

ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO E DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA

Bases Morfológicas, Aspectos Clínicos e Prevenção Farmacológica

CARLOS PERDIGÃO

U.T.I.C. – Arsénio Cordeiro. Hospital de Santa Maria/Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

RESUMO

São revistas as bases morfológicas que condicionam a disfunção ventricular esquerda após enfarte agudo do miocárdio, bem como os conceitos de expansão e remodelação do miocárdio. Apresentam-se os aspectos clínicos que traduzem a disfunção ventricular e discutem-se as diversas actuações farmacológicas que têm sido propostas na prevenção desta situação. Dá-se particular ênfase ao papel dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina na prevenção da disfunção ventricular esquerda após enfarte agudo do miocárdio, com base nos mais recentes ensaios clínicos.

SUMMARY

Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction

The morphological bases which condition left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction as well as the concepts of expansion and remodelling of the myocardium are reviewed. The clinical aspects indicating ventricular dysfunction are presented and several pharmacological effects which have been proposed for the prevention of this situation. Particular emphasis is given to the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the prevention of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarctions, based on the most recent clinical trials.

INTRODUÇÃO

O enfarte agudo do miocárdio é uma entidade clínica frequente e bem conhecida de todos os médicos que exercem cuidados primários de saúde. No entanto, os mecanismos neuro-humorais por ele desencadeados, bem como as consequências morfológicas e funcionais que lhe estão associados, só nos últimos anos têm vindo a ser clarificados. Na verdade, para além das consequências iniciais dependentes da perda aguda de massa ventricular inerente à necrose miocárdica, e que se traduz por uma disfunção ventricular esquerda aguda, segue-se um longo processo de modificações estruturais, morfológicas

e funcionais da cavidade ventricular, que vai condicionar a evolução para a disfunção ventricular crónica, a qual se vem a manifestar, mais cedo ou mais tarde, por um quadro clínico de insuficiência cardíaca¹⁻³.

BASES MORFOLÓGICAS

O que fundamentalmente condiciona a disfunção ventricular esquerda e a evolução desta disfunção é um conjunto de fenómenos, hoje conhecidos com o nome de remodelação do miocárdio⁴, que se pode dividir em duas partes distintas⁵⁻⁸. Por um lado, a dilatação e adelgaçamento de toda a zona enfartada, com hipertrofia da zona

Quadro 1 – Disfunção ventricular esquerda após EAM

Fracção de Ejeção do VE	Mortalidade
> 50%	4%
< 30%	25%

Swan, 1993

restante, vai condicionar uma deformação de toda a cavidade ventricular. Este fenómeno do adelgaçamento do miocárdio ventricular necrosado, em certas condições, pode alargar a própria cavidade ventricular, num fenómeno bem descrito por Shuster e Bulkley com o nome de expansão do enfarte^{9,10}. Por outro lado, no miocárdio não enfartado, ocorre uma sucessão de fenómenos que têm vindo a ser estudados em modelos experimentais pelos grupos de Weber,⁷ de Brilla¹¹ e de Pfeffer^{5,12,13}, que actualmente ainda tem bastantes pontos obscuros, e que se denomina de forma geral por fibrose miocárdica¹⁴.

A disfunção ventricular esquerda é fundamentalmente influenciada por um conjunto de factores que se interligam e que têm uma interdependência entre si: o tamanho do enfarte, o processo de cicatrização e o próprio stress imposto ao tecido contráctil¹² (Quadro 2). Digamos que a influência de cada um destes factores está fundamentalmente dependente do tempo de evolução histológica do enfarte.

Estes fenómenos traduzem-se em alterações morfológicas do coração desde há muito reconhecidas nos estudos anátomo-patológicos. Nas figuras 1, 2 e 3 apresentamos alguns exemplos destas alterações observadas em estudos necrópsicos.

Quadro 2 – A dilatação ventricular após o EAM é influenciada por:

1. Tamanho do enfarte
2. Cicatrização
3. Stress hemodinâmico crónico sobre o tecido contráctil

No entanto, são os estudos ecocardiográficos que vêm permitir identificar, à cabeceira do doente, os aspectos morfológicos que traduzem a disfunção ventricular, nomeadamente o fenómeno conhecido por expansão do enfarte, aneurisma funcional ou discinesia da parede enfartada^{9,10} (Figura 4).

As diversas expressões que pode assumir a disfunção ventricular esquerda, bem como a quantificação dos parâmetros que a caracterizam, veio permitir definir subgrupos e estabelecer correlações que abriram novas perspectivas de actuação terapêutica na profilaxia e tratamento da disfunção ventricular esquerda¹⁵.

ASPECTOS CLÍNICOS

A disfunção ventricular esquerda que se instala após um enfarte agudo do miocárdio é de tipo sistólico, isto é, é a função contractil do miocárdio que está afectada pela



Fig. 1 – O processo de deformação estrutural e morfológica do miocárdio após um enfarte leva à dilatação e adelgaçamento da zona enfartada, com hipertrofia da zona restante. Este processo é bem patente nesta figura, onde se observa uma deformação acentuada do aspecto morfológico do coração.



Fig. 2 – Cortes horizontais da peça apresentada na figura 1, onde se observa o adelgaçamento e dilatação do apex e parede antero-septal do ventrículo esquerdo, com hipertrofia do miocárdio restante.

progressiva dilatação ventricular que se vai desenvolvendo, como atrás referimos. Nalguns casos, nomeadamente em situações de miocardiopatia hipertensiva ou isquémica prévia, que se expressam por hipertrofia ventricular, é



Fig. 3 – Cortes de 1 cm de espessura do terço superior de um coração com enfarte da parede posterior do ventrículo esquerdo e da porção posterior do septo interventricular. Observa-se adelgaçamento da parede enfartada com hipertrofia do miocárdio restante.



Fig. 4 – Estudo ecocardiográfico efectuado ao sétimo dia de um enfarte agudo do miocárdio da parede anterior. Observa-se dilatação antero-apical do ventrículo esquerdo, com pequeno trombo no apex

a distensibilidade do miocárdio que está afectada e a disfunção inicialmente é diastólica. Mas, após o enfarte do miocárdio, a tendência é para estas situações evoluírem para disfunção sistólica, com diminuição da fracção de ejeção e aumento do volume telediastólico do ventrículo esquerdo³. Embora nas fases iniciais esta disfunção ventricular possa ser assintomática, mais cedo ou mais tarde irão surgir os sintomas de insuficiência cardíaca: dispneia de esforço, ortopneia, dispneia paroxística noturna, S3 e S4 de galope, fadiga, congestão pulmonar no Rx de torax e fervores de estase na auscultação pulmonar, com ingurgitamento jugular e edemas nas formas de insuficiência cardíaca global.

A disfunção ventricular esquerda, avaliada pela fracção de ejeção, correlaciona-se bem com a mortalidade a longo prazo, como se pode ver no *Quadro 1*, retirado de um trabalho de Swan publicado no *European Heart Journal*³, que mostra que quando a fracção de ejeção é superior a 50% em doentes com enfarte agudo do miocárdio a totalidade é de 4% ao ano, enquanto que quando a fracção de ejeção é inferior a 30%, a mortalidade ao ano ronda os 25%. E no grupo de sobreviventes é grande a morbilidade.

A progressão para graus cada vez maiores e mais graves de insuficiência cardíaca, é a principal causa de mortalidade e morbilidade a longo prazo no enfarte agudo do miocárdio¹⁻³. Daí a importância de analisarmos o que podemos fazer para prevenir a disfunção ventricular esquerda.

PREVENÇÃO FARMACOLÓGICA

Feitas estas considerações introductórias sobre os aspectos morfológicos e clínicos da disfunção ventricular esquerda, iremos abordar as formas pelas quais a podemos prevenir.

Diremos que uma delas, talvez a mais importante, será actuar quer no tamanho do enfarte^{5,6,12,13}. A outra será actuar quer no processo de cicatrização quer neste processo de dilatação e distorção da cavidade ventricular¹², dado que os estudos têm demonstrado que o volume da cavidade e o volume telesistólico são os principais factores predizentes da disfunção ventricular esquerda¹¹.

Assim, dentro das intervenções que podem reduzir o tamanho do enfarte, podemos considerar: o restabelecimento da permeabilidade da artéria com as terapêuticas anti-trombóticas hoje utilizadas ou com a angioplastia; o incremento do fluxo colateral através da terapêutica vasodilatadora ou a redução do consumo de oxigénio com as terapêuticas bloqueadoras adrenérgicas beta^{3,16} (*Quadro 3*).

Quadro 3 – Intervenções para reduzir o tamanho do enfarte

1. Restabelecer a permeabilidade do vaso
 - Terapêutica anti-trombótica
 - Angioplastia
2. Aumentar o fluxo colateral
 - Terapêutica vasodilatadora
3. Redução do consumo de oxigénio
 - Terapêutica bloqueadora adrenérgica beta

Nas intervenções que podem atenuar o processo de remodelação do miocárdio, podemos agrupá-las em quatro grandes grupos: a terapêutica vasodilatadora, que fundamentalmente reduz a pré-carga e a pós-carga; a terapêutica bloqueadora adrenérgica beta, que reduz o stress da parede; as terapêuticas que frenam ou inibem a actividade neuro-humoral que se estabelece nesta situação, e aqui temos dois grandes grupos, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os inibidores da aldosterona; e, finalmente, um grupo actualmente muito em estudo que é o de fármacos que podem melhorar o metabolismo energético do miocárdio^{3,12} (*Quadro 4*).

Yusuf¹⁷, num trabalho em que faz uma meta-análise das diversas terapêuticas utilizadas por rotina no enfarte agudo do miocárdio, verifica que a terapêutica com trombolíticos, com anticoagulantes, com antiagregantes plaquetares, com bloqueadores adrenérgicos beta ou com nitratos, melhoram a mortalidade no enfarte agudo do miocárdio. Apenas a terapêutica com alguns antagonistas do cálcio e com a lidocaína aumentaram a mortalidade.

Quadro 4 – Intervenções para atenuar a remodelação ventricular

-
1. Redução da pré-carga e da pós-carga
 - Terapêutica vasodilatadora
 2. Redução do *stress* parietal
 - Terapêutica bloqueadora adrenérgica beta
 3. Diminuição da actividade neuro-humoral
 - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
 - Inibidores da aldosterona
 4. Melhoria do metabolismo energético do miocárdio
 - Trimetazidina
 - L-carnitina
-

Em relação à terapêutica trombolítica, todos os fármacos trombolíticos utilizados reduzem significativamente a mortalidade, variando de estudo para estudo esta margem de diminuição da mortalidade entre 20 e 50%¹⁸⁻²⁰. No estudo ISIS-2¹⁹ verificou-se que a terapêutica adjuntiva com aspirina melhorou ainda mais a mortalidade quando associada à estreptoquinase.

Quanto à terapêutica com os nitratos por via endovenosa, diversos estudos mostraram que eles reduzem quer a mortalidade quer a evolução para insuficiência cardíaca^{21,22}. Num trabalho de Jugdutt²² verifica-se que, no grupo total de doentes estudados em que foi aplicada a nitroglicerina endovenosa, houve uma redução significativa da sobrevivência, a qual foi sobretudo evidente nos doentes com enfarte anterior.

Nas terapêuticas com nitratos orais, também se verificou uma redução da mortalidade. No conjunto dos estudos com nitratos intravenosos ou orais há uma melhoria significativa com uma redução de risco de 32%²²⁻²⁴.

Quanto às terapêuticas bloqueadoras adrenérgicas beta, verificou-se que no estudo do atenolol administrado de forma endovenosa durante sete dias, houve uma melhoria da mortalidade e do número de eventos cardíacos ao longo das primeiras duas semanas²⁵. Também as terapêuticas bloqueadoras adrenérgicas beta por via oral e dadas após o enfarte, mostraram uma melhoria na mortalidade em diversos estudos²⁶⁻²⁸, embora em alguns estudos com bloqueadores adrenérgicos beta não se verificasse diferença significativa¹⁷.

Quanto aos antagonistas do cálcio, é um grupo que, neste contexto, se tem mostrado pouco útil, podendo-se dizer que, nalguns casos, se mostrou mesmo desastroso²⁹.

Num trabalho com a nifedipina, em que esta foi administrada numa dose de 20 miligramas de 4 em 4 horas durante os primeiros quinze dias após o enfarte, a mortalidade à segunda semana foi maior no grupo da nifedipina e não foi diferente ao sexto mês³⁰. Portanto, diríamos que este grupo de fármacos não tem indicação nesta situação.

Em relação ao diltiazem, no estudo The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group³¹ não se verificou diferença significativa quanto à mortalidade no grupo com e sem diltiazem, e no subgrupo de doentes com insuficiência cardíaca, com disfunção ventricular esquerda significativa, houve até maior mortalidade quando se utilizou o diltiazem.

No Davit-II³², um estudo dinamarquês feito com o verapamil, há alguma melhoria a longo prazo com a utilização do verapamil contra placebo nos doentes sem insuficiência cardíaca, mas nos doentes com insuficiência cardíaca não se verifica esta utilidade do fármaco.

Um grupo de fármacos que motivou nos últimos dez anos uma grande investigação, é na verdade o dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). Os inibidores da enzima de conversão, ao inibirem a activação neuro-humoral presente no enfarte agudo do miocárdio, previnem a remodelação, previnem a dilatação progressiva da cavidade, diminuem a pré-carga, diminuem a pós-carga, diminuem o próprio *stress* parietal³³, e é realmente um grupo de fármacos que desde o princípio pareceu promissor e que motivou grande quantidade de estudos.

Os primeiros estudos foram laboratoriais e desenvolveram-se ao longo de mais de dez anos³⁴. Seguiram-se os estudos clínicos, e podemos dizer que actualmente teremos mais de 100 mil doentes que entraram em dois grandes grupos de estudos: os ensaios clínicos efectuados a longo prazo em doentes com disfunção ventricular esquerda e enfarte do miocárdio, e que foram tratados ao longo de anos; e os ensaios clínicos que foram efectuados sobre uma população geral em que a disfunção ventricular esquerda não foi critério de inclusão e em que a intervenção se limitou a algumas semanas³⁵ (*Quadro 5*).

Quadro 5 – Disfunção ventricular esquerda, após EAM**Papel dos IECA**

Ensaio Efectuados:

1. Ensaio laboratoriais
 2. Ensaio clínicos em doentes com disfunção ventricular esquerda, tratados durante um longo período (anos)
 3. Ensaio clínicos numa população alargada de doentes, trata-
da precocemente e por períodos curtos (semanas)
-

Citamos aqui três dos principais estudos no enfarte agudo do miocárdio em doentes com disfunção ventricular esquerda, o SAVE³⁶, o AIRE³⁷ e o TRACE³⁷, em que, na globalidade, houve uma redução da mortalidade de cerca de 20%, podendo-se falar em 40 a 70 vidas salvas em cada 1000 doentes tratados, consoante o estudo³⁵ (*Quadro 6*).

Quadro 6 – Disfunção ventricular esquerda, após EAM**Papel dos IECA**

Ensaio clínicos em doentes com disfunção ventricular esquerda:

1. Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)
 2. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)
 3. Trandolapril Cardiac Evolution (TRACE)
-

* Redução de cerca de 20% na mortalidade

* 40 a 70 vidas salvas por cada 1000 doentes tratados

O SAVE é um estudo muito conhecido e divulgado, com mais de 2000 doentes estudados, em que o captopril foi administrado nos primeiros oito dias após o enfarte, o tratamento foi mantido durante três anos e meio e houve uma redução do risco de mortalidade cardiovascular de 21% e uma redução de 24% dos eventos cardiovasculares³⁶.

Dentro dos estudos feitos numa população com enfarte agudo do miocárdio, em que o critério de disfunção ventricular esquerda não foi posto, apontamos aqui três que consideramos dos mais significativos: o GISSI-3³⁹, o ISIS-4²³ e o CONSENSUS II⁴⁰.

Podemos dizer que, quando se analisa a globalidade destes doentes, há uma diminuição da mortalidade a curto prazo, com um número de 5 vidas salvas por cada 1000 doentes tratados³⁵ (*Quadro 7*). Mas aqui digamos que os dados variam de estudo para estudo. Assim, enquanto que no GISSI-3 e no ISIS-4 se verifica realmente uma diminuição da mortalidade, e no ISIS-4, com alguns defeitos metodológicos que se lhe pode pôr, se pode dizer que, tal como noutros estudos mais selectivos, a grande vantagem foi obtida nos doentes de alto risco, isto é, doentes com enfarte prévio, doentes com enfarte da parede anterior, doentes com disfunção ventricular ou com insuficiência cardíaca, já no Consensus II, que abrangeu cerca de 6000 doentes em que foi utilizado o enalapril por via intravenosa nas primeiras 48 horas após o enfarte, o estudo teve que ser interrompido, porque houve um aumento de eventos cardiovasculares fundamentalmente relacionados com a hipotensão que a droga provocava logo após a sua administração, e a verdade é que não se verificou uma melhoria nas curvas de sobrevivência do grupo tratado quando comparadas com as do grupo placebo.

Quadro 7 – Disfunção ventricular esquerda, após EAM

Papel dos IECA

Ensaio clínico numa população alargada de doentes com EAM:

1. Terceiro estudo do Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI-3)
2. Fourth Internacional Study of Infarct Survival (ISIS-4)
3. Second Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS II)

* Redução da mortalidade a curto prazo

* 5 vidas salvas por cada 1000 doentes tratados

Um estudo interessante é o Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)⁴¹, porque abre uma perspectiva nova na abordagem deste problema dos IECA. Foi utilizado o zofenopril nas primeiras 24 horas e o fármaco foi administrado durante seis semanas a doentes com enfarte anterior e não submetidos a terapêutica trombolítica. Verificou-se uma redução na incidência da morte e da falência ventricular esquerda, mas o curioso é que a mortalidade ao ano se reduziu também substancialmente (*Quadro 8*).

Ora isto levanta aqui dois problemas. Por um lado, o pouco que nós ainda conhecemos sobre a remodelação

Quadro 8 – SMILE

Survival Myocardial Infarction Long-term Evaluation

- * 1556 doentes com enfarte da parede anterior não submetidos a terapêutica trombolítica
- * Foi iniciado o zofenopril por via oral nas primeiras 24 horas do enfarte e mantido durante seis semanas
- * Observou-se uma diminuição na incidência de morte e de falência ventricular esquerda na fase hospitalar
- * Observou-se também uma diminuição da mortalidade ao fim do primeiro ano

Ambrosioni, 1995

do miocárdio não nos permite dizer em que tempo é que esta remodelação se faz e, portanto, durante quanto tempo é que nós teremos que administrar um inibidor da enzima de conversão; por outro, o nosso problema do dia a dia, que é num doente após enfarte durante quanto tempo fazer um inibidor da enzima de conversão. E este estudo demonstra que, fazendo apenas durante seis semanas, houve uma redução significativa da mortalidade aos doze meses.

Também nesta linha, surgiu o ensaio do Captopril and Thrombolysis Study (CATS)⁴², em que foram estudados quase 3000 doentes com enfarte agudo do miocárdio e em que o captopril foi administrado imediatamente antes da administração do trombolítico e depois continuado durante três meses. Verificou-se hipotensão logo a seguir à primeira dose, como seria de esperar. O captopril reduziu as arritmias ventriculares mantidas e reduziu o nível das catecolaminas. Verificou-se uma redução significativa na incidência da falência ventricular esquerda, embora se não verificassem alterações no volume ventricular.

Estes dois estudos permitem realmente levantar novas questões quanto à utilização que nós fazemos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina no enfarte agudo do miocárdio.

Não queremos deixar de referir aqui o ensaio Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)⁴³⁻⁴⁵. Trata-se de um estudo imenso em doentes com insuficiência cardíaca, portanto não apenas em doentes com enfarte agudo do miocárdio. São estudos em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia diversa. É um ensaio clínico com vários ramos, que tem uma quantidade imensa de informação. Vamos analisá-lo porque, como estamos a falar de disfunção ventricular esquerda após enfarte agudo do miocárdio, queria focar três conclusões que se podem retirar do SOLVD em relação ao enfarte agudo do miocárdio (*Quadro 9*).

Em primeiro lugar, verificou-se que o tratamento crónico, neste caso com o enalapril, preveniu a dilatação ventricular. O efeito do enalapril foi maior nos doentes que já tinham dilatação ventricular esquerda, isto é, o efeito benéfico do fármaco é maior nos doentes que têm disfunção ventricular esquerda mais grave, e este efeito é maior na insuficiência cardíaca e na disfunção de causa não isquémica. Finalmente, queremos também chamar a atenção para que, embora se verificasse uma melhoria no total dos doentes com disfunção ventricular esquerda, o

Quadro 9 – SOLVD

Estudos de Disfunção Ventricular Esquerda

- * Em doentes com insuficiência cardíaca, o tratamento crónico com enalapril previne a dilatação progressiva do ventrículo esquerdo e a disfunção sistólica.
- * O efeito do enalapril foi mais evidente nos doentes com volumes de base mais elevados e nos doentes com disfunção do ventrículo esquerdo de etiologia não isquémica.
- * Em doentes com fracção de ejeção diminuída, quando se compara os doentes sintomáticos com os não sintomáticos, estes têm uma menor redução no volume do ventrículo esquerdo e na prevenção da dilatação ventricular esquerda quando tratados com enalapril, ainda que significativa.

SOLVD Investigators, *Circulation*, 1992

benefício foi maior nos casos em que a disfunção ventricular esquerda era também maior.

Podemos então levantar aqui o problema da utilização dos IECA. Quem tratar e como tratar? É evidente que actualmente se advoga que todos os doentes com disfunção ventricular esquerda devem ser submetidos a terapêutica a longo prazo com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Em doentes de alto risco parece não oferecer dúvidas a inclusão desta terapêutica. Mas durante quanto tempo? Nos doentes seleccionados deverá ser feito o mais precocemente possível, embora na verdade se tenha que ter cuidado com o problema da hipotensão. Se nos apoiarmos no SAVE, deveremos manter a terapêutica durante três ou quatro anos. Mas não nos podemos esquecer que o SMILE, com uma terapêutica de apenas seis semanas, obteve resultados muito interessantes.

Estão actualmente em curso estudos em doentes com função ventricular esquerda preservada, em que talvez possamos ter uma ideia mais fundamentada sobre a utilização dos IECA neste grupo de doentes. De qualquer modo, subscreveríamos a frase de Mark Pfefer ... *a adição do inibidor da enzima de conversão ao regime terapêutico na fase aguda do enfarte parece ser uma terapêutica segura e eficaz.*

No que diz respeito aos inibidores da aldosterona, trata-se de um grupo de fármacos que tem uma actuação de algum modo semelhante aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Os estudos experimentais que estão feitos são prometedores quer na diminuição da fibrose miocárdica, quer na diminuição da remodelação da artéria¹⁴. Mas isto são trabalhos experimentais. Esperamos que alguns estudos que se iniciaram o ano passado com a espironalactona, um inibidor da aldosterona, possam dar alguma perspectiva nova sobre este tema.

Dos fármacos que actuam melhorando o metabolismo energético do miocárdio, citaremos aqui dois: a trimetazidina e a L-carnitina. A trimetazidina, embora com um perfil muito favorável no animal, e portanto são estudos experimentais, não tem ainda comprovação efectiva no homem¹⁶. Estão em curso alguns estudos e é possível que nós possamos, dentro de algum tempo, tirar algumas conclusões.

Um estudo com a L-carnitina terminou o ano passado e foi apresentado na Reunião da Sociedade Italiana de Car-

diologia⁴⁶. Trata-se de um estudo que englobou 432 doentes com enfarte agudo do miocárdio, com um seguimento a douze meses. Foram apresentados resultados, embora preliminares, em que houve uma melhoria da disfunção ventricular esquerda. No entanto, este estudo não está publicado, e temos que esperar que ele seja publicado para o analisarmos.

Penso que estamos em vésperas de poder ter normas orientadoras bem fundamentadas para a prevenção farmacológica da disfunção ventricular esquerda após enfarte agudo do miocárdio.

BIBLIOGRAFIA

1. KANNEL WB, SORLIE P, MCNAMARA PM: Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study. - *Am J Cardiol* 1979; 44
2. The Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1983; 309: 331
3. SWAN HJ: Left ventricular systolic and diastolic dysfunction in the acute phases of myocardial ischaemia and infarction, and in the later phases of recovery. Function follows morphology. - *Eur. Heart J.*, 1993; 14(suppl A):48-56
4. CERQUEIRA GOMES M, MACIEL MJ: Estudo SAVE: bases racionais, resultados e reflexões. *Rev Port Cardiol* 1992; 11: 709-21
5. PFEFFER MA, BRAUNWALD E: Ventricular remodelling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications. - *Circulation* 1990; 81:1161-72
6. SABBAAH HN, GOLDSTEIN S: Ventricular remodelling: consequences and therapy - *Eur Heart J* 1993; 14(suppl A): 24-9
7. WEBER KT, PICK R, SILVER MA et al: Fibrillar collagen and remodelling of dilated canine left ventricle. *Circulation* 1990; 82: 1387-401
8. WEISMAN HF, BUSH DE, MINNISI JA, BULKLEY BH: Global cardiac remodelling after acute myocardial infarction: a study in the rat model. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1355-62
9. HOCHMAN JS, BULKLEY BH: Expansion of acute myocardial infarction. An experimental study. *Circulation* 1982; 65: 1446-50
10. SCHUSTER EH, BULKLEY BH: Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979; 60: 1532-6
11. BRILLA CG, WEBER KT: Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension. *Cardiovasc res* 1992; 26: 671-7
12. PFEFFER MA: Left ventricular remodelling following myocardial infarction. *Cardiologia* 1994; 39(suppl 1 al 12): 25-6
13. MITCHELL GF, LAMAS GA, VAUGHAN DE, PFEFFER MA: Left ventricular remodelling in the years after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1136-44
14. PERDIGÃO C: Fibrose miocárdica – Fundamentos teóricos, aspectos clínicos e implicações terapêuticas. *Rev Port Cardiol* 1993; 12: 675-85
15. WHITE HD, NORRIS RM, BROWN MA, BRANDT PWT, WHITLOCK RML, WILD CJ: Ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. - *Circulation* 1987; 76: 44-51
16. CHIERCHIA SL, FRAGASSO G: Metabolic management of ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1993; 14(suppl G): 2-5
17. YUSUF S, SLEIGHT P, HELD P, MCMAHON S: Routine medical management of acute myocardial infarction: lessons from overviews of recent randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82(suppl II): 117-34
18. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402
19. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarctions: ISIS-2. *Lancet* 1988; 11: 349-60
20. AIMS Trial study group. Effect of intravenous APASAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of placebo controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545-9
21. JUGDUTT BI, WARNICA JW: Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarctions. The effect of timing, dosage and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906-19
22. YUSUF S, COLLINS R, MCMAHON S, PETO R: Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 2: 1088-92
23. COLLINS R: Captopril, nitrates and magnesium after myocardial

- infarction: introduction and results - ISIS - 4. Presented at the 66th Scientific Sessions of the American Heart Association. Atlanta, November, 8, 1993
24. CHATTERJEE K, PARMLEY WW: Vasodilator therapy for acute myocardial infarction and chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 133-9
25. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16,627 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2: 57-65
26. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 30: 801-7
27. B-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14
28. HERLITZ J, ELMFELDT D, HOLMBERG S et al: Goteborg Metoprolol Trial: mortality and causes of death. *Am J Cardiol* 1984; 53: 9D-14D
29. HELD PH, YUSUF S, FURBERG CD: Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-92
30. MULLER JE, MORRISON J, STONE PH, et al: Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation* 1984; 69: 740-7
31. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *Engl J Med* 1988; 319: 385-92
32. The Danish Study Group on Verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil infarction trial II - David II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85
33. MC KELVIE R, MC CONACHIE D, YUSUF S: Role of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15(Suppl J, 1994; 15 (Suppl): 9-13
34. PFEFFER MA, PFEFFER JM: Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation* 1987; 75 (suppl IV): 93
35. PFEFFER MA: ACE inhibitors in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 118-20
36. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1992; 327: 609-77
37. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993; 342: 821-8
38. The TRACE Study Group. The Trandplapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol*, 1994; 73 (suppl C): 44C-50C
39. Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceril trinitrate singly and together on 6-weeks mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet*, 1994; 343: 1115-22
40. SWEDDBERG K, HELD P, KJEKSUS J, RASMUSSEN K, RYDEN L, WEDEL H: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction - results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*, 1992; 327: 678-84
41. AMBROSIONI E, BORGHI C, MAGNANI B: The effect of the angiotensin - converting - enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995; 322: 80-5. Kingma JH, Van Gilst WH, Peels CH, Dambrink JHE, Verheugt FWA, Wielenga RP, for the CAPS investigators
42. KINGMA JH, VAN GILST WH, PEELS CH, DAMBRINK JHE, VERHEUGT FWA, WIELENGA RP, for the CATS investigators. Acute Intervention with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and thrombolysis study (CATS). *Eur Heart J*, 1994; 15: 898-907
43. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293-302
44. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med*, 1992; 327: 685-11
45. BENEDICT CR, WEINER D, JOHNSTONE DE et al: for the SOLVD Investigators. Comparative neurohormonal response in patients with preserved and unpaired left ventricular ejection fraction: Results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22(4 suppl A): 146a-53A
46. RIZZON P: Prevenzione del rimodellamento postinfartuale con L-carnitina Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico). *Cardiologia* 1994; 39(Suppl 1 al 12): 31-5