

ANGINA DE PEITO

Isquemia silenciosa

J. LOPO TUNA

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

RESUMO

O autor começa por referir os principais problemas clínicos postos pela isquemia do miocárdio, um dos quais é a detecção e o eventual tratamento da isquemia miocárdica assintomática ou silenciosa. Depois de definir o conceito de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) e de carga isquémica total (*total ischemic burden*), passa em revisão a problemática da fisiopatologia da IMS, referindo o conceito de cascata isquémica. Foca depois os meios de detecção da IMS pondo ênfase no particular interesse clínico da prova de esforço (PE) e da electrocardiografia de Holter (ECGH). Seguindo a classificação de P.F. Cohn da IMS - tipos I, II e III -, salienta que o objectivo deste artigo é, fundamentalmente, a análise da IMS tipo III (pessoas com angina, estável ou instável, que também têm episódios assintomáticos). É referida a prevalência da IMS nos indivíduos dos tipos I, II e III e, seguidamente, passa-se ao problema do prognóstico da IMS. Na última parte do trabalho aborda-se o tratamento da IMS e as suas implicações prognósticas, chamando-se a atenção para que as linhas orientadoras da prática clínica se baseiam nos resultados de diversos ensaios clínicos: CASIS, CAPE, TIBBS, ASIST, ACIP, TIBET.

SUMMARY

Angina Pectoris: Silent Ischemia

One of the most difficult problems related to coronary artery disease is the detection and eventual treatment of silent myocardial ischemia (SMI). After defining the concept of SMI and total ischemic burden, the author approaches the pathophysiology of myocardial ischemia and focuses on the ischemic cascade. Concerning the detection of SMI the importance of exercise testing and Holter ECG is stressed. Following the classification of SMI proposed by P. F. Cohn, the author analyzes SMI type III with particular interest. He refers the prevalence of SMI in patients suffering from chronic stable angina, and focuses on the prognostic importance of SMI. Afterwards, the problem of treatment and prognostic implications is approached. The paper ends with mention of the results of the most important clinical trials in this field: CASIS, CAPE, TIBBS, ASIST, ACIP, TIBET.

INTRODUÇÃO

Diz-se que há isquemia miocárdica quando as exigências de oxigénio de qualquer zona significativa do músculo cardíaco deixam de ser satisfeitas por o fluxo coronário se ter tornado insuficiente.

Os principais problemas clínicos postos pela isquemia miocárdica são¹: (1) diagnóstico e tratamento adequado da isquemia miocárdica sintomática, por exemplo, a angina de peito; (2) detectar, e possivelmente tratar, a isquemia miocárdica assintomática em pessoas sintomáticas ou assintomáticas mas de alto risco (com vários fac-

tores de risco, tais como sexo masculino, idade, história familiar, hipertensão arterial, tabagismo e altos níveis de colesterol); (3) tratar adequadamente as complicações *major* da isquemia do miocárdio, que são a angina de peito instável ou o enfarte agudo do miocárdio (EAM) com a complicação tardia frequente que é a insuficiência cardíaca congestiva; (4) detectar a viabilidade miocárdica após um ou vários episódios de EAM.

O objectivo do presente artigo confina-se ao estudo da isquemia miocárdica assintomática, também designada por isquemia miocárdica silenciosa, no contexto da angina de peito. Sucessivamente, abordaremos a definição de

isquemia miocárdica silenciosa, seus mecanismos, a sua detecção e prevalência, o seu prognóstico e finalmente o seu tratamento.

Entende-se por Isquemia Miocárdica Silenciosa (IMS) a isquemia miocárdica transitória que ocorre na ausência de angina ou de equivalentes anginosos (dispneia, palpitações, lipotímias, outros), sendo igualmente correcto designar este tipo de isquemia por isquemia miocárdica assintomática².

Em 1986, P. Cohn³ definiu o conceito de carga ou actividade isquémica total (*total ischemic burden*) que consiste no número total de episódios isquémicos (depressão do segmento ST $\geq 0,1$ mV, com a duração ≥ 1 min, separado do episódio seguinte por um período ≥ 1 min) espontâneos e na sua duração ao longo das 24 horas do dia. Este conceito revelou-se de grande interesse clínico.

As primeiras observações comprovativas de que a isquemia e o enfarte do miocárdio podiam ocorrer em doentes na ausência de dor foram feitas na década de 50, quando os relatórios de autópsia foram usados para identificar enfartes em doentes sem história de sintomas. Só cerca de 20 anos mais tarde se verificou que a isquemia transitória ocorria, sem dor, em doentes com cardiopatia isquémica durante a prova de esforço. Posteriormente, com recurso à electrocardiografia de Holter (ECGH), demonstrou-se que a isquemia indolor, ou silenciosa, era uma ocorrência frequente em doentes das artérias coronárias. Cabe a Stern e Tzivoni⁴ o mérito da descrição pela primeira vez do fenómeno da IMS com recurso à ECGH. Outros autores procuraram relacionar a extensão da doença coronária, avaliada por coronariografia, com a ocorrência de episódios isquémicos silenciosos e clinicamente manifestos, tendo verificado que quanto maior fosse a extensão da doença das artérias coronárias maior era a incidência de episódios isquémicos sintomáticos e assintomáticos^{5,6}. Os estudos feitos por esses e por outros autores vieram demonstrar, com recurso à ECGH, que, em doentes com angina de peito, só aproximadamente 25-30% dos eventos isquémicos diários se acompanhavam de dor típica. Os restantes episódios são expressos apenas através de desvios do segmento ST, especialmente infradesnivelamento de ST ($\geq 0,1$ mV, durante pelo menos 1 minuto), e não seriam detectados sem o uso da ECGH.

Peter F. Cohn², uma das maiores autoridades mundiais no campo da IMS, propôs a classificação da IMS em três tipos de casos aceites pela generalidade dos clínicos: IMS tipo I - pessoas totalmente assintomáticas; IMS tipo II - pessoas que são assintomáticas após sofrerem enfarte do miocárdio, mas em quem se demonstrou haver isquemia activa; e IMS tipo III - pessoas com angina, estável ou instável, que também têm episódios assintomáticos.

Ao longo da nossa exposição, interessar-nos-emos, particularmente, pela IMS tipo III, e dentro desta, aquela que se refere aos doentes com angina estável.

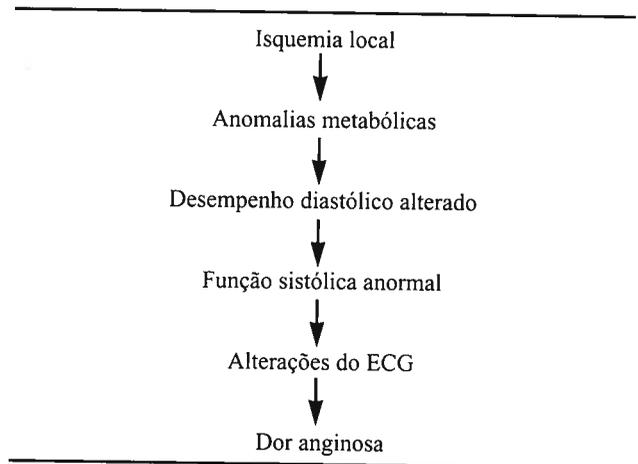
FISIOPATOLOGIA E CAUSAS DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA

A isquemia miocárdica silenciosa continua a ser um campo de investigação clínica difícil.

O conceito de cascata isquémica, identificando a cronologia de eventos fisiopatológicos da crise de isquemia miocárdica, ajuda-nos a compreender por que razão uns episódios isquémicos são sintomáticos e outros não. Durante muito tempo, as anomalias electrocardiográficas específicas, tais como as alterações do segmento ST, foram consideradas os únicos sinais objectivos de isquemia, até que, em 1958, Moller e Rovick⁷ descreveram um equivalente hemodinâmico de isquemia que ocorre durante o exercício, isto é, o aumento anormal da pressão capilar pulmonar. Desde então foi confirmado por muitos estudos que um aumento anormal da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo é um dos sinais mais precoces de isquemia e que a isquemia está associada a uma diminuição das dp/dt negativa e positiva⁸. Estas alterações iniciam-se habitualmente muito cedo após o início do exercício (dentro de 20 s), dependendo da intensidade do exercício e do nível da isquemia, e são rapidamente seguidas de alterações da motilidade parietal regional⁹. Alterações do ECG, especialmente depressão do segmento ST como sinal de isquemia subendocárdica, tendem a ocorrer ligeiramente depois (após 2 minutos aproximadamente) e a dor anginosa observada, geralmente a partir do 3º minuto, é o último sinal a aparecer. Contudo, a dor está muitas vezes ausente apesar do aumento da pressão telediastólica e de um ECG positivo¹⁰.

Assim, a dor anginosa deve ser vista como um sinal de isquemia de aparecimento tardio. É esta sucessão de eventos que constitui a cascata isquémica (*Quadro 1*) e que nos ajuda a perceber por que razão as alterações electrocardiográficas próprias da isquemia miocárdica silenciosa podem estar presentes sem que haja sintomas.

Quadro 1 - A Cascata Isquémica



Até ao momento presente, pensa-se que há três tipos principais de causas responsáveis pela ausência de dor anginosa durante os episódios isquémicos silenciosos: anatómicas, funcionais e neurogênicas¹¹.

1. Causas anatómicas

Para que se produza dor é necessário estar presente uma quantidade mínima de substâncias causadoras de

dor, que, não estando ainda claramente identificadas, podem, no entanto, incluir hidrogeniões, Kininas, histamina, creatinina, prostanglandinas, serotonina, adenosina, potássio e substância P. A sua quantidade libertada depende, acima de tudo, da área isquémica do miocárdio; quanto maior fôr a área, maior a incidência de eventos. Até certo ponto, contudo, a duração dos intervalos isquémicos é determinada pela ausência ou presença de dor anginosa, pois que esta pode restringir a actividade. A mais alta incidência de episódios sintomáticos (aproximadamente 70%) encontra-se em casos de doença do tronco comum e a mais alta incidência de episódios assintomáticos surge em doentes de um só vaso, principalmente da descendente anterior esquerda.

2. Causas funcionais

O nível do fluxo sanguíneo coronário na área isquémica influencia a dor ao determinar a velocidade a que as substâncias produtoras de dor são limpas da área isquémica. Assim, pode distinguir-se isquemia de alto e baixo fluxo conforme o grau de estenose, a extensão da doença coronária e a duração e a localização da isquemia.

3. Causas neurogénicas

Vários estudos revelaram que os factores neurogénicos desempenham um papel considerável na isquemia silenciosa. O sistema inibitório da dor envolve, possivelmente, opiáceos endógenos (endorfinas). Weidinger et al¹² e Droste e Roskam^{13,14} encontraram diferenças significativas nos níveis plasmáticos de β-endorfina entre doentes com episódios isquémicos sintomáticos e assintomáticos. Além disso, no estudo de Droste de 20 doentes com episódios isquémicos exclusivamente assintomáticos, apenas quatro experimentaram dor com um estímulo eléctrico de 0,5 mA ou menos, em comparação com 10 de 22 doentes com episódios sintomáticos. Os limiares eléctricos médios de dor neste estudo foram de 0,57 mA e 1,04 mA em doentes sintomáticos e assintomáticos, respectivamente. Contudo, a relação entre endorfinas e dor ainda se mantém por clarificar e requer elucidação futura, pelo menos no que se refere à isquemia silenciosa.

DETECÇÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA

Os métodos empregados na detecção da IMS podem ser cruciais para avaliação da sua prevalência em doentes sintomáticos e assintomáticos, sendo as diferentes prevalências encontradas por diversos autores grandemente explicáveis pelos métodos de detecção utilizados. Consoante as técnicas em que se baseiam, estes métodos podem ser de vários tipos. Assim, temos a prova de esforço, o ECGH, a cintigrafia miocárdica com tálio 201, a ventriculografia isotópica de stress com tecnésio 99, a ecocardiografia tridimensional de esforço, a tomografia de emissão de positrões e a espectroscopia magnética. As sensibilidades e especificidades de cada um destes métodos estão resumidas no *Quadro II*.

Sem dúvida que os métodos mais largamente utilizados na clínica para detecção da IMS, particularmente quando

Quadro II – Sensibilidade e Especificidade dos diferentes Métodos empregados para determinar a Isquemia Miocárdica Silenciosa

| | Sensibilidade | Especificidade |
|--|---------------|----------------|
| Prova de esforço | 60% | 85% |
| ECG de Holter | 37% (incerto) | 90% (incerto) |
| Cintigrafia miocárdica c/ Tálio 201 | 80% | 90% |
| Ventriculografia isotópica de stress com Tc 99 | 85% | 80% |
| Ecocardiografia bidimensional de esforço | 80% | 90% |
| PET e espectroscopia magnética | — | — |

PET = tomografia de emissão de positrões
(Adaptado de A. Barsotti¹⁵)

se estudam grandes números de doentes, são a prova de esforço (PE) e o ECG de Holter (ECGH). Essencialmente, a prova de esforço é um método capaz de detectar a isquemia miocárdica indutível pelo exercício, enquanto o ECGH é um método único de avaliação da isquemia que surge espontaneamente durante as actividades diárias com a consequente exclusividade de determinação da carga isquémica total. A conjugação dos dados obtidos pela prova de esforço e pelo ECGH veio demonstrar que os episódios de IMS têm determinadas características que passamos a relatar:

1. A IMS ocorre frequentemente em doentes coronários durante as actividades diárias habituais, incluindo o exercício físico leve e o exercício intelectual (esforço mental).

2. Durante as actividades diárias a IMS ocorre geralmente com frequências cardíacas mais baixas do que aquelas com que surge durante a prova de esforço. Um estudo levado a efeito pelo Grupo de Electrofisiologia Não Invasiva da UTIC Arsénio Cordeiro, numa população de doentes coronários, confirma esta noção, nele se verificando que a frequência cardíaca no início da depressão de ST teve nas provas de esforço valores que variaram entre 108 e 165/min (média 137±25) e no ECGH valores que oscilaram entre 66 e 120/min (média 89± 15) (p<0,002)¹⁶.

A. Quyyumi et al¹⁷ verificaram que doentes que só apresentavam depressão típica de ST durante a prova de esforço com frequências cardíacas superiores a 120/min tinham significativamente menores possibilidades de ter um ECGH positivo (55,6%) do que os doentes com sinais electrocardiográficos típicos com frequências cardíacas <120/min (86,8%) (p<0,001). Também foi encontrada uma correlação clara entre o número de episódios isquémicos detectados no ECGH e o intervalo de tempo decorrido até ao início da isquemia (aparecimento de depressão do segmento ST >0,1mV) na PE: quanto menor esse intervalo de tempo tanto maior o número de episódios isquémicos no ECGH¹⁸. Verificamos

assim que a PE e o ECGH, para além de serem os métodos mais frequentemente utilizados para detecção da IMS, fornecem dados correlacionáveis entre si.

3. À semelhança do que acontece com a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio e de morte súbita cardíaca, a ocorrência de isquemia do miocárdio silenciosa e/ou sintomática segue um ritmo circadiano típico, com maior frequência de episódios durante as horas da manhã, depois do despertar, o que foi por nós confirmado no estudo anteriormente referido. De facto, um dos achados mais importantes que a ECGH proporciona é a distribuição circadiana dos episódios isquémicos espontâneos (Fig. 1)¹⁹. Verifica-se um pico de incidência de episódios isquémicos entre as 08:00 h e as 10:00h e um segundo pico, menor, entre as 16:00h e as 17:00h. A incidência de eventos isquémicos atinge o seu valor mais baixo entre a meia noite e as 06:00h. O ritmo circadiano da isquemia relaciona-se de perto com a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio e com a morte súbita, como já dissemos, e também com a frequência cardíaca e com as arritmias cardíacas. Todos estes eventos ocorrem com uma alta frequência nas primeiras horas da manhã, quando a incidência de eventos isquémicos atinge o seu máximo. Curiosamente, distribuições semelhantes, atingindo o seu pico de manhã, foram também observadas no tocante à pressão arterial, às catecolaminas, aos níveis de cortisol plasmático, agregabilidade plaquetária e actividade fibrinolítica¹¹. Portanto, as horas de manhã parece estarem associadas com o mais alto risco de complicação isquémica em doentes com cardiopatia isquémica grave. Torna-se pertinente, neste momento da nossa exposição, introduzir o conceito de limiar isquémico^{20,21} que representa a quantidade de trabalho cardíaco no início da isquemia e que pode ser usado como um marcador indirecto da gravidade da doença coronária. Os doentes que desenvolvem alterações isquémicas com baixas cargas de trabalho têm provavelmente doença mais avançada do que os doentes com limiar isquémico mais alto. Durante a prova de esforço, o produto pressão arterial x frequência cardíaca, quando se atinge uma depressão de ST de 1mm, pode ser utilizado como limiar isquémico, enquanto que durante as actividades diárias, quando o ECG do doente está a ser continuamente registado, a frequência cardíaca verificada ao atingir-se um infradesnivelamento de ST de 1mm pode ser usado como limiar isquémico. Durante provas de esforço repetidas a depressão de ST surge geralmente com frequência cardíaca semelhante em cada doente. A presença de um limiar isquémico constante e reprodutível na prova de esforço pode explicar-se por uma estenose coronária fixa que impede um aumento do fluxo coronário durante o exercício.

Durante a vida diária, de um modo geral, as alterações isquémicas, desenvolvem-se a uma frequência cardíaca mais baixa do que durante o exercício. Contudo, a isquemia pode surgir no mesmo indivíduo a frequências cardíacas variáveis. A variabilidade do limiar isquémico define-se como a diferença entre o limiar isquémico mais alto e o mais baixo, sendo que o mais alto representa,

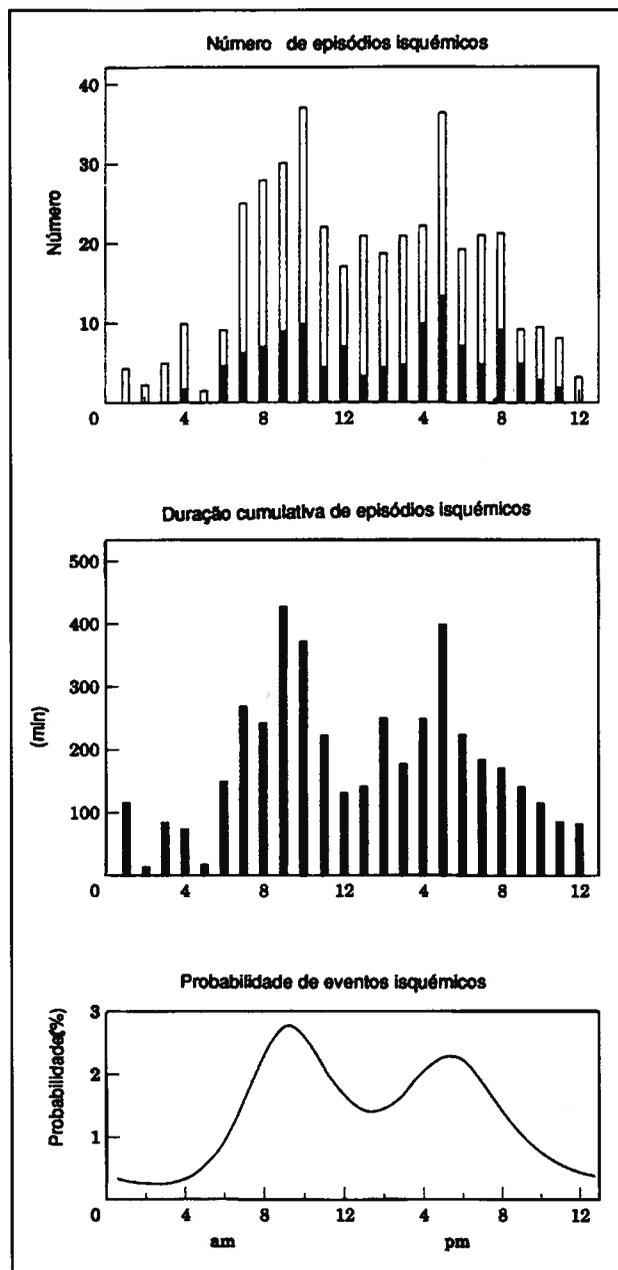


Fig. 1 - Variação circadiana de episódios isquémicos, em indivíduos com doença arterial coronária estável. Ao alto: número de episódios isquémicos; ao meio: duração cumulativa de episódios isquémicos; em baixo: probabilidade de ocorrência de episódios, durante intervalos de tempo de 5 minutos.

○ = silenciosos; ● = sintomáticos (Adaptado de Hausmann et al¹⁶)

provavelmente, um marcador do estreitamento fixo das artérias coronárias. As variações do tónus coronário, por sua vez, explicariam a existência de limiares isquémicos durante as actividades diárias mais baixos do que durante a prova de esforço, sendo que uma variabilidade acentuada do limiar isquémico representa alterações dinâmicas do tónus coronário que seriam a razão de ser da ocorrência de muitos dos episódios isquémicos da vida diária. Assim, o ECGH pode ajudar-nos a definir as contribuições relativas do aumento das necessidades e do aumento do tónus e pode, no futuro, ajudar-nos a

identificar os fármacos mais apropriados para cada indivíduo.

Enquanto que a ocorrência de episódios isquémicos exhibe uma distribuição diária bimodal, o limiar de isquemia miocárdica exhibe apenas um pico entre as 10:00h e as 13:00h (Fig. 2)²⁰. Assim, durante o período do dia de máxima ocorrência de episódios isquémicos, isto é, de manhã, o limiar de isquemia é alto. O limiar baixo nocturno reflecte provavelmente um aumento do tónus coronário durante a noite. De manhã o aumento de frequência dos episódios isquémicos deverá atribuir-se, sobretudo, ao aumento das exigências do miocárdio em oxigénio associado ao aumento da frequência cardíaca próprio desta fase do dia.

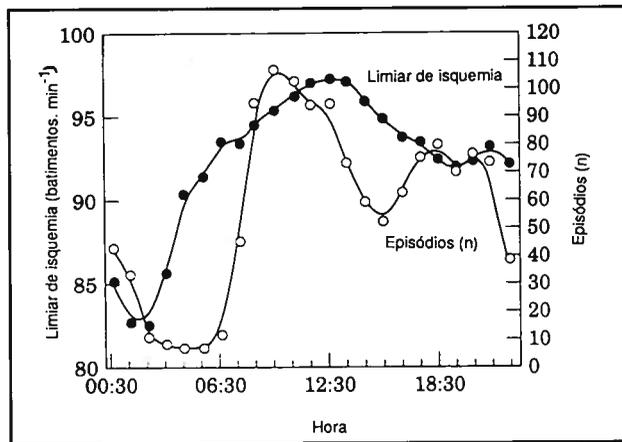


Fig. 2 - Distribuição ao longo do dia dos episódios (°) e dos limiares (•) isquémicos (Adaptado de Benhorin et al²⁰)

PREVALÊNCIA DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA

O verdadeiro número de indivíduos com IMS ainda não é conhecido, no entanto, com base na literatura, é possível ter uma estimativa aproximada desse número. Vejamos então o que se passa com cada um dos três tipos de IMS de Cohn e ainda com os casos de enfarte agudo do miocárdio sem história de angina prévia:

IMS tipo I (pessoas totalmente assintomáticas) - Com base em importantes estudos, por exemplo o estudo de Erikssen et al²², admite-se que a presença de IMS em indivíduos do sexo masculino, de meia idade, totalmente assintomáticos, seja de cerca de 5%. No estudo de Troms²³, publicado em 1992, que teve a particularidade de incluir homens e mulheres aparentemente saudáveis, de idades compreendidas entre 20 e 64 anos, a prevalência de IMS foi de 2,5% nos homens e de 3,4% nas mulheres. Nos estudos referidos a detecção de IMS foi feita com recurso à prova de esforço.

IMS tipo II (pessoas assintomáticas após enfarte agudo do miocárdio em que se demonstra haver isquemia activa) - Cerca de 30% a 50% dos doentes assintomáticos após enfarte do miocárdio apresentam IMS quando sujeitos a prova de esforço.

IMS tipo III (pessoas com angina de peito que têm episódios de isquemia assintomáticos) - Trata-se do tipo de doentes que mais nos interessa focar neste artigo, uma vez que nele estamos particularmente preocupados com a IMS dos doentes com angina de peito. Quando estudados com ECGH tem-se verificado que cerca de 50% dos doentes com angina estável ou instável têm episódios de IMS, havendo no entanto autores que apresentam valores mais elevados. Nos doentes com angina de peito, apenas cerca de 25-30% dos episódios isquémicos diários se acompanham de dor torácica típica, o mesmo é dizer que 70-75% dos referidos episódios são assintomáticos. É isto que se documenta no painel superior da Fig. 1. Os números por nós encontrados no já referido estudo de doentes coronários¹⁶ estão de acordo com estes valores.

Admite-se que cerca de 50% dos indivíduos que sofrem de um primeiro enfarte do miocárdio não tinham queixas prévias de angina, o mesmo é dizer que deveriam sofrer de isquemia miocárdica silenciosa.

PROGNÓSTICO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA

Até ao presente vários estudos demonstraram o aumento da morbidade e da mortalidade associadas à isquemia miocárdica detectada durante as actividades diárias, e isto no que toca a todo o espectro da doença coronária, ou seja, em pessoas com angina instável, angina estável crónica, e após enfarte agudo do miocárdio²⁴.

Em doentes com angina estável submetidos a prova de esforço e monitorização electrocardiográfica ambulatória, mostrou-se que o prognóstico é pior quando ambos os testes são positivos, particularmente quando são acompanhados de dor e quando o número de episódios, especialmente silenciosos, aumenta ($p < 0,05-0,01$)²⁵⁻²⁷.

Num estudo de Rocco et al²⁶, que envolveu 86 doentes com angina estável e com um seguimento máximo de 25 meses (média $12,5 \pm 7,5$ meses), a presença de isquemia na monitorização ambulatória, independentemente da presença de sintomas, foi um factor predizente positivo para evolução desfavorável, enquanto que a prova de esforço isoladamente não o foi (Quadro III).

Quadro III - Eventos coronários em portadores de doença coronária estável durante um seguimento de $12,5 \pm 7,5$ meses

| | Com DST | Sem DST |
|---|-----------|----------|
| Morte | 2 | 0 |
| Enfarte do miocárdio | 4 | 0 |
| Angina instável | 3 | 1 |
| Revascularização para sintomas em agravamento | 11 | 0 |
| TOTAL | 20 | 1 |

DST = Depressão do segmento ST durante a monitorização (Adaptado de Rocco et al²⁶)

Também um estudo feito por Tzivoni et al²⁸ que incluiu 224 doentes que, após enfarte agudo do

miocárdio, foram submetidos a prova de esforço e ECGH e que foram seguidos por períodos de 12-58 meses (média 28 meses), mostrou que a menor taxa de eventos (8,5%) (morte cardíaca, recorrência de enfarte do miocárdio, angina instável, revascularização) foi observada em doentes em que ambos os testes foram negativos. Os doentes com um ECGH negativo, mas com prova de esforço positiva, tinham uma taxa de eventos de 20%, enquanto que os doentes com ambos os testes positivos tinham uma taxa de eventos de 51% ($p < 0,0001$). Além disso, doentes com isquemia durante as actividades diárias, quando comparados com os que tinham apenas a PE positiva, tinham uma incidência significativamente mais alta de eventos cardíacos (30% vs 11%, $p > 0,0005$), de angina instável (13,5% vs 3,3%, $p < 0,005$), intervenções tais como angioplastia transluminal percutânea (PTCA) ou *bypass* aorto-coronário (22% vs 1,3%, $p < 0,0001$) e morte cardíaca (5,4% vs 2,6%). Conclui-se que, em doentes com angina estável, o recurso ao ECGH aumentou o valor prognóstico da PE especialmente após EAM. Registe-se, entretanto, que há estudos em doentes com angina estável, como o de Mulcahy et al²⁹, em que a associação da ECGH à PE não trouxe qualquer vantagem em termos de definição prognóstica.

Em contraste com a angina estável, a maior parte dos estudos de doentes com angina instável revela um prognóstico pior quando apenas se verificam episódios isquémicos silenciosos durante o ECGH, especialmente quando a frequência destes episódios é alta²⁷. O estudo de Gottlieb et al³⁰ é neste campo um clássico de referência. Nele foram estudados doentes com angina instável, internados numa unidade coronária, a quem foi efectuado um registo de Holter de 48 horas, com a finalidade de analisar a probabilidade de não virem a experimentar uma evolução desfavorável (EAM ou revascularização por sintomas). No seguimento de 30 dias os doentes que tinham apenas isquemia silenciosa apresentavam um número significativamente mais alto de eventos clínicos (16 vs 4, $p < 0,01$), incluindo novos enfartes do miocárdio (6 vs 1, $p < 0,005$) e processos de revascularização urgentes (10 vs 3, $p < 0,02$). Quando se relacionou a duração total de isquemia ao longo das 48h com a evolução clínica, verificou-se que os doentes com um tempo total de isquemia ≥ 60 min/24 horas tinham um prognóstico pior do que os doentes com < 60 min ($p < 0,04$). Neste estudo de doentes com angina instável a isquemia miocárdica silenciosa revelou-se a variável com maior valor predizente de evolução desfavorável. A continuação do seguimento destes doentes até aos 2 anos³¹ permitiu constatar que a mais alta probabilidade de permanecer livre de eventos até aos 2 anos se encontrou em doentes sem isquemia silenciosa nem isquemia sintomática. Contrariamente, o pior prognóstico verificou-se se ambos os tipos de isquemia estavam presentes. Todos os doentes estavam sujeitos a terapêutica médica.

A generalidade dos resultados obtidos por Gottlieb et al foi confirmada por Nademanee et al³¹.

A terminar esta revisão da problemática do valor prognóstico atribuível à IMS, no contexto da angina de peito (IMS tipo III), podemos dizer que, em geral - ainda

que com excepções -, a maior parte dos estudos demonstrou que a associação de períodos de monitorização ECG ambulatória de 24-48 horas à PE tem significado prognóstico adicional em doentes com angina estável, especialmente se os episódios isquémicos são acompanhados de dor, enquanto que na angina instável o prognóstico é especialmente agravado pela presença de isquemia silenciosa detectada pelo ECGH.

Embora o tema central deste artigo seja a IMS presente nos doentes com angina de peito - IMS tipo III de Cohn - não queremos deixar de dizer, ainda que muito sucintamente, o que se passa, em termos prognósticos, com a isquemia de tipo I (pessoas totalmente assintomáticas) e com a isquemia do Tipo II (pessoas que são assintomáticas após enfarte agudo do miocárdio em que se demonstra haver isquemia activa).

Embora se admita que o prognóstico de indivíduos com IMS mas totalmente assintomáticos seja melhor do que o dos indivíduos com IMS e angina, a verdade é que estudos como o da US Air Force³², o estudo de Erikssen et al²², o estudo de Dewood et al³³ e vários outros estudos demonstram que a presença de IMS em doentes do tipo I é um factor de agravamento prognóstico quanto a eventos cardíacos futuros e à mortalidade. Refira-se também que no estudo de Troms²³ a IMS esteve ainda associada com a hipertensão arterial e com um risco aumentado de doença coronária nos indivíduos do sexo masculino, mas não nos indivíduos do sexo feminino.

Finalmente, refira-se o prognóstico da presença de IMS tipo II. No estudo do Montreal Heart Institute, em indivíduos que tiveram enfarte agudo do miocárdio, Theroux et al demonstraram que uma resposta positiva do segmento ST num teste de exercício feito precocemente quando da alta hospitalar foi predizente de uma mortalidade de 25% ao fim de 1 ano, comparado com apenas 1% nos doentes sem resposta electrocardiográfica anormal ao esforço, independentemente de haver sintomas. Também Gottlieb et al³⁴ e Dan Tzivoni et al²⁸ verificaram que nos doentes que tiveram enfarte do miocárdio a presença de IMS detectada por ECGH se acompanha de agravamento do prognóstico. Um estudo discordante é o de L. J. Moss et al (MSMI = Multicenter Silent Myocardial Ischemia)³⁵, em que foram estudados 936 doentes que se encontravam em situação estável entre 1 e 6 meses depois de um enfarte do miocárdio ou de um episódio de angina instável. Os resultados demonstraram que a presença ou ausência de IMS no ECGH não foi predizente de eventos cardíacos neste grupo de doentes. Embora não se trate de situações típicas de IMS tipo II, achamos pertinente citar aqui este estudo, que contribui para evidenciar que apesar de importantes resultados que apoiam o valor prognóstico da IMS, outros há que o negam e contribuem para a grande controvérsia ainda existente em torno deste tema.

TRATAMENTO DA IMS E SUAS IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS

Presentemente, reconhece-se que se tivermos em linha de conta apenas os sintomas anginosos estaremos a

subestimar a verdadeira carga isquémica, pois que os episódios de isquemia silenciosa (assintomática), que podem ser avaliados objectivamente durante as actividades diárias habituais pelo registo dos desvios do segmento ST usando a monitorização ambulatória, são três a mais vezes mais numerosos do que os que se acompanham de angina de peito. O tratamento eficaz da isquemia terá de contemplar o padrão de ocorrência dos episódios isquémicos durante a vida diária do doente. Na realidade, os fármacos e as estratégias de revascularização que aliviam a angina de modo eficaz também reduzem a isquemia silenciosa, como veremos com algum detalhe mais adiante. Supõe-se que entre um terço e metade dos doentes com angina de peito estável crónica tratados com terapêutica convencional continuam a ter episódios isquémicos durante a monitorização ambulatória. Pelo menos conceptualmente, deve ser objectivo de uma estratégia terapêutica correcta a eliminação da isquemia sintomática e assintomática, ainda que não existam, até ao momento, ensaios clínicos controlados em grande escala que tenham mostrado inequivocamente a hipótese de que a supressão da isquemia miocárdica assintomática tenha um efeito favorável sobre o prognóstico.

Vejamos então alguns dos estudos mais importantes que comprovam a eficácia da terapêutica anti-isquémica convencional na supressão da isquemia sintomática e assintomática nos doentes com angina de peito. Como se sabe que diferentes classes de agentes têm efeitos diferentes sobre os vários tipos de episódios isquémicos, os esforços têm-se concentrado no desenvolvimento de estratégias terapêuticas que se dirigem tanto à isquemia sintomática como assintomática que ocorre na totalidade do período das 24 horas da vida diária. Os agentes de acção prolongada que são eficazes ao longo de todo o período das 24 horas têm vantagens óbvias. Beta-bloqueantes tais como o metoprolol, o bisoprolol e o atenolol³⁶⁻³⁹ são eficazes, mas os antagonistas dos canais do cálcio da 1ª geração, de curta duração de acção, tais como a nifedipina, têm dado resultados desanimadores³⁶ por causa de uma farmacocinética insatisfatória e de níveis plasmáticos irregulares ao longo das 24 horas. Por outro lado, quando usada com o novo sistema de libertação prolongada, o *Gastro-Intestinal Therapeutic System (GITS)*, a nifedipina mostrou reduzir a isquemia de modo significativo num grande estudo multicêntrico englobando 207 doentes com angina crónica estável, tanto sob a forma de monoterapia como em associação com um beta-bloqueante⁴⁰. O último regime foi particularmente eficaz contra o pico isquémico matinal, que foi praticamente abolido, efeito este que é considerado relativamente específico dos beta-bloqueantes.

A amlodipina, um antagonista dos canais do cálcio da 3ª geração, representa um avanço importante. A sua longa semi-vida permitiu-lhe reduzir, significativamente, a carga isquémica total em comparação com o placebo num grande estudo multicêntrico – o Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE)⁴¹ – levado a efeito em portadores de angina estável crónica. Contudo, a amlodipina, neste ensaio, não aboliu os picos matinais

nem vespertinos de isquemia. O tratamento com amlodipina não se acompanhou de aumento da frequência cardíaca.

Uma vez que há achados que sugerem que os episódios isquémicos estão associados ou com frequência cardíaca elevada ou com vasoconstricção episódica, é compreensível considerar a combinação de agentes terapêuticos que actuem contra ambos os mecanismos. No Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS)⁴², que envolveu 100 indivíduos com doença coronária crónica, a combinação da amlodipina com o atenolol foi significativamente mais eficaz do que cada um dos agentes utilizados isoladamente, tal como foi demonstrado pela ECGH e pela PE, assim se confirmando a vantagem potencial da combinação destes dois fármacos de acção prolongada. Está em andamento o estudo CAPE-II para investigar a eficácia da amlodipina em monoterapia e para determinar a combinação óptima de fármacos para a redução da isquemia miocárdica transitória²⁴.

Os estudos com antagonistas do cálcio e com beta-bloqueantes até aqui referidos demonstram inequivocamente que os fármacos anti-isquémicos, eficazes no controlo sintomático da angina de peito crónica, são também eficazes na diminuição da carga isquémica total. A chamada hipótese da supressão da isquemia baseia-se, fundamentalmente, na dedução lógica de que se a presença de isquemia miocárdica se acompanhar de maior risco de complicações coronárias e de morte de causa coronária – o que, como já vimos, é controverso – a supressão da isquemia deveria conseguir melhorar o prognóstico e a sobrevivência⁴³. Ainda que se trate de um conceito atraente, antes de ser aceite torna-se necessário que a hipótese de supressão da isquemia seja demonstrada por ensaios clínicos controlados multicêntricos. Não podemos esquecer a lição do CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)⁴⁴, que demonstrou que os fármacos antiarrítmicos podem ser piores do que o placebo. A verdade é que a hipótese de supressão da isquemia carece ainda de fundamentação rigorosa. Vamos referir seguidamente alguns dos estudos publicados em que este problema constitui um dos objectivos.

O ensaio ASIST (Atenolol Silent Ischemia Study)³⁹ pretendeu valorizar os efeitos do atenolol (100 mg/dia), comparados com os do placebo, sobre a isquemia e sobre a evolução em indivíduos assintomáticos ou com sintomas ligeiros com doença coronária demonstrada, isquemia induzida pelo esforço e evidência de isquemia assintomática no ECGH de 48 horas. O estudo, que foi concluído em 306 doentes, demonstrou que o tratamento com atenolol é altamente eficaz na eliminação da isquemia silenciosa na maioria dos doentes. Quando no seguimento se analisou a morte cardíaca, o enfarte do miocárdio não fatal ou a morte súbita, a diferença não foi significativa entre os doentes que foram tratados e os que não foram. Portanto, o estudo ASIST não demonstrou que a supressão da isquemia seja realmente um predizente da sobrevivência.

O estudo ACIP (Asymptomatic Cardiac Treatment Pilot)⁴⁵⁻⁴⁸ randomizou 558 indivíduos com doença coronária crónica, submetendo-os a três estratégias terapêuticas:

- 1) tratamento médico guiado por angina;
- 2) tratamento médico guiado por angina e por isquemia no ECGH;
- 3) revascularização coronária.

Este estudo demonstrou que a combinação de atenolol com nifedipina foi significativamente mais eficaz na supressão da isquemia silenciosa do que a combinação de diltiazem e dinitrato de isossorbido, efeito que foi atribuído na sua maior parte ao efeito bloqueador beta do atenolol. De facto, vários estudos demonstraram que os bloqueadores beta são os fármacos anti-isquémicos mais eficazes para suprimir a isquemia miocárdica. Por outro lado, a revascularização coronária reduziu significativamente a extensão e a frequência da isquemia miocárdica desencadeada pelo exercício em comparação com o tratamento farmacológico. Por sua vez a cirurgia de *bypass* aorto-coronário foi mais eficaz do que a angioplastia coronária na supressão da isquemia miocárdica, apesar de os doentes que foram submetidos a *bypass* terem coronariopatia mais grave. Mas a limitação principal do estudo ACIP é que os resultados não referem dados sobre a evolução a longo prazo dos doentes, e, portanto, não dão resposta à questão essencial acerca da eficácia da supressão da isquemia quanto à modificação do prognóstico. Entretanto, está planeado o estudo ACIP-II (Asymptomatic Cardiac Ischemia Project)⁴⁹, que deverá incluir 5.000 doentes com angina estável, com a finalidade de provar a hipótese de que o tratamento da isquemia previne a morte e o enfarte do miocárdio.

O TIBET (Total Ischemic Burden European Trial)⁵⁰ é um grande estudo multicêntrico europeu destinado a determinar se a carga isquémica total tem implicações prognósticas importantes em doentes com angina estável submetidos a tratamentos anti-isquémicos *standard*, e se uma forma de tratamento anti-anginoso oferece maior benefício prognóstico do que outra, ou se a terapêutica de combinação é de benefício prognóstico adicional quando comparada com a monoterapia. Os fármacos utilizados foram o atenolol (50 mg duas vezes por dia), a nifedipina SR (20 mg duas vezes por dia) e a sua combinação. Verificou-se que não havia benefício significativo em termos de resultados da PE ou da carga isquémica total no ECGH na combinação dos dois agentes, quando comparada com cada agente isoladamente. Os resultados do estudo TIBET não suportam sequer a hipótese de que os episódios de isquemia miocárdica detectados na monitorização ambulatoria predizem a evolução em termos de inêxito da terapêutica médica, necessidade de revascularização ou desenvolvimento de eventos cardíacos importantes tais como morte cardíaca, enfarte do miocárdio não fatal ou angina instável. O estudo TIBET também não permitiu provar que o tratamento da isquemia do miocárdio controlado por PE e ECGH tivesse repercussão prognóstica significativa.

Refira-se a terminar o estudo TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study)³⁸. Trata-se de um estudo multicêntrico europeu com o objectivo primário de comparar a eficácia do bisoprolol com a da nifedipina sobre a isquemia miocárdica transitória em 330 doentes com angina crónica estável, prova de esforço positiva e

mais de 2 episódios de isquemia transitória durante o ECGH de 48 horas. Os resultados demonstram que tanto o bisoprolol como a nifedipina diminuem o número e a duração dos episódios isquémicos transitórios, mas o bisoprolol revelou-se significativamente mais eficaz do que a nifedipina, além de ter tido a propriedade exclusiva de diminuir o pico matinal da actividade isquémica.

Mas, o que nos interessaria particularmente, os resultados relativos ao prognóstico, que eram também objectivo do estudo, não foram publicados.

Finalizaremos dizendo que os estudos publicados até à data não esclarecem definitivamente sobre se o tratamento se deve dirigir à eliminação de toda a actividade isquémica detectável ou se basta o tratamento da angina para reduzir a incidência de enfarte do miocárdio ou de morte cardíaca. Os resultados do estudo ACIP-II⁴⁹, atrás referido, poderão vir a servir de fundamento para a indicação do tratamento mais eficaz e seguro para os milhões de indivíduos que têm doença coronária e isquemia miocárdica demonstrada. Até que se conheçam os resultados deste e de outros estudos com idênticos objectivos, o tratamento da angina de peito com base na teoria de supressão da isquemia não tem suporte científico.

BIBLIOGRAFIA

1. DETRY JMR: The pathophysiology of myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl G):48-52.
2. COHN PF: Silent myocardial ischemia and infarction. New York. Marcel Decker, ed. 1989:1.
3. COHN F: Total ischemic burden: definition, mechanisms and therapeutic implications. *Am J Med* 1986;81 (Suppl 4A):2-6.
4. STERN S, TZIVONI D: Early detection of silent ischemic heart disease by 24 hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* 1974; 36:481-6.
5. LICHTLEN PR, HAUSMANN D: Silent ischemia, its clinical importance as seen in 1989. *Z Kardiol* 1990;79 (Suppl III):23-9.
6. NIKUTTA P, HAUSMANN D, DANIEL WG, HARTWIG CA, WENZLAFF P, LICHTLEN PR: Silent myocardial ischemia and coronary anatomy. in: von Arnim Th, Maseri A, eds. *Silent Ischemia. Current Concepts and Management*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1987;193-202.
7. MOLLER O, ROVICK H: Hemodynamic consequences of coronary heart disease with observations during anginal pain and on the effect of nitroglycerin. *Br Heart J* 1958;20:302.
8. AMENDE I, COLTART DJ, KRAEYBUHL HP, RUTISHAUSER W: Left ventricular contraction and relaxation in patients with coronary artery disease". *Eur Heart J* 1975;3:37.
9. FOGELMAN AM, ABBASI SS, PEARCE ML, KATTUS AA: Echocardiographic study of the abnormal motion of the posterior left ventricular wall during angina pectoris". *Circulation* 1972;46:905.
10. LICHTLEN P: The hemodynamics of clinical ischemic heart disease. *Ann Clin Res* 1971;3:333-43.
11. LICHTLEN PR: The concept of total ischemic burden: clinical significance. *Eur Heart J* 1996;17 (Suppl G): 38-47.
12. WEIDINGER F, HAMMERLE A, SOCHOR H, SMETANA R, FRASS M, GLOGAR D: Role of beta-endorphins in silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1986;58:428-30.
13. DROSTE C: Influence of opiate systems in pain transmission during angina pectoris. *Z Kardiol* 1990;79 (Suppl 3):31-43.
14. DROSTE C, ROSKAMM H: Experimental pain measurements in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:940-5.
15. BARSOTTI A: Silent myocardial ischemia: to treat or not to treat? *Eur Heart J* 1991;12 (Suppl G):8-15.
16. LONGO A, MORAI S, REMÉDIOS J, FERNANDEZ J, VARELA G, BORDALO-SA AL, NEVES L, CORREIA MJ, TUNA JL, RIBEIRO C: Myocardial ischemia: a comparison between Holter ECG and exercise testing (abst). *Eur Heart J* 1989;10:292.
17. QUYYUMI A, CRAKE T, WRIGHT C, MOCKUS L, FOX K: The

- role of ambulatory ST-segment monitoring in the diagnosis of coronary artery disease: comparison with exercise testing and thallium scintigraphy. *Eur Heart J* 1987;8:124-9.
18. HAUSMANN D, NIKUTTA P, DANIEL WG, TRAPPE H-J, WENZLAFF P, LICHTLEN PR: Absence or presence of ambulatory myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris and positive exercise test: a multivariate statistical analysis. *Am J Noninvasive Cardiol* 1993;7:174-9
 19. HAUSMANN D, NIKUTTA P, TRAPPE H-J, DANIEL WG, WENZLAFF P, LICHTLEN PR: Circadian distribution of the characteristics of ischemic episodes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;66:668-72.
 20. BENHORIN J, BANAI S, MORIEL M et al: Circadian variations in ischemic threshold and their relation to the occurrence of ischemic episodes. *Circulation* 1993;87:808-14.
 21. TZIVONI D: Circadian variations in total ischemic burden and ischemic threshold. *Eur Heart J* 1996;17 (Suppl G):59-63.
 22. ERIKSSON J, COHN PF, THAULOW E, MOWINCKEL P: Silent myocardial ischemia in middle aged men: long term clinical course. In *Silent ischemia, current concepts and management*. Th von Armin and A Maseri eds. Stein Kopff Verlag. New York, 1987;45.
 23. LOCHEN ML: The Troms study: the prevalence of exercise induced silent myocardial ischemia and relation to risk factors for coronary heart disease in an apparently healthy population. *Eur Heart J* 1992;13:728-31
 24. DEANFIELD J: Treatment effects on the total ischemic burden and prognostic implications. *Eur Heart J* 1996;17 (Suppl G):64-8.
 25. GOTTLIEB SO, WEISFELDT ML, OUYANG P, MELLITS ED, GERSTENBLITH G: Silent ischemia predicts infarction and death during two-year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:756-60.
 26. ROCCO MB, NABEL EG, CAMPBELL S et al: Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 1988;78:877-84.
 27. PEPINE C: Clinical aspects of silent myocardial ischemia in patients with angina and other forms of coronary heart disease. *Am J Med* 1986;80(Suppl 4C):25-34.
 28. TZIVONI D, GAVISH A, ZIN D, GOTTLIEB S, MORIEL M, KEREN A, BANAI S, STERN S: Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;62:661-4.
 29. MULCAHY D, PARAMESHWAR J, HOLDRIGHT D et al: Value of ambulatory ST segment monitoring in patients with chronic stable angina: does measurement of "total ischemic burden" assist with management. *Br Heart J* 1992;67:47-52.
 30. GOTTLIEB SO, WEISFELDT ML, OUYANG P, MELLITS ED, GERSTENBLITH G: Silent ischemia as a marker for early unfavourable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986;314:1214-9.
 31. NADEMANEE K, INTRARACHOT V, JOSEPHSON MA, RIEDERS D, MODY FV, SINGH BN: Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1-9.
 32. FROELICHER VFJR, THOMAS MM, PILLON C, LANCASTER MC: Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1974;34:770-6.
 33. DEWOOD M, ROZANSKI A: Long term prognosis of patients with and without silent ischemia (abst). *Circulation* 1986;74:II-59.
 34. GOTTLIEB SH, GERSTENBLITH G, ACHUFF SC, MELLITS ED, GOTTLIEB SO: Ischemic ST segment changes by ambulatory Holter predict one-year mortality in high risk post-infarct patients (abst). *Circulation* 1986;74:II-58.
 35. MOSS LJ, GOLDSTEIN RE, HALL J: Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. *JAMA* 1993;269:2379-85.
 36. MULCAHY D, KEEGAN J, CUNNINGHAM D, CREAN P: Circadian variation of total ischemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet* 1988;2:755-9.
 37. IMPERI GA, LAMBERT CR, COY K et al: Effects of titrated betablockade (metoprolol) on silent myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60:519-24.
 38. VON ARNIM T FOR THE TIBBS INVESTIGATORS: Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *Am Coll Cardiol* 1995;25:231-8.
 39. PEPINE CJ, COHN PF, DEEDWANIA PC et al: Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Alenotol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90:762-8.
 40. PARMELY WW, NESTO RW, SINGH BN et al: Attenuation of the circadian patterns of myocardial ischemia with nifedipine GITS in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1380-9.
 41. DEANFIELD JE, DETRY JMRG, LICHTLEN PR et al: Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1460-7.
 42. DAVIES RF, HABIBI H, KLINKE PW et al: Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619-25.
 43. DEEDWANIA PC: Is there evidence in support of the ischemia suppression hypothesis?. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:21-4.
 44. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
 45. PEPINE CJ, GELLER NL, KNATTERUD GL, BOURASSA MG, CHAITMAN BR, DAVIES RF et al for the ACIP Investigators: The asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1-10.
 46. CHAITMAN BR, STONE PH, KNATTERUD GL, FORMAN SA, SOPKO G, BOURASSA MG, PRATT C, ROGERS WJ, PEPINE CJ, CONTI R, for the ACIP Investigators: Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study: Impact of anti-ischemic therapy on 12-week rest electrocardiogram and exercise test outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:585-93.
 47. ROGERS WJ, BOURASSA MG, ANDREWS TC, BERTOLET BD, BLUMENTHAL RS, CHAITMAN BR, FORMAN SA, GELLER NL, GOLDBERG AD, HABIB GB, MASTERS RG, MOISA RB, MUELLER H, PEARCE DJ, PEPINE CJ, SOPKO G, STEINGART RM, STONE PH, KNATTERUD GL, CONTI R, for the ACIP Investigators: Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study: Outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:594-605.
 48. BOURASSA MG, PEPINE CJ, FORMAN SA, ROGERS WJ, DYRDA I, STONE PH, CHAITMAN BR, SHARAF B, MAHMARIAN J, DAVIES RF, KNATTERUD GL, TERRIN M, SPKO G, CONTI CR, for the ACIP Investigators: Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study: Effects of coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery on recurrent angina and ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:606-14.
 49. LLERENA IR, HUERTA EM: Isquemia miocardica silente. Argumentos en contra de su tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:6-12.
 50. FOX KM, MULCAHY D, FINDLAY I, FORD I AND DARGIE HJ on behalf of the TIBET Study Group: The Total Ischemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996;17:96-103.