

STATE OF THE ART EM CARDIOLOGIA: Realidades e Perspectivas da Cardiopatia Isquémica Para os Anos Noventa

RAFAEL FERREIRA

U.T.I.C.. Arsénio Cordeiro. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

INTRODUÇÃO

Afigura-se-nos tarefa gigantesca a elaboração de um trabalho sobre o *estado da arte* em Cardiologia, considerando as diferentes subespecialidades e técnicas que, na década prestes a findar, conheceram um desenvolvimento explosivo. Tal desideratum conduziria, forçosamente, a um trabalho longo, fastidioso, mais próprio de uma monografia, excedendo, seguramente, a intenção do editor da *Acta* ao propor este tema aos vinte e dois presidentes de Colégios de Especialidade da Ordem dos Médicos.

Decidimos, dentro desta perspectiva, acantonarmo-nos na área da cardiopatia isquémica (vastíssima...), com a qual lidamos no dia a dia da nossa actividade assistencial e científica e, sobre a qual, a nossa revisão e perspectivas para a década de 90, poderá ser plasmada pela nossa experiência e visão pessoal do tema.

Seleccionámos para este *up-date*, um conjunto de temas, que vão das ciências básicas, passando pela fisiopatologia e clínica (síndromes isquémicas agudas e isquémia miocárdica silenciosa) até à terapêutica, a um nível, em que as competências e funções do cardiologista e do cirurgião cardíaco se entrelaçam, gerando a nova disciplina de cardiologia de intervenção, que, tendo alguns ilhéus de actuação no nosso País, irá por certo, a partir desses polos de desenvolvimento, alargar-se na década de 90 de forma a recuperar o atraso, de que, a cardiologia portuguesa enferma, nesta nova matéria, neste final dos anos 80. A trombólise na fase aguda do enfarte do miocárdio e a angioplastia coronária são, naturalmente, os temas a incluir.

Mas a cardiopatia isquémica não é só técnicas, não é apenas a actuação diagnóstica e terapêutica à cabeceira do doente. Ela é, antes de mais, prevenção da doença e investigação sobre a sua etiologia e patogenia, que permitam actuar com uma base científica no campo da profilaxia e instituir medidas terapêuticas específicas ao nível dos factores etiológicos. A investigação sobre a etiopatogenia do ateroma, que há mais de um século apaixonou os cientistas, conheceu nos últimos tempos, avanços muito promissores, de tal modo aprofundados que começam a despontar linhas convergentes de investigação envolvendo os dois grandes assassinos da nossa época: a doença aterosclerótica e as doenças malignas. Natural, portanto que comecemos este *estado da arte* por rever os aspectos mais relevantes da epidemiologia e bioquímica das lipoproteínas.

EPIDEMIOLOGIA — LIPOPROTEÍNAS. APOLIPOPROTEÍNAS

Um dos factos mais impressionantes sobre a epidemiologia da doença coronária é a constatação da descida da sua incidência em vários países, em particular nos Estados Unidos

da América, onde em 1981, pela 1.^a vez desde o final dos anos 40, a cardiopatia isquémica foi responsável por menos de 50% das mortes no país. Em 1962 aquele valor tinha subido a 56,1%, assumindo características de uma autêntica epidemia¹. Desde então assistiu-se a uma descida gradual daquele valor, tendo-se gerado um longo debate que ainda hoje se mantém, sobre o ou os factores responsáveis pela diminuição desta epidemia. Segundo Goldman e Cook² a descida dos níveis de colesterol e do tabagismo explicam mais de metade daquela redução, avultando no grupo dos avanços no tratamento médico o desenvolvimento das unidades coronárias responsáveis por um declínio de 13,5% no total da mortalidade por cardiopatia isquémica. Uma análise cuidadosa dos resultados respeitantes ao efeito da modificação do estilo de vida da cardiopatia isquémica, permite realçar uma estreita conexão económico-social. Com efeito, o estudo efectuado nas fábricas Dupont mostrou que os incidentes coronários diminuíram duas vezes mais rapidamente entre os funcionários de nível médio e superior do que entre os assalariados³ (38% e 18% respectivamente). Estes factos permitem assinalar as implicações culturais desta epidemia dos nossos dias no sentido em que esta designação foi aplicada por Virchow cem anos atrás e retomada nos nossos dias por Stamler⁴: uma dieta rica, o tabagismo, hábitos sedentários, o stress psicológico e a tensão social constituem desvios culturais que conduzem a padrões anormais de comportamento.

A redução da mortalidade por cardiopatia isquémica nos EUA, Finlândia, Austrália e Canadá, permite aflorar alguns aspectos contrastantes relacionados com os factores de risco mais habitualmente conotados com a cardiopatia isquémica. Assim, e no que concerne ao consumo de tabaco, os estudos efectuados nos EUA e Finlândia, mostraram diminuição da prevalência entre os homens mas não entre as mulheres, embora ambos os sexos tenham registado uma redução da mortalidade por doença coronária⁵.

Os resultados vindos de vários países (EUA, Finlândia, Austrália, Reino Unido) apoiam a importância da alteração dos hábitos dietéticos realçando o papel protector dos ácidos gordos essenciais (ácido linoleico) e o efeito deletério das gorduras saturadas⁶. Excepções significativas vêm da Grécia, que embora apresente alterações dietéticas semelhantes às dos Estados Unidos, constatam um aumento da doença coronária e de Israel que assiste a uma redução da mortalidade por cardiopatia isquémica apesar do aumento do consumo de gorduras saturadas⁶.

O papel protector das HDL do colesterol também é questionado pelos resultados do British Regional Heart Study⁷: a concentração das HDL do colesterol era mais baixa, em média, no grupo com cardiopatia isquémica. A controvérsia gerada em torno deste resultado⁸ tornou claro que a relação, facilmente aceite, entre HDL-colesterol e doença coronária pode apresentar variações importantes em diferentes comunidades culturais.

Nos últimos anos têm surgido trabalhos que realçam a importância do consumo de peixe e outros frutos do mar, que reduzem o colesterol total e triglicéridos e aumentam as HDL-colesterol, diminuindo a mortalidade por doença coronária⁹. Trabalhos ulteriores mostraram que o efeito benéfico era, nestes casos, devido à percentagem de ácidos gordos poli-insaturados a nível 3 e pode ser reproduzido em estudos de intervenção a curto prazo¹⁰.

A redução da hipercolesterolemia para níveis fisiológicos, quer por meios dietéticos, quer recorrendo à terapêutica farmacológica, que é, hoje em dia, objecto de intensas campanhas de saúde pública não é ainda um tema pacífico entre os cientistas. Michael Oliver, uma das mais poderosas personalidades científicas da cardiologia actual, chamava a atenção em editorial recente¹¹, intencionalmente intitulado *Reducing Cholesterol does not reduce mortality*, para o facto de vários estudos com intervenção dietética ou terapêutica sobre os níveis de colesterol não mostrarem redução da mortalidade global, pese embora o efeito benéfico, indiscutível, sobre a evolução da placa aterosclerótica e a mortalidade cardiovascular. O autor interroga-se sobre os efeitos provocados sobre a biologia celular por anos e anos de redução da colesterolemia, e se não estará aí a explicação para a bem estabelecida relação entre colesterolemia baixa e incidência de doenças malignas.

Um outro ponto, relacionado com os factores de risco, que tem merecido particular atenção nos últimos anos, refere-se aos factores psicológicos, designadamente o chamado comportamento de tipo A, que aparece como factor desencadeante de doença coronária em indivíduos predispostos¹². O eventual benefício obtido com as tentativas de modificar o comportamento de tipo A nos sobreviventes de enfarte agudo do miocárdio, por meio de aconselhamento psicológico, teve resultados divergentes em dois estudos levados a cabo no Estados Unidos: o trabalho de Friedman e col.¹³ mostrou que o grupo submetido a aconselhamento psicológico teve uma redução de acidentes cardíacos major (7,2% vs 13,2%) embora sem redução da mortalidade global. Um estudo semelhante em 516 doentes do Multicenter Post-Infarction Research Group não mostrou relação entre o soco do tipo-A e a sobrevivência ao fim de 2-3 anos de evolução¹⁴. Está documentada por meio de cintigrafia de perfusão, a isquemia miocárdica sintomática ou silenciosa, desencadeada pelo stress mental¹⁵, tema a que voltaremos mais adiante.

Nos últimos anos fizeram-se avanços importantes no conhecimento das fracções lipoproteicas e na génese da placa ateromatosa. Brown e Goldstein¹⁶ isolaram os receptores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Por via destes receptores as LDL são removidas do plasma, captadas pelas células, e degradadas. A hipercolesterolemia familiar que aqueles autores caracterizaram é causada por vários defeitos genéticos, todos eles conduzindo por uma ou outra via a uma redução da captação celular das LDL, com a sua consequente elevação no soro e desenvolvimento precoce e aceleração do processo aterosclerótico. Papel chave neste processo é desempenhado pelo enzima Hmg CoA reductase que regula a biossíntese do colesterol. A síntese de inibidores deste enzima, Lovastatin e outros, que baixam os níveis de LDL constituem um significativo avanço da ciência, se bem que se deva realçar que a maioria dos indivíduos que nas sociedades ocidentais têm aterosclerose e sofrem as consequências das suas complicações não tenham alteração genética quantitativa ou qualitativa dos receptores das LDL. Outros sim, na maior parte dos casos a aterosclerose é devida a um desvio dietético com ingestão excessiva de ácidos gordos saturados e colesterol, que bloqueiam parcialmente a síntese dos receptores LDL, com o consequente aumento das LDL circulantes¹⁷.

Deve reconhecer-se, por outro lado, que a maioria dos doentes com manifestações clínicas de aterosclerose apresentam níveis séricos de colesterol inferiores a 250 mg/dl, valor considerado como limite do normal. O estudo das apoproteínas que conheceu importantes avanços nos últimos anos, fornece elementos para a explicação deste aparente paradoxo. Até ao presente foram identificadas oito apolipoproteínas. A Apo-B é a principal proteína das LDL e estudos conduzidos por Hegele e col.¹⁸ mostraram, recorrendo a técnicas químicas muito elaboradas, que uma mutação da molécula da Apo-B poderia afectar a interacção das LDL com monócitos, macrófagos ou células da parede dos vasos de modo a acelerar o processo de aterogénese¹⁹.

O polimorfismo genético das três apolipoproteínas dos genes do cromossoma 11 (Apo A-I, C-III e A-IV) que são constituintes das HDL, também aparece associado a doença precoce e dislipoproteinemias²⁰.

Estes exemplos, e outros que poderiam ser avançados, justificam a esperança de que, no futuro, um conhecimento mais perfeito do papel das apolipoproteínas, permita explicar o controlo sérico dos níveis das lipoproteínas e o desenvolvimento da aterosclerose. A individualização de defeitos genéticos a vários níveis permitirá uma abordagem selectiva e precoce destas alterações e, portanto, uma profilaxia da aterosclerose mais científica do que a prosseguida actualmente, baseada, não é de mais repeti-lo, num conhecimento incompleto da aterogénese¹⁷.

PATOGENIA DOS SÍNDROMES ISQUÊMICAS AGUDAS

Nos últimos anos a observação clínica e patológica associado a investigação experimental permitiram avanços importantes na compreensão da patogenia dos síndromes isquémicos agudos: angina instável, enfarte agudo do miocárdio e morte súbita coronária²¹.

Os trabalhos da anatomia-patológica de Davies e col.²² chamaram a atenção para que na 3.^a fase da evolução da placa aterosclerótica²³ se desencadeia a fissura e rotura da placa com consequente deposição de plaquetas activadas, formação de trombo e obstrução total ou quase total. Gorlin e col.²⁴ acentuam que a rotura da placa constitui uma ligação entre os 3 síndromas coronários agudos referidos.

O papel das plaquetas neste contexto é extremamente importante e encontra-se, presentemente, sob intensa investigação. Elas parecem estar envolvidas em dois momentos cruciais do processo aterosclerótico — no desenvolvimento da placa aterosclerótica que estreita o lumen vascular e restringe o fluxo sanguíneo e, mais tarde, na formação do trombo, que interrompe totalmente o fluxo¹⁷. O aumento circadiano da agregabilidade plaquetária coincide com os períodos em que mais frequentemente ocorrem os episódios coronários agudos de acordo com os resultados do MILIS Study Group^{25,26}. Assim se compreende que o ácido acetilsalicílico, importante inibidor da actividade plaquetária, reduza a incidência de enfarte do miocárdio e de morte súbita em doentes com angina instável²⁷.

Sob o ponto de vista de estrutura e função plaquetária, deve ainda referir-se o factor de crescimento plaquetário (PDGF-Platelet derived growth factor) importante na fase de formação e estabilização da placa aterosclerótica²³. Observações recentes sugerem que o PDGF esteja envolvido na transformação maligna dos tecidos²⁸ constituindo uma ligação importante entre aterosclerose e cancro, os dois maiores assassinos da nossa Sociedade.

Outros factores angiogénicos²⁹ e a fibronectina³⁰ constituem igualmente plataformas entre aterosclerose e neoplasia

sias, cuja exploração pode significar um imenso potencial clínico, que passa pela proliferação capilar da diabetes, artrite reumatóide, psoríase, etc e já levou Folkman a propor para estas patologias, juntamente com a doença coronária e as doenças malignas, a designação de *doenças angiogénicas*²⁹.

O alargamento sobre este tema, fascinante, sai, naturalmente, do âmbito desta revisão. Regressando aos aspectos clínicos dos síndromas coronários agudos deve referir-se que aperfeiçoamentos técnicos recentes, como a arteriografia coronária quantitativa, a arteriografia coronária post mortem, a angiografia coronária peroperatória e estudos bioquímicos sofisticados, todos sublinharam a importância da trombose sobreposta na placa fissurada, na génese dos quadros de angina instável, enfarte do miocárdio e morte súbita isquémica³¹. A arteriografia coronária facultou duas informações importantes: a realização de exames seriados, antes e após o quadro de angina instável, mostrou a progressão da estenose após controlo da situação aguda³², mostrou ainda, que, na angina instável, as lesões são geralmente excêntricas e de bordos irregulares³³ o que não sucede quando os sintomas são estáveis.

O grupo de Los Angeles utilizou a angioscopia para examinar as artérias coronárias em doentes submetidos a cirurgia por angina instável³⁴. Os doentes com sintomas progressivos mas sem dor em repouso tinham placas fissuradas sem trombo mural; esta rotura pode ocorrer numa lesão pouco significativa, cujo grau de estenose luminal aumenta, mesmo sem formação de trombo. Há observações que apontam para a possibilidade de a intermitência dos sintomas na angina instável ser devido a tromboes intermitentes por deposição plaquetária fugaz. A labilidade destes trombos nos doentes com angina instável é testemunhada pelas medições de fibrinopeptido A no plasma e urina³⁵.

De acordo com Fuster e col.²¹ o conceito fisiopatológico actual da angina instável poder-se-á resumir da seguinte forma: uma estenose ligeira sofre uma lesão mínima ou fissura com rotura da placa. Como consequência aumenta o grau de estenose surgindo sintomas de esforço. Em alguns casos à rotura da placa sobrepe-se um trombo. Este trombo é lábil provocando oclusão arterial intermitente, que explica os episódios transitórios de dor em repouso. As plaquetas depositadas libertam material vasoconstritor que vai reduzir o calibre das coronárias e provocar isquemia. Esta sequência de eventos não exclui a possibilidade de outros factores precipitarem episódios de isquemia na angina instável: vasoconstricção intermitente por disfunção endotelial devida a deficiência do factor relaxante do endotélio ou variações no consumo de oxigénio pelo miocárdio.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA

A isquemia miocárdica silenciosa, isto é, a evidência objectiva de isquemia na ausência de angina ou sintomas equivalentes, constitui um tópico de actualidade em cardiologia pelas suas implicações clínicas, embora o fenómeno tenha sido detectado desde há muito, por Lichtlen³⁶ e Maseri³⁷ entre outros. A revisão dos eventos que se sucedem quando ocorre um episódio isquémico mostra que as fases iniciais, caracterizadas por profundas alterações bioquímicas, mecânicas e eléctricas, são silenciosas³⁸.

A doença ocorre fundamentalmente em dois tipos de populações: indivíduos que nunca tiveram manifestações de cardiopatia isquémica e em que a detecção de isquemia miocárdica transitória é accidental durante a avaliação do indivíduo com outra finalidade; indivíduos com doença coronária já documentada, manifestada pelas formas clássicas já

conhecidas. Nestes doentes além das manifestações sintomáticas existem episódios isquémicos demonstrados por Holter. Prova de Esforço ou Isótopos. Persistem alguns pontos de controvérsia sobre a fisiopatologia da isquemia miocárdica silenciosa. Receptores cardíacos específicos para a dor não existem e vários estudos electrofisiológicos efectuados recentemente permitiram a Mallian³⁹ enunciar as seguintes variáveis incluídas na patogenia da dor anginosa: a existência de estímulos periféricos, a existência de factores moduladores a nível espinal e finalmente, factores centrais. A luz deste esquema complexo poder-se-á compreender alguns achados interessantes como seja o papel facilitador das taquidismias na ocorrência de dor nos episódios isquémicos, a variabilidade da dor durante a realização de angioplastia ou a provocação de dor anginosa pela injeccão endovenosa de adenosina em voluntários saudáveis⁴⁰.

Na avaliação da prevalência da doença parece-nos mais didáctico seguir a classificação proposta por Peter Cohn em 1981⁴¹ que considera três tipos clínicos de isquemia miocárdica silenciosa: o tipo 1, que incluiu indivíduos totalmente assintomáticos, o tipo 2 engloba indivíduos assintomáticos após enfarte agudo do miocárdio mas com documentação de isquemia activa (mas indolor) e o grupo 3 compreende doentes com angina e isquemia silenciosa. Nestes termos considera-se que 2,5 a 10% dos homens entre 35 e 60 anos têm doença coronária activa, mas assintomática; no grupo 2 estima-se que 20% dos doentes pós-enfarte têm isquemia silenciosa e, finalmente no grupo 3, mais de 80% dos episódios de isquemia ocorrem sem sintomas⁴². A determinação da prevalência da doença implica o emprego de métodos de detecção rigorosos. Até ao momento a detecção de isquemia miocárdica silenciosa repousa no ECG de Holter e Provas de Esforço, bem como nas técnicas de exercício acopladas a estudos isotópicos e ecocardiográficos.

A Prova de Esforço, que constitui um método fidedigno de evidenciar isquemia miocárdica silenciosa nos doentes dos grupos 2 e 3 de Cohn, deve ser usada com cautela nos indivíduos assintomáticos, porque a percentagem de falsos positivos é significativa⁴². Não se justifica a sua utilização na população em geral, devendo reservar-se para aqueles que apresentam dois ou mais factores de risco coronário, incluindo nestes uma história familiar significativa. Os diabéticos constituem um grupo de doentes em que esta investigação se justifica de forma sistemática, uma vez que a neuropatia visceral pode contribuir para a ausência de dor durante os episódios de isquemia de miocárdio⁴³. Os grupos profissionais de alto risco, como por exemplo os pilotos da aviação justificam, igualmente, uma investigação, mesmo na ausência de factores de risco significativos. A não ser que a Prova de Esforço seja fortemente positiva, os seus resultados devem ser confirmados por um estudo com radionuclídeos, sendo a cintigrafia de perfusão com Tálcio-201, o método de escolha^{44,45}.

Nos doentes do grupo 2 de Cohn a Prova de Esforço com protocolo mais leve pode ser utilizada para definir a existência de isquemia miocárdica silenciosa, mas para a caracterização dos episódios já se deve recorrer aos registos de Holter⁴⁶ que também podem ser utilizados para a detecção dos episódios quando a Prova de Esforço está contraindicada.

Uma doença que não provoca sintomas só é importante se tem implicações prognósticas. Dois grandes estudos epidemiológicos, o MRFIT⁴⁷ e o Lipids Research Clinics Study⁴⁸ mostraram que uma Prova de Esforço positiva à entrada no estudo era, de longe, o mais forte predictor de morte cardiovascular. Os registos de Holter efectuados em doentes com angina instável internados em Unidades Coronárias, revelaram que episódios transitórios de isquemia silenciosa quando o quadro clínico já se encontra estabilizado, influenciam desfavoravelmente o prognóstico destes doentes⁴⁶. Já em rela-

ção ao grupo 3 de Cohn, doentes com angina de peito estável, o significado prognóstico dos episódios de isquemia miocárdica silenciosa não está tão claramente codificado⁵⁰.

Deve tratar-se a isquemia silenciosa? Até ao presente não foram publicados ensaios aleatorizados do tratamento de doentes com isquemia silenciosa. O facto é que os episódios isquémicos transitórios exercem uma influência negativa no prognóstico, pelo que a sua eliminação é desejável, independentemente de serem silenciosos ou não⁵¹. Os resultados acumulados nos últimos anos sugerem que a carga isquémica total, conjunto de episódios isquémicos sintomáticos e assintomáticos, deve ser tida em conta quando se equaciona este complexo problema. Segundo Peter Cohn⁵² é possível, na actualidade, avançar com recomendações precisas em relação ao tratamento de isquemia silenciosa: nos casos sem evidência de doença coronária devem controlar-se os factores de risco e evitar os factores desencadeantes da isquemia; os que têm isquemia silenciosa após enfarte do miocárdio devem ser tratados com beta-bloqueadores; finalmente os que têm isquemia assintomática juntamente com angina de peito, necessitam a par do beta-bloqueador de um antagonista do cálcio.

TROMBÓLISE NO ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

Os progressos neste campo, podem considerar-se vertiginosos, sendo descritos novos factos, numa sequência impressionante. Eles permitem, desde já, considerar como aquisição definitiva que, em presença de enfarte agudo do miocárdio com poucas horas de evolução, a administração intravenosa de um fármaco trombolítico provoca a reperfusão do miocárdio em risco de que se resulta a diminuição da área de enfarte, a limitação do grau de disfunção ventricular esquerda e, portanto, a melhoria do prognóstico *quod vitam*⁵³.

A redução da mortalidade foi evidenciada, de forma definitiva pelo Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)⁵⁴ e pelo European Cooperative Study Group⁵⁵. Neste último estudo a mortalidade no grupo tratado com rt-PA foi, aos 14 dias de enfarte, de apenas 2, 8% a mais baixa até hoje descrita em ensaios com esta grandeza.

Mas, como sucede frequentemente em ciência, um avanço importante arrasta consigo um grande número de questões adicionais, objecto de intensa controvérsia. É sobre estas que nos vamos debruçar seguidamente, acompanhando, de perto, as ideias expostas por Braunwald⁵³ (Quadro 1).

Alguns problemas surgem, desde logo, na selecção dos doentes. Em 1.º lugar o valor da trombólise nos enfartes da parede inferior, que tem levantado alguma controvérsia. No ensaio do GISSI não se registou melhoria da mortalidade nos casos de enfarte inferior⁵⁶. Outros estudos, no entanto, apontam para uma melhoria do prognóstico nestes doentes, entre eles o ensaio cooperativo Australiano⁵⁷ e o de White e col.⁵⁸. Na nossa opinião a explicação para a disparidade entre os resultados encontrados por diversos autores entronca na heterogeneidade da população incluída sob o rótulo de enfarte inferior. Com efeito, nós próprios⁵⁹ e outros autores⁶⁰ mostrámos que os doentes com enfarte da parede inferior e depressão do segmento ST em precordiais direitas, apresentam maior morbidade e mortalidade, constituindo um sub-grupo bem delimitado em oposição aos doentes que apresentam alterações electrocardiográficas apenas nas derivações da parede inferior, e que seguem uma evolução muito mais favorável. O 1.º grupo deverá, quanto a nós, seguir para efeitos de indicação para terapêutica trombolítica, os mesmos critérios aplicados aos enfartes da parede anterior. Quanto aos doentes do 2.º grupo desde que tenham mais de 3 horas de evolução e estejam hemodinâmi-

QUADRO 1 — Trombólise no Enfarte Agudo do Miocárdio Problemas não resolvidos

I — SELECÇÃO DOS DOENTES

- Enfarte da parede inferior
- Enfarte com depressão ST
- Doentes de alto risco
- Doentes internados tardiamente

II — FÁRMACOS TROMBOLÍTICOS

- APSAC versus rt-PA
- Sinergismo de diferentes trombolíticos
- Agentes trombolíticos de 3.ª geração
- Farmacocinética ideal dum agente trombolítico

III — FÁRMACOS ADJUVANTES

- Papel da heparina e anti-agregantes plaquetários
- Beta-bloqueadores e antagonistas do cálcio na recuperação da célula miocárdica
- Os inibidores dos radicais livres de oxigénio na diminuição da lesão de reperfusão após trombólise

IV — REVASCULARIZAÇÃO MECÂNICA

- Identificação dos doentes que não respondem à trombólise
- Lugar da coronariografia de urgência seguida de angioplastia ou cirurgia coronária
- Lugar da coronariografia tardia e angioplastia na avaliação pós-trombólise

Adaptado dos quadros N.ºs 2, 3, 4 e 5 ref.ª 53.

camente equilibrados, é provável que o benefício seja menor que os riscos e custos, inerentes a esta terapêutica (nomeadamente hemorragia grave). Deve, no entanto, ter-se em conta que, tratando-se de uma medida terapêutica a instituir logo após a primeira observação do doente, nem sempre é possível pelos elementos clínicos disponíveis, avaliar correctamente a evolução subsequente. O benefício da dúvida deverá favorecer a indicação para trombólise.

Na maior parte dos ensaios com terapêutica trombolítica, a evolução do segmento ST foi considerada um critério maior de inclusão no estudo. O GISSI⁵⁶ foi dos poucos que incluiu doentes que apresentavam apenas depressão do segmento ST. Este grupo de doentes não mostrou melhoria de sobrevivência quando submetido a terapêutica com estreptocinase. É possível que a explicação para este achado, resida em que se trata de enfartes pequenos ou que não se assista a uma trombose coronária persistente, podendo já ter havido lise espontânea na altura em que o ECG é registado⁵³.

Outros problemas em que ainda não se obteve consenso entre os investigadores, diz respeito aos doentes em alto risco: classe III e IV de Killip, doentes com enfartes prévios e doentes com re-oclusão precoce pós terapêutica trombolítica.

Um aspecto, ainda relacionado com a selecção de doentes, que tem sido discutido mais recentemente, é o do potencial benefício da trombólise tardia. Os trabalhos experimentais prosseguidos ao longo da década de 70, mostraram que a recuperação do miocárdio em sofrimento isquémico, depende da precocidade da intervenção⁶¹. Mas já no ensaio do ISIS-2⁵⁴ se verificou uma melhoria da sobrevivência às 5 semanas mesmo quando a terapêutica foi iniciada 12 a 24 horas após o início dos sintomas. Estas observações, que não são únicas, justificam uma série de considerações que podem ter, no futuro, relevância clínica.

A persistência da dor isquémica após o episódio inaugural, embora com variações de intensidade e afastada criteriosamente a possibilidade de origem pericárdica, significa que se mantém tecido miocárdico em risco de necrose. O miocárdio necrosado já não provoca dor. A persistência da dor, justi-

fica, em princípio, que se alargue o prazo de 4-6 horas que os ensaios clínicos já efectuados mostraram ser aquele em que se obtêm os maiores efeitos da trombólise. Esta prática vem ao encontro do conceito de enfarte prolongado e extensão do enfarte, que se encontram, por estudos seriados de enzimas, nas primeiras 72 horas de evolução, e que o grupo da UTIC-Arsénio Cordeiro tem estudado entre nós^{62,63}.

Se o enfarte está completado às 4-6 horas de evolução (se já não tem dor e está clinicamente estável) quando chega à Unidade de Urgência justifica-se ainda uma terapêutica trombolítica tardia? A resposta do TIMI-I é negativa, pois não há nestes doentes melhoria da função ventricular⁶⁴.

No entanto, observações recentes apontam para um benefício tardio da desobstrução do vaso coronário. Com efeito, sabe-se hoje, que após o enfarte agudo do miocárdio se assiste a uma remodelação complexa do miocárdio ventricular, envolvendo a expansão do enfarte e a dilatação dos segmentos indomnes^{65,66}. O enfarte reduz a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo⁶⁷, aumenta o volume e pressão telediastólica e, esquentemente, aumenta a tensão parietal⁶⁸. Esta elevação da tensão parietal condiciona a expansão do enfarte e a dilatação dos segmentos não enfartados, levando, mais tarde, à insuficiência cardíaca. A ecocardiografia tem contribuído de forma decisiva para documentar este tipo de evolução^{65,69}. É possível que o estabelecimento tardio do fluxo na artéria relacionada com o enfarte reduza a dilatação do ventrículo esquerdo^{70,71}. Uma linha de investigação importante, neste momento, consiste na possibilidade de influenciar favoravelmente a remodelação do miocárdio ventricular, após o enfarte do miocárdio, pela utilização precoce de fármacos inibidores do enzima conversor^{72,73}.

Outro grupo de problemas ainda não resolvidos em relação à terapêutica trombolítica e, portanto, objecto de controversia diz respeito aos próprios fármacos empregues⁵³ (Quadro I). Os fármacos da 1.^a geração, estreptocinase e urocinase, foram largamente ensaiados, as suas vantagens e limitações são bem conhecidas. Os fármacos da 2.^a geração, activador do plasminogénio tecidual activo (rt-PA), a estreptocinase acilada (APSAC) e a prourocinase encontram-se em intensa investigação em ensaios cooperativos, com vantagens potenciais atribuídas a uns e outros mas que não passaram o crivo da avaliação clínica. Assinale-se desde já que o APSAC surge como tão eficaz em termos de reperfusão como os seus concorrentes⁷⁴ com a vantagem significativa de a sua administração em injeção endovenosa directa permitir a utilização mais precoce, pré-hospitalar^{75,76}.

O outro aspecto que cataliza a atenção dos investigadores no presente, é a possibilidade, já demonstrada *in vitro* e no animal de experiência⁷⁷, de obter acção sinérgica entre diferentes fármacos trombolíticos. Esta possibilidade já foi ensaiada na espécie humana⁷⁸, usando a pró-urocinase e o rt-PA. Encontra-se presentemente em investigação o emprego de formas mutantes de rt-PA e o acoplamento de rt-PA a anticorpos monoclonais antifibrina que aumenta a especificidade da fibrina⁵³.

Um terceiro conjunto de problemas sobre os quais não existe consenso entre os investigadores concerne às terapêuticas adjuvantes da trombólise no enfarte agudo do miocárdio (Quadro I). A heparina tem sido usada em vários ensaios com a finalidade de reduzir a incidência de reoclusões coronárias, mas a sua verdadeira utilidade não foi ainda estabelecida⁷⁹. No ISIS-II, foi ensaiada a aspirina de forma prospectiva e aleatorizada, tendo-se observado um aumento da sobrevivência quando associada à estreptocinase⁵⁴.

Outros anticoagulantes e agentes anti-plaquetários encontram-se em fase de investigação, tais como: anticorpos monoclonais para os receptores glicó proteicos da membrana plaquetária; inibidores da síntese do tromboxano A₂; bloqueadores dos receptores da serotonina etc.⁵³. O papel dos bloqueadores beta-adrenérgicos e dos antagonistas do cálcio

na preservação da célula miocárdica na sequência de trombólise eficaz não está definitivamente esclarecido. O ISIS-I avaliou o efeito do atenolol em mais de 16 000 doentes internados por suspeita de enfarte agudo do miocárdio e mostrou uma redução significativa da mortalidade no grupo tratado⁸⁰. O TIMI II-B, presentemente em curso, pretende testar se o metoprolol, um bloqueador beta-1 selectivo, é benéfico em termos de tamanho de enfarte, função ventricular esquerda e sobrevivência quando administrado após terapêutica fibrinolítica com rt-PA. Os antagonistas do Cálcio também podem proteger o miocárdio reperfundido no animal de experiência⁸¹ mas o benefício resultante da sua utilização após trombólise, no enfarte agudo do miocárdio, não está esclarecido.

Uma outra abordagem terapêutica presentemente sob intensa investigação é a que se relaciona com o conceito de radicais livres de oxigénio. Estes, que são moléculas de oxigénio com um radical livre, têm a capacidade de lesar as membranas celulares, e formam-se em grande quantidade quando o miocárdio isquémico é reperfundido⁸². A reperfusão do miocárdio pode, deste modo, considerar-se como uma espada de dois gumes, na expressão feliz de Braunwald⁸³; por um lado, ela é indispensável para a salvação do tecido isquémico, mas, por outro lado, produz radicais livres de oxigénio, susceptíveis de matar células que ainda eram viáveis. Daí nasceu a ideia de juntar fixadores (*scavengers*) dos radicais livres ao agente trombolítico, reduzindo a lesão de reperfusão e aumentando a recuperação do miocárdio. A superóxido dismutase é um desses agentes já usado no laboratório⁸⁴ e idêntico papel parece poder atribuir-se à deferoxamina um conhecido quelador do ferro, popularizado no tratamento da hemocromatose⁸⁵. Encontra-se presentemente em curso um ensaio clínico utilizando a superóxido dismutase humana.

Finalmente, o lugar da revascularização mecânica, após terapêutica fibrinolítica também apresenta pontos de controversia significativos. Adiante-se, desde já, que em 30% dos doentes submetidos a tentativa de trombólise se regista um insucesso, e a identificação destes doentes não é fácil por métodos não invasivos⁸⁶. Estará então indicado fazer coronariografia a todos os doentes submetidos a trombólise? e quando? precoce seguida de angioplastia imediata, ou tardia com angioplastia electiva? Três ensaios credenciados⁸⁷⁻⁹ sugerem que a angioplastia de emergência efectuada por rotina, nos doentes com indicação para tal, logo após a terapêutica trombolítica, não traz resultados benéficos e, por vezes, até é desfavorável para a evolução clínica dos doentes. Por outro lado são frequentes as complicações nas angioplastias de recurso efectuadas em doentes em que fálhou a tentativa de desobstrução coronária por meios farmacológicos⁹⁰. Parece, pois, que com os dados disponíveis presentemente, não está indicado fazer coronariografia a todos os doentes submetidos a trombólise e, muito menos, fazê-la precocemente.

Resta-nos o problema da realização de coronariografia electiva antes da alta hospitalar por rotina seguida, ou não, de cirurgia de revascularização⁵³. Esta prática é seguida em centros mais avançados e deve ser avaliada em oposição à posição mais conservadora, de avaliar o grau de isquemia residual por métodos não invasivos (prova de exercício; estudos com radioisótopos após esforço) e actuar seguidamente de acordo com a informação que eles facultam. Um facto é certo, verificado por múltiplos centros, e deve estar presente na mente de todos os clínicos que aplicam esta terapêutica aos seus doentes: uma trombólise eficaz diminui a extensão da área necrosada, aumentando o miocárdio em sofrimento isquémico e, portanto, as manifestações dessa instabilidade, angor pectoris e arritmias malignas, serão mais frequentes. Os doentes nesta situação devem ser estreitamente vigiados e avaliados a fim de, oportunamente, se tomarem as decisões

terapêuticas apropriadas a fim de impedir novos acidentes coronários agudos.

ANGIOPLASTIA CORONÁRIA

Desde a sua introdução por Andreas Gruentzig em 1977⁹¹ a angioplastia coronária (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty — PTCA) ganhou larga aceitação como forma não cirúrgica de tratamento da cardiopatia isquémica, de tal forma de o número de PTCA efectuadas nos USA aumentou de 32.306 em 1983 para 175.680 em 1987⁹². Os números disponíveis em relação a vários países da Europa e Continente Americano apontam igualmente para um aumento em progressão geométrica, tanto do número de Centros como de número de angioplastias efectuadas⁹². A angioplastia coronária constitui, graças ao seu desenvolvimento, o núcleo central de um novo conceito, cardiologia de intervenção, que tão profundamente alterou o significado do laboratório de hemodinâmica e as relações entre a cardiologia médica e cirúrgica⁹³.

Passados 10 anos sobre as primeiras apresentações de resultados⁹⁴ e procurando ter uma perspectiva actual, as questões que deem ser levantadas são as seguintes⁹⁵:

1. Indicação para angioplastia coronária, 2. Formação dos técnicos de angioplastia, 3. PTCA versus cirurgia de bypass coronário, 4. Evolução dos equipamentos e alargamento das indicações para angioplastia, 5. Prognóstico à distância dos doentes submetidos a PTCA.

A indicação clássica para PTCA baseia-se na demonstração de isquémia do miocárdio, na presença da lesão (ou lesões) acessíveis a dilatação, com boas possibilidades de sucesso e expectativa de baixa probabilidade de complicações. A maior parte destes doentes terão angina de peito crónica estável, ou isquémia miocárdica silenciosa, e terão uma única lesão significativa. A função ventricular deverá ser boa. Outros doentes têm angina instável, caracterizada por episódios prolongados de dor torácica em repouso com alterações transitórias do segmento ST no ECG⁹⁶.

Os aperfeiçoamentos técnicos conseguidos e a experiência crescente das angioplastias tem permitido alargar progressivamente a sua utilização nas lesões mais complexas. Estenoses múltiplas e alongadas, estenoses calcificadas em segmentos tortuosos podem presentemente ser dilatadas em mãos experientes e habilidosas com os meios técnicos mais avançados⁹⁷. No entanto, a taxa de complicações é mais elevada.

Estas indicações em evolução⁹² incluem: angina estável ou instável em doença coronária múltipla; angina pós-enfarte recente; angina variante com lesões fixas significativas; enfarte agudo do miocárdio; *bypass* coronário obstruído com angina; doentes de alto risco inoperáveis; doentes idosos (> 75 anos).

A realização da angioplastia em lesões coronárias múltiplas constitui um dos temas de maior controvérsia neste segmento da comunidade científica estudando-se a sua eficácia versus a cirurgia de *bypass* coronário em cinco ensaios cooperativos presentemente em andamento nos USA e na Europa⁹⁸.

Outro aspecto de importante controvérsia actual é a realização de PTCA na fase aguda do enfarte do miocárdio. A PTCA foi utilizada na sequência da terapêutica trombolítica⁸⁹, ou como atitude primária⁹⁹ no contexto de enfarte agudo do miocárdio em evolução. Os resultados do ensaio TIMI II-A⁸⁹ mostram não haver benefício, em termos de melhoria da função ventricular e mortalidade, pela realização da PTCA na fase aguda do enfarte e que a taxa de complicações é mais elevada.

Um grande estudo cooperativo, aleatorizado, o TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction) no

qual foi administrado inicialmente rt-PA seguido de aleatorização para PTCA imediata ou electiva, os resultados levaram os autores a concluir que em doentes submetidos a terapêutica trombolítica com resultado favorável não se oferece benefício em efectuar PTCA imediata, nos que apresentam lesões obstrutivas significativas¹⁰⁰. No trabalho de Ellis e col⁹⁹ a mortalidade hospitalar no grupo em que se tentou angioplastia de emergência, e esta não teve êxito, subiu a 43%. No mesmo sentido aponta a experiência do grupo cooperativo Europeu, que analisou o potencial benefício da PTCA após terapêutica trombolítica no enfarte agudo do miocárdio¹⁰¹.

Deste modo, o papel da PTCA no enfarte agudo do miocárdio, mantém-se um ponto de discórdia¹⁰² mesmo quando se consideram sub-grupos de doentes. O TIMI II-B recentemente publicado¹⁰³ descreve os resultados de 3 262 doentes tratados com rt-PA que foram aleatoriamente distribuídos por dois grupos: um submetido a cateterismo e angioplastia da artéria relacionada com o enfarte no intervalo de 18 a 48 horas; outro sujeito a terapêutica conservadora em que aquelas medidas só eram tomadas se houvesse sinais evidentes de isquémia do miocárdio. O *follow-up* de 1 ano mostrou não haver benefício, em termos de função ventricular e mortalidade, pela adopção da estratégia mais intervencionista.

Na opinião de Chaitman¹⁰⁴ na fase actual dos nossos conhecimentos, tendo em conta as limitações dos métodos não invasivos para eleger as causas de insucesso na terapêutica trombolítica, devem considerar-se para angioplastia coronária de emergência os seguintes sub-grupos: os doentes que mantêm dor cardíaca isquémica ou acentuação das alterações do segmento ST nas 2 horas após a terapêutica trombolítica, os que têm reoclusão precoce com instabilidade hemodinâmica e, finalmente, os que são internados precocemente mas que têm contra indicações para trombólise.

A reestenose, restabelecimento da estenose arterial ao nível do segmento dilatado nos 8 meses após a PTCA, aparece em percentagens que variam entre 20 e 45%, sendo máxima nas lesões localizadas na origem da descendente anterior¹⁰⁵. Outros factores anatómicos que favorecem a reestenose incluem a gravidade da lesão prévia e o facto das lesões serem proximais¹⁰⁶. Em relação aos factores clínicos que podem afectar a reestenose a instabilidade da angina ou a existência de componente vasoespástico parece ser o mais significativo¹⁰⁷.

Tem-se desenvolvido intensa investigação no sentido de esclarecer os mecanismos fisiopatológicos que conduzem à reestenose e as intervenções farmacológicas susceptíveis de as prevenir¹⁰⁶⁷. A produção, pela angioplastia com sucesso, de uma lesão controlada, sobre a qual se realiza uma agregação plaquetária e proliferação celular com hiperplasia do músculo liso, parece ser o mecanismo básico que leva à reestenose.

As abordagens terapêuticas têm incluído a aspirina isolada ou associada a dipiridamole, sulfpirazona, dextran¹⁰⁶. Estes agentes têm-se mostrado mais eficazes em impedir a trombose pós-angioplastia, do que em influenciar a reestenose¹⁰⁸. A heparina, empregue de forma sistemática após a PTCA, para impedir a trombose precoce, pode pela sua acção de inibição da proliferação do músculo liso¹⁰⁹ actuar igualmente sobre o processo de reestenose. Também os antagonistas do cálcio não mostraram ter interferência favorável sobre o processo de reestenose¹¹⁰⁻¹.

Ultimamente gerou-se grande expectativa pela utilização de *Stents* intravasculares para impedir a oclusão e reestenose após angioplastia transluminal. A ideia original veio da Suíça¹¹² e consiste numa rede de aço auto-expansível que pode ser implantada de forma não cirúrgica nas coronárias ou artérias periféricas. Mais recentemente a experiência do grupo alargou-se aos enxertos do sistema aorto-coronário com resultados preliminares satisfatórios, tanto no que diz

respeito à técnica de implantação como ao seguimento dos doentes¹¹³. Segundo Ellis e Topol numa revisão recente¹¹⁴, dois aspectos do problema aguardam solução: se os *Stents* eliminaram a necessidade de cirurgia de bypass para as complicações isquémicas agudas da angioplastia coronária e qual o comportamento à distância em termos de manter a permeabilidade do vaso. Uma vez provada a segurança e eficácia dos *Stents* tornar-se-á necessária uma comparação aleatorizada com a angioplastia standard para avaliar o seu exacto lugar no tratamento da cardiopatia isquémica¹¹⁴.

Finalmente, a combinação da angioplastia de balão com as técnicas de raio laser (angioplastia por laser) começa a ser usada com a finalidade de destruir a placa ateromatosa, reduzindo a agregação plaquetária e impedindo a proliferação do músculo liso, principais factores implicados na reestenose¹¹⁵.

A aplicação desta técnica nas artérias coronárias é difícil: um trabalho de Isner em corações post-mortem mostrou mais de 50% de perfurações arteriais¹¹⁶. O grupo Francês de Toulouse, um dos líderes desta técnica, estudou per-operatoriamente 10 doentes¹¹⁷. Embora tecnicamente exequível constatou-se uma incidência de 88% de reestenoses, num controlo angiográfico efectuado à 3.^a semana. Parece, portanto, legítimo concluir-se que, embora tecnicamente possível in vivo, a angioplastia por laser necessita de muito trabalho experimental e clínico antes de poder ser usada como modalidade terapêutica em doentes com cardiopatia isquémica¹¹⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Passámos em revisão alguns dos avanços mais recentes no campo de cardiopatia isquémica e procurámos perspectivar o seu desenvolvimento e consolidação para os anos 90.

Alguns dos tópicos focados têm maior impacto clínico, tanto sob o ponto de vista de compreensão do mecanismo das doenças como de novas e poderosas achegas ao seu tratamento. O apetrechamento com os meios técnicos necessários à sua implantação e desenvolvimento não só nos centros de referências mas também em muitos outros hospitais com serviços de cardiologia, constitui o grande desafio que os Cardiologistas Portugueses devem enfrentar até ao final do século.

Outros pontos referenciados nesta revisão aproximam a cardiologia das ciências básicas e constituem um apelo à comunidade universitária e científica para que se mantenha actualizada e actuante, atenta às direcções fundamentais da investigação, que deverá ser sempre possível, mesmo que os meios disponíveis sejam escassos¹¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. MCINTOSH H.D. — Risk factors for cardiovascular disease and death. A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 24-30.
2. GOLDMAN L., COOK E.F. — The decline of ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative efforts of medical intervention and changes in life style. *Ann Intern Med* 1984; 101: 825-36.
3. PELL S., FAYERWEATHER W.E. — Trends in the incidence of myocardial infarction and in associated mortality and morbidity in a large employed population, 1957-83. *N Engl J Med* 1985; 312: 1005-11.
4. STAMLER J. — Review of primary prevention trials of coronary heart disease. *Acta Med Scand (Suppl)* 1985; 701: 100-28.
5. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Risk factor changes and mortality results. *Jama* 1982; 248: 1465-77.
6. MARMOT M.G. — Understanding trends in coronary heart disease mortality. In Sobel B E, JULIAN D.G., HUGHENHOLTZ P.G., Perspectives in Cardiology 1988. Current Med Literature, London; Pgl-12, 1988.
7. POCOCK S.J., SHAPER A.G., PHILLIPS A.N., WALKER M., WHITEHEAD T.P. — High density lipoprotein cholesterol is not a major risk factor for ischemic heart disease in British men. *Br Med J* 1986; 292: 515-9.
8. EDITORIAL — HDL and ischemic hearts disease in Britain. *Lancet* 1986; 1: 481-2.
9. KROMHOUT D., BOSSCHIELER E.B., DE LEZENNEC C. — Fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N ENGL J MED*; 1985; 312: 1205-9.
10. KROMHOUT D., VAN'T VEER P., DE LEZENNEC C. — The intake of N-3 polyunsaturated fatty acids, selenium and 20 year mortality from coronary heart disease (The Zutphen Study). *Eur Heart J* 1986; 7(suppl 1): 17.
11. OLIVER M.F. — Reducing Cholesterol does not reduce mortality. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 814-7.
12. APPELS A., MULDER P. — Type A behaviour and myocardial infarction. A 9.5 year follow-up of a small cohort. *Int J Cardiol* 1985; 8: 465-70.
13. FRIEDMAN M., THORENZEN C.E., GILL J.J., E COL. — Alteration in Type A behaviour and reduction in cardiac recurrences in postmyocardial infarction patients. *Am Heart J* 1984; 108: 237-48.
14. CASE R.B., HELLER S.S., CASE N.B., MOSS A.L., and the multicenter post-infarction research group. Type A behaviour and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312: 737-41.
15. DEANFIELD J.E., SHEA M., KENSETT M., ET AL. — Silent myocardial ischemia due to mental stress. *Lancet* 1984; II: 1001-5.
16. BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L. — A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis *Science* 1986; 232: 34.
17. BRAUNWALD E. — On future directions for cardiology. *Circulation* 1988; 77: 1332.
18. HEGELE R.A., HUANG L.S., HERBERT P.N., et al. — Apolipoprotein B-gene DNA polymorphisms associated with myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 1509.
19. ROSS R. — The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488.
20. ORDOVAS J.M., SCHAEFER E.J., SALEM D., et al. — Apolipoprotein A₁ gene polymorphism associated with premature coronary artery disease and familial hypoalphalipoproteinemia. *N Engl J Med* 1988; 314: 671.
21. FUSTER V., BADIMAN L., COHEN M., et al. — insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20.
22. DAVIES M.J., THOMAS A.C. — Plaque fissuring; the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Brit Heart J* 1985; 53: 363.
23. ROSS R. — The pathogenesis of atherosclerosis. In Braunwald E, editor: Heart disease, 3rd edition. Philadelphia, 1988. W.B. Saunders, pg. 1135-52.
24. GORLIN R., FUSTER V., AMBROSE J.A. — Anatomic-Physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation* 1986; 74: 6.
25. MULLER J.E., STONE P.H., TURI Z.G., and MILIS STUDY GROUP — Circadian Variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315.
26. 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.
27. LEWIS H.D. Jr., DAVIS J.W., ARCHIBALD D.G., et al. — Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396.
28. ANTONIADES H.N., PANTAZIS P., GRAVES D.T., et al. Platelet-derived growth factor: a link to malignant transformation. *Cancer cells* 1984; 3: 145. Citado por Ref.² 17.
29. FOLKMAN J., KLAGSBRUN M. — Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442.
30. HYNES R.O. — Fibronectins. *Sci Am* 1986; 254: 42. Citado por Ref.² 17.
31. FUSTER V., CHESEBRO J.H. — Mechanisms of unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 315: 1023.

32. AMBROSE J.A., WINTERS S.L., ARORA R.R., et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 472-8.
33. AMBROSE J.A., WINTERS S.L., STERN A., et al. — Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 609-16.
34. SHERMAN C.T., LITVAK F., GRUNDFEST W. et al. Coronary angiography in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 315: 913.
35. THEROUX P., LATOUR J.G., LEGER C., DELARA J. — Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. *Circulation* 1987; 75: 156-62.
36. LICHTLEN P. — The hemodynamics of clinical ischemic heart diseases. *Ann Clin Res* 1971; 3: 333-43.
37. MASERI A., MIMMO R., CHIERCHIA S., et al. Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest* 1975; 5: 625-33.
38. PEPINE C.J. — Silent ischemia: etiology, prevalence and prognosis. *Learning Center Highlights* 1986; 2: 14-17.
39. MALLIANI A. — The link between transient myocardial ischemia and pain. In Singh BN editor, "Silent myocardial ischemia and angina". Pergamon Press, New York, 1988, pg 34-47.
40. SYLVEN C., BEERMAN B., JANGON R., BRANDT R. — Angina pectoris like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers. *Br Med J* 1986; 293: 227-30.
41. COHN P.F. — Assymptomatic coronary artery disease. *Mod Concepts Cardiovas Dis* 1981; 50: 55-60.
42. COHN P.F. — Prevalence and significance of assymptomatic coronary artery disease. In Singh BN editor, *Silent myocardial ischemia and angina* Pergamon Press, New York, 1988, pg. 85-92.
43. Chipkin S.R., FRID D., ALBERT J.S., et al. — Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerance testing in patients with and without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 61-5.
44. GUINEY T.E., POHOST G.M., McKUZIK K.A., BELLER G.A. — Differentiation of false from true positive ECG responses to exercise stress by Thallium-201 perfusion imaging. *Chest* 1981; 23: 4-10.
45. CORREIA M.J., REBELO J.R., COUTINHO G., e col. — Comparação entre a electrocardiografia de Holter e a cintigrafia com Talio-201 na detecção de isquemia do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 1989; 8: 95-104.
46. COHN P.F., SODUMS M.T., LAWSON W.E. et al. — Frequent episodes of silent myocardial ischemia after apparently uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 982-5.
47. GOTTLIEB S.O., WEISSFELDT M.L., OUYANG P., et al. — Silent ischemia as a marker of early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-9.
48. VOM ARMIN T. — Silent Ischemia. In SOBEL B.E., JULIAN D.G., HUGENHOLTZ P.G. editors. *Perspectives in Cardiology* 1988. Current Medical Literature, Ltd, London. Pag. 68-72.
49. CREA F. — Should silent ischaemia be treated? *Controversies in Cardiology* 1989; 1: 5-9.
50. COHN P.F. — Silent Myocardial ischemia. *Ann Int Med* 1988; 109: 312-17.
51. BRAUNWALD E. — Thrombolytic reperfusion of acute myocardial infarction: resolved and unresolved Issues. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 85A-92A.
52. ISIS-2 COLLABORATIVE GROUP. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 patients with suspected acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 (Suppl A): 3A-13A.
53. VAN DE WERF F., for the investigators of the European cooperative Study Group for rt-PA. Lessons from the European Cooperative rt-PA versus placebo trial. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 (Suppl A): 14A-19A.
54. Grupo Italiano per lo studio della streptochinase nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 1397-402.
55. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to four hours after onset of myocardial infarction. *Lancet*, 1988; 1: 203-7.
56. WHITE H.D., NORRIS R.M., BROWN M.A., et al. — Effect of intravenous streptokynase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317:850-5.
57. REBELO J.R., SÁ M.E.P., FERREIRA R., RIBEIRO C. — Depressão, do segmento ST em precordiais no enfarte da parede inferior. Correlação entre a clinica e o electrocardiograma. *Rev Port Cardiol* 1988; 2: 593-600.
58. GOLDBERG H.L., BORER J.S., JACOBSTEIN J.G., et al. — Anterior ST depression in acute inferior myocardial infarction: indicator of postero-lateral infarction. *Am J Cardiol* 1981; 48: 1009.
59. FERREIRA R. — Redução da extensão do enfarte do miocárdio. Significado clinico e revisão sobre as aquisições da experimentação animal. In "Enfarte do Miocárdio Experimental" Tese de Doutoramento, Lisboa, 1979. Pag 1-51.
60. FERREIRA R. SÁ M.E.P. — Reinfarto precoce. Significado clinico, implicações terapêuticas. *Rev Port Cardiol* 1983; 2: 157-60.
61. SÁ M.E.P., BRITO B., FERREIRA R., RIBEIRO C. — Estudos Enzimológicos no enfarte agudo do miocárdio. I—Avaliação do tamanho do enfarte pelo isoenzima CK-MB. Diferentes padrões de necrose. *Rev Port Cardiol* 1983; 2: 571-78.
62. SHEEHAN F.H., BRAUNWALD E., CANNER P., et al. — The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on rt-PA and streptokinase from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI phase I) trial. *Circulation* 1987; 75: 817-29.
63. ROBERTS C.S., MACLEAN D., BRAUNWALD E., et al. — Topographic changes in left ventricle after experimental induced myocardial infarction in the rat. *Am J Cardiol* 1983; 5: 871-6.
64. SÁ M.E.P., DELGADO C., PAIS F., et al. — Características clinicas e ecocardiograficas da expansão no enfarte do miocardio complicado. *Rev Port Cardiol* 1989; 8 (Suppl 1): 100 (resumo).
65. FERREIRA R., REBELO J.R., SA M.E.P., et al. — Avaliação da funcao ventricular esquerda no pos—enfarte do miocardio pela angiografia de radionuclidos de equilibrio. Seguimento de 1 ano. *Rev Port Cardiol* 1989; 8: 19-28.
66. MCKAY R.G., PFEFFER M.A., PASTERNAK R.C., et al. — Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; 74: 693-702.
67. ERLEBACHER J.A., WEISS J.L., EASTON L.W., et al. — Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two-dimensional ecocardiographic study. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1120-6.
68. KENNEDY J.W., RITCHIE J.L., DAVIS K.B., et al. — Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 1477-82.
69. JEREMY R.W., HACKWORTHY R.A., BANTOVICH G., et al. — Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 989-95.
70. PFEFFER J.M., PFEFFER M.A., BRAUNWALD E. — Influence o chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84-95.
71. PFEFFER M.A., LAMAS G.A., VAUGHAM D.E., et al. — Progressive ventricular dilatation following anterior myocardial infarction: effects of captopril. *N Engl J Med* 1988; 314: 80-5.
72. AIMS TRIAL STUDY GROUP. — Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545-49.
73. GALIEN A.V.D., TAKENS L.H., LIE K.I. — Pre—hospital thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: percentage of evaluable patients and pitfalls. Results of a Dutsch multicenter pre—hospital study. *Europ Heart J* 1989; 10 (Abstr. Suppl): 122.
74. SCHOFER J., MATHEY D.G., VOELZ P., et al. — Pre-hospital Thrombolysis in acute myocardial infarction — a double-blind randomized trial. *Europ. Heart J.* 1989; 10 (Abstr. Suppl): 122.
75. COLLEN D., STASSEN J.M., STUMP D.C., VERSTRAETE M. — Synergism of thrombolytic agents in vivo. *Circulation* 1986; 112: 1083-4.
76. COLLEN D., VAN de WERF F. — Coronary arterial thrombolysis with low-dose synergistic combinations of recombinant tissue-type plasminogen activator (t-PA) and recombinant single-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA) for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 431-4.

79. KAPLAN K., DAVISON R., PARBER W., et al. — Role of heparin after intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol* 1987; 59: 241-4.
80. ISIS-I (first international Study of infarct survival) collaborative group. — Randomized trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; II: 57-66.
81. CAMFBELL C.A., KLONER R.A., BRAUNWALD E. — Effect of intracoronary verapamil on infarct size in dogs subjected to coronary artery occlusion with transient reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1169-74.
82. M.C. CORD J.M. — Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159.
83. BRAUNWALD E., KLONER R. — Myocardial reperfusion a double-edged sword. *J Clin Invest* 1985; 76: 1713.
84. AMBROSIO G., BECKER L.C., HUTCHINS G.M., et al. — Reduction in experimental infarct size by recombinant human superoxide dismutase: insights into the pathophysiology of reperfusion injury. *Circulation*, 1986; 74: 1424-33.
85. AMBROSIO G., ZWEIER J.L., JACOBUS W.E., et al. — Improvement of post-ischemic myocardial infarction and metabolism by administration of deferoxamine at the time of reflow: the role of iron in the pathogenesis of reperfusion injury. *Circulation* 1987; 76: 906-16.
86. CALIFF R.M., O'NEIL W., STACK R.S., for the TAMI Study Group. — Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 658-62.
87. TOPOL E.J., CALIFF R.M., GORGE B.S., et al and the TAMI Study Group. — A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous t-PA in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
88. SIMOONS M.L., ARNOLD A.E., BETRIN A., et al for the European Cooperative Study Group for rt-PA. — Thrombolysis with t-PA in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; I: 197-202.
89. TIMI STUDY GROUP. — Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI IIA results. *JAMA* 1988; 260: 2849-58.
90. CALIFF R.M., TOPOL E.J., GEORGE B.S., for the TAMI Study Group. — Characteristics and outcome of patients in whom reperfusion with intravenous t-PA fails: results of the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) trial. *Circulation* 1988; 77: 1090-9.
91. GRUENTZIG A.R. — Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; I: 263.
92. BOURASSA M.G., ALDERMAN E.L., BERTRAND M., et al. — Report of the Joint ISFC/WHO task force on coronary angioplasty. *Circulation* 1988; 78: 780-9.
93. BAIM D.S., editor. — *Interventional Cardiology — 1987. A Symposium.* *Am. J. Cardiol* 1988; 61 (Suppl G): 1-117.
94. GRUENTZIG A.R., SENNING A., SIEGENTHALER W.E. — Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-8.
95. KING I.I.I. S.B., DOUGLAS J.S., ROUBIN G.S. — Percutaneous transluminal Coronary Angioplasty in "Perspectives in Cardiology 1988" edited by SOBEL B.E., JULIAN D.G., HUGGENHOLTZ P.G.. Current Medical Literature LTD, London. Pág. 99-106.
96. MEIER J.M., SCHMITZ H.J., KIESSLICH T., et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable or unstable angine pectoris: analysis of early and late results. *Am Heart J* 1983; 106: 973-80.
97. GAUL G., HOLLMAN J., SIMPFENDORFER C., FRANCO I. — Acute Occlusion in multiple lesion Coronary angioplasty: Frequency and management. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 283-8.
98. RYAN T.J. — Multilesion angioplasty: progress and a plea for proof. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 289-90.
99. ELLIS S.G., O'NEIL W.W., BATES E.B., et al. — Coronary angioplasty as primary therapy for acute myocardial infarction 8 to 48 hours after symptom onset: report of an initial experience. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1122-6.
100. TOPOL E.J., CALIFF R.M., GEORGE B.S., et al. — A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous rt-PA in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
101. SIMOONS L.M., BETRIU A., COL J., et al. Thrombolysis with rt-PA in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate PTCA. *Lancet* 1988; I: 197-203.
102. HUTTER A.M. — Coronary angioplasty in acute myocardial infarction: Should it be done? to whom? when? *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1127-9.
103. TIMI Research Group. — Comparison of invasive and conservative strategy following intravenous rt-PA in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction II trial. *N. Engl J Med* 1989; 320: 618-27.
104. CHAITMAN B.R. — More on the saga of routine emergency coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1260-1.
105. RYAN T.H.J., FAXON D.P., GUNNAR R.M., et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988; 78: 486-502.
106. MCBRIDE W., LANGE R.A., HILLIS L.D. — Reestenosis after successful coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988; 318: 734-7.
107. RUPPRECHT H.J., BRENNECKS R., ERBEL R., et al. — Early and long-term outcome after PTCA in stable versus unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9 (Suppl 1): 50 A (abstr).
108. SCHWARTS L., BOURASSA M.G., LESPERANCE J., et al. — Aspirin and dipyridamole in the prevention of reestenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988; 318: 1714-9.
109. CLOWES A.W., CLOWES M.N. — Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. IV — Heparin inhibits rat smooth muscle mitogenesis and migration. *Circ Res* 1986; 58: 839-45.
110. WHITWORTH H.B., ROUBIN G.S., HOLLMAN J., et al. — Effect of nifedipine on recurrent stenosis after PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1271-6.
111. CORCOS T., DAVID P.R., GUIERAS V.P., et al. Failure of diltiazem to prevent restenosis after PTCA. *Am Heart J* 1985; 109: 926-31.
112. SIGWART U., PUEL J., MIRKOVITCH V., JOFFRE F., KAPPENBERGER L. — Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
113. URBAN P.H., SIGWART U., GOLF S., et al. — Intravascular stenting for stenosis of aortocoronary venous bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1085-91.
114. ELLIS S.G., TOPOL E.J. — Intracoronary stents: Will they fulfill their promise as an adjunct to angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1425-30.
115. SPEARS J.R. — Percutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis: potencial prevention with laser balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; 60: suppl 61 B-64 B.
116. ISNER J.M., DONALDSON R.F., FUNAI J.R. et al. — Factors contributing to perforation resulting from laser coronary angioplasty: observation in an infarct human post-mortem preparation of intraoperative laser coronary angioplasty. *Circulation* 1985; 72 (suppl II): 191-9.
117. FOURNIAL G., CHOY D., MARCO J., et al. — Coronary artery disobliteration by laser: a peroperative study. *Arch Mal Coeur* 1985; 78: 1061-5.
118. KING III S.B., DOUGLAS J.S., ROUBIN G.S. — Laser angioplasty in "SOBEL B.E., JULIAN D.G., HUGGENHOLTZ P.G." editors. *Perspectives in Cardiology — 1988.* Currente Medical Literature, Ltd, London, Pág. 106-8.
119. RIBEIRO C. — A investigação científica tem de ser sempre possível. *Rev Port Cardiol* 1989; 8: 11-9.

Pedido de Separatas:
Rafael Ferreira
UTIC—Arsénio Cordeiro
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa