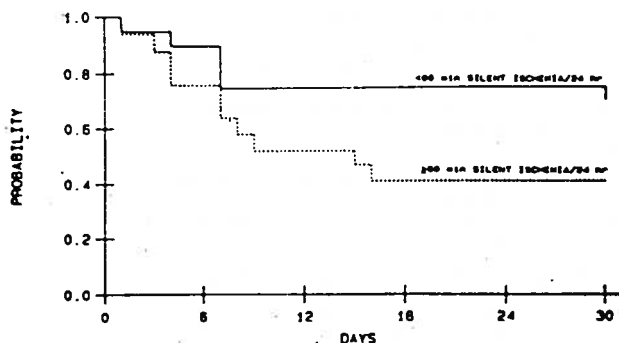


Fig. 8 — Curvas de Kaplan-Meier mostrando as probabilidades cumulativas de não existir enfarte do miocárdio ou terapêutica cirúrgica de revascularização por angina recorrente, durante um período de 30 dias, nos doentes com ISM, comparando doentes com episódios de duração < 60 minutos com os de duração > 60 minutos/24 horas, durante 48 horas de monitorização electrocardiográfica contínua (ver texto).

Adaptado de Gottlieb S.O. et al. N. Engl. J. Med. 1986; 314: 1214-19.

doses usadas destinam-se apenas a controlar os sintomas⁴⁰. Será correcto utilizar a mesma terapêutica, mas em doses maiores, anti-isquêmicas, nos doentes assintomáticos?

Este tipo de terapêutica teria contudo muito provavelmente efeitos deletérios com grande incidência de efeitos acessórios, diminuição da qualidade de vida e até da sobrevivência e ainda com altos custos terapêuticos. Tendo em conta a mínima mortalidade cirúrgica já conseguida, os doentes com mais alto risco e pior prognóstico deveriam ser propostos preferencialmente para terapêutica de revascularização em vez de se tentar suprimir os episódios isquêmicos com terapêutica farmacológica³⁹.

Pepine⁴¹ propôs um fluxograma de estratégia terapêutica para a carga isquêmica total (Fig. 9) em que o primeiro passo é o estabelecimento do diagnóstico e a partir daí a quantificação da carga isquêmica e a estratificação do risco.

A própria terapêutica farmacológica, quando for essa a opção, deve ser reequacionada, em termos de horário de administração, devendo ter-se em conta o perfil circadiano dos episódios isquêmicos.

CONCLUSÕES

A mensagem que gostaríamos de deixar é a de que se deve perseguir o diagnóstico de doença isquêmica do miocárdio sem esperar pelos sintomas. Todavia a generalização dos registos de Holter e das Provas de esforço a todos os doentes não é viável; por isso a história familiar, os factores de risco, e eventualmente os antecedentes de doença isquêmica, condicionarão a decisão do seu emprego.

Uma vez detectada a doença isquêmica, silenciosa ou não, deverá ser feita a estratificação de risco e seleccionada a terapêutica mais adequada (médica ou cirúrgica). A doença das coronárias é ainda em grande parte desconhecida, silenciosa e altamente maligna. Diagnosticá-la e tratá-la representa um dos grandes desafios que se põem ao Cardiologista moderno.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Sr. Prof. Ramos Lopes o honroso convite que nos foi dirigido para vir a Coimbra fazer esta palestra sobre isquemia silenciosa do miocárdio, falando da nossa experiência sobre o tema.

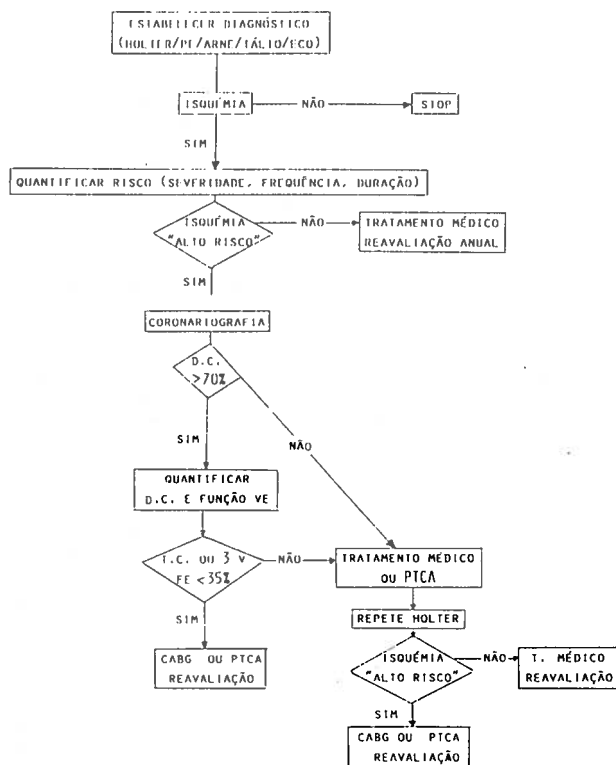


Fig. 9 — Fluxograma de decisão terapêutica. D.C.: Doença coronária; TC: Tronco Comum; FE: Fração de ejeção; VE: Ventriculo esquerdo; PTCA: Angioplastia coronária; CABG: By-pass coronário.

Adaptado do Am. J. Cardiol. 1987; 79: 1.

BIBLIOGRAFIA

- OSLER W.: The Principles and Practice of Medicine. Edición 2. New York: D. Appleton, 1895.
- CORREIA-JUNIOR F., FIUZA M., CORREIA J., PÁDUA F.: Ambulatory ST segment changes and related incidence of silent myocardial ischemia. J. Electrocardiology 1987; 20: 70.
- FIUZA M., CORREIA-JUNIOR F., CORREIA J., PÁDUA F.: Effect of infarct location on the incidence of silent myocardial ischemia in patients with transmural myocardial infarction. Electrocardiology 87. Akademie-Verlag, Berlin; 423-27; 1988.
- PINTO F., FIUZA M., DIAS E. et al: Ventricular dysrhythmias during silent myocardial ischemia. Electrocardiology 88. Excerpta Med., 1989: 135-9.
- FIUZA M., CORREIA J., PINTO F. et al: Real Time Holter ambulatory ECG Monitoring: one year experience. Electrocardiology 88. Excerpta Med., 1989: 123-8.
- CONH P.F.: Total ischemic burden: pathophysiology and prognosis. Am. J. Cardiol 1987; 59: 3C-6C.
- MASERI A., CHERCHIA S., KASKI JC: Mixed angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1987; 56: 30E.
- BRAUNWALD E., KLONER R.A.: The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66: 1146-9.
- BRAUNWALD E., RUTHERFORD J.D.: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the hibernating myocardium. J. Am. Coll. Cardiol. 1986; 8: 1467-70.
- RAHIMTOOLA S.H.: A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary surgery for chronic stable angina. Circulation 1985; 72 (suppl V): 123-35.

11. DYKE S.H., COHN P.F., GORLIN R., SONNENBLIK E.H.: Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using postextrasystolic potentiation. *Circulation* 1974; 50: 649-9.
12. ROSANSKI A., BERMAN D., GRAY R. et al: Preoperative prediction of reserval myocardial asynergy by ventriculography. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 212-6.
13. COHEN M., CHARNEY R., HERSHMAN R. et al: Reversal of chronic ischemec myocardial function after transluminal coronary artery angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 1193-8.
13. COHEN M., CHARNEY R., HERSHMAN R. et al: Reserval of chronic ischemec myocardial function after transluminal coronary artery angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 1193-8.
14. TOPOL E.J., WEISS J.L., GUZMAN P.A. et al: Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by infra-operative transesophageal echocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984; 4: 1123-34.
15. NESTO R.W., KOWALCHUK G.J.: The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1987; 57: 23C-30C.
16. ALAM M., KHAJA F., BRYMER J., MARZELLI M., GOLDSTEIN S.: Echocardiographic evaluation of left ventricular function during coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 20-5.
17. HAUSER A.M., VELLAPPILLIL G., RAMOS R.G., GORDON S., TIMMIS G.C.: Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 193-7.
18. SIGWART U., GRBIC M., ESSINGER A., FICHER A.: Ischemic events during coronary artery ballon obstruction. Rutishaner W., Roskman H. eds. *Silent myocardial ischemia*. Berlin: Springer-Verlag, 1984: 29-36.
19. ROCCO M.B., NABEL E.G., SELWYN A.P.: Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 13C-17C.
20. MULLER J.E., STONE P.H., TURI Z.G. et al: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1515-22.
21. MULLER J.E., LUDMER P.L., WILLICH S.N. et al: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*, 1987; 75: 131-8.
22. DROSTE C., ROSKMAN H: Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*, 1983; 1: 940-5.
23. GLAZIER J.J., CHIERCHIA S., BROWN M.J., MASERI A: Importance of generalized defective perception of painful stimuli as a cause of silent myocardial ischemia in chronic stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1986; 58: 667-72.
24. ELLESTED M.H., KUAN P: Naloxone and asymptomatic ischemia: failure to induce angina during exercise testing. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 982-4.
25. CONH P.F.: Silent myocardial ischemia in patients with a defective warning system. *Am. J. Cardiol.*, 1980; 45: 697.
26. FELDMAN R.L.: Ambulatory electrocardiographic monitoring: The test for ischemia in 1988? *Ann. Int. Med.*, 1988; 608-10.
27. SHOOK T., BALKE C., KOTILANEN P., SELWYN A.P., STONE P.H.: Accuracy of detection of myocardial ischemia by AM and FM Holter techniques. *J. Am. Coll. Cardiol.* (abst), 1986; 7: 104A.
28. O'ROURKE R.: Silent myocardial ischemia. *Curr. Probl. Cardiol.*, 1987; 528-40.
29. NABEL E.G., ROCCO M.B., BARRY J., CAMPBELL S., SELWYN A.P.: Asymptomatic ischemia in patients with coronary artery disease. *JAMA*, 1987; 257: 1923-28.
30. WEIDINGER F., SOCHOR H., CZERMIN J., POSPICHID E., GLOGARD D: Characteristics of transient ischemic episodes in patients with silent and symptomatic exercise-induced myocardial ischemia. *Europ. Heart J.*, 1988; 9: 1081-7.
31. ROSANSKI A., BAIRY C.N., KRANZ D.S. et al: Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 1005-12.
32. AMSTERDAM E.A.: Silent myocardial ischemia, arrhythmias and sudden death: are they related? *Am. J. Cardiol.* 1987; 919-20.
33. HONG R.A., BHANDARI A.K., NEKAY C.R., AU P.K., RAHIMTOOLA M.B.: Lifethreatening tachycardia and fibrillation induced by painless myocardial ischemia during exercise testing. *JAMA*, 1987; 257: 1937-40.
34. CARBONI G.P., LAHIRI A., CASHMAN P.M.M., RAFTERY E.B.: Mechanisms of arrhythmias accompanying ST segment depression on ambulatory monitoring in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1987; 60: 1246-53.
35. DEANFIELD J.E., MASERI A., SELWYN A.P. et al: Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet*, 1983; 2: 753.
36. CONH P.F.: Silent myocardial ischemia: Present status. *Mod. Conc. Cardiov. Dis.*, 1986; 56: 1-5.
37. GOTTLIEB S.O., WEISFELDT M., OUYANG P., MELLITS E.D. GERSTENBLITH G.: Silent myocardial ischemia as a marker for unfavourable outcomes in unstable angina. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 1214-19.
38. MODY F.V., NADEMANEE K., INTARACHAT V. et al: Severity of silent myocardial ischemia on ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with stable angina pectoris: relations to prognosis determinants during exercise stress test and coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1988; 12: 1169-76.
39. EPSTEIN S., QUYYMI A.A., BONOW R.O.: Myocardial ischemia: Silent or symptomatic? *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 1038-43.
40. CERQUEIRA-GOMES M., RAMALHÃO C.: Isquemia miocárdica silenciosa: uma mudança na estratégia de actuação na cardiopatia isquémica? *Rev. Port. Cardiol.* 1987; 6 (2): 213-230.
41. PEPINE C.J., HILL J.A.: Managment of total ischemic burden in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1987; 59: 7C-12C.

Pedido de Separatas:
 Fernando de Pádua
 Cadeira de Medicina III-A. Faculdade de Medicina de Lisboa.
 Hospital de Santa Maria.
 Av. Prof. Egas Moniz
 1699 Lisboa Codex