

O Stress Como Causa de Ataques Cardíacos – A Teoria Miogênica

por Carlos Monteiro*

A teoria de que os ataques cardíacos começam no próprio coração -- A teoria miogênica -- e não nas artérias, foi desenvolvida pelo meu sogro, o cardiologista brasileiro Quintiliano H. de Mesquita, o qual faleceu em 2000 (1). Nesse artigo proponho descrever a história da teoria miogênica para um público que é largamente desconhecedor dessa teoria alternativa, desde sua introdução em 1972 (2, 3).

Além da teoria miogênica, o Dr. Mesquita desenvolveu o conceito da cirurgia de aneurisma ventricular. Aneurisma ventricular é uma complicação que pode ocorrer após um ataque cardíaco, resultante de um pedaço de tecido enfraquecido na parede ventricular. A cirurgia foi realizada pela primeira vez pelo Dr. Charles Bailey em 1954, e ainda é muitas vezes realizada em pacientes após um ataque cardíaco. Meu sogro também fez o primeiro diagnóstico de infarto do ventrículo direito pelo eletrocardiograma, em 1958. Ele foi o autor de mais de trinta contribuições pioneiras para a literatura médica na área da cardiologia.

As principais razões que levaram o Dr. Mesquita a romper com a teoria convencional da trombose coronária na doença cardíaca, a qual coloca que o infarto do coração é causado por bloqueios nas artérias, são as seguintes:

- ✓ Observações clínicas mostrando a absoluta falta de eficácia de anticoagulantes no tratamento da angina de peito instável. A angina instável é considerada uma etapa do processo evolutivo ao infarto do miocárdio;
- ✓ A forte correlação do infarto do miocárdio com o stress ou atividade física incomum;
- ✓ Frequentes angiografias coronárias mostrando a não existência de obstruções na presença do infarto do miocárdio.

A suspeita do Dr. Mesquita sobre a teoria da trombose coronária aumentou quando ele descobriu que:

- ✓ Muitos estudos anátomo-patológicos demonstraram não haver relação entre trombo e infarto, o que levou muitos autores desde a década de 1940 a considerar a trombose coronária como consequência do infarto agudo do miocárdio, não a sua causa;
- ✓ O desenvolvimento de trombose coronária após um ataque cardíaco, demonstrado experimentalmente.

Junto com estas observações, o Dr. Mesquita também descobriu que desde o início do século XX, vários médicos usaram cardiotônicos (glicosídeos cardíacos, como a digoxina, digitoxina, e ouabaína / estrofantina), com resultados notáveis no tratamento tanto na angina do peito estável quanto no infarto agudo do miocárdio. Entre estes estavam o americano Dr. James Bryan Herrick (em 1912), apesar dele ser um apoiador importante da teoria da trombose coronária (trombogênica) como a causa de ataques cardíacos. Outro foi o Dr. Ernst Edens (1934), da Alemanha.

O Dr. Mesquita foi premiado em 1975 com o "Ernst Edens Traditionspreis" pela Sociedade Internacional de Luta contra o Infarto (Internationale Gesellschaft für Infarktbekämpfung), localizada perto de Stuttgart, na Alemanha. Seu presidente na época foi o Dr. Berthold Kern que usou estrofantina sublingual em mais de quinze mil pacientes com angina ou infarto do miocárdio.

O desenvolvimento da Teoria Miogênica

Assumindo que a angina do peito instável poderia ser o resultado de uma insuficiência regional do miocárdio (e não uma artéria entupida), com manifestações episódicas e reversíveis, o Dr. Mesquita chegou à conclusão de que só a correção terapêutica pelo cardiotônico seria capaz de reverter o quadro clínico e prevenir o infarto do miocárdio. Finalmente, ele percebeu a doença cardíaca como um processo em três fases:

I Estágio: Angina Estável (dor no peito), um processo intermitente e reversível indicando

1. Isquemia miocárdica regional (restrição no fornecimento de sangue aos tecidos) causada por esforço físico ou stress psicoemocional.
2. Perda de contratilidade miocárdica regional.

II Estágio: Angina Instável (dor no peito mais grave), um processo também reversível indicando

1. Insuficiência miocárdica regional, a qual é episódica, espontânea e reversível
2. Isquemia miocárdica regional

III Estágio: Infarto agudo do miocárdio (ataque cardíaco), um processo irreversível caracterizado por

1. Insuficiência miocárdica regional contida e reversível somente com o uso de cardiotônicos
2. Isquemia miocárdica regional, absoluta
3. Estagnação circulatória seguida por necrose miocárdica (morte do tecido cardíaco)
4. Estase da artéria coronária satélite, com possibilidade de fragmentação ou deslocamento da placa de ateroma, devido ao ataque cardíaco e processos vasculares
5. Ocasionalmente, trombose coronária secundária.

Depois de ter formulado a teoria miogênica, no início de 1972, o Dr. Mesquita procurou iniciar investigações clínicas através do teste de cardiotônicos na angina instável. Durante seus prévios 31 anos de prática médica ele constatou que todos os tratamentos para a angina instável representaram fracassos. Seus muitos anos de experiência clínica levaram-no a concluir que a estrofantina intravenosa (K ou G) foi o cardiotônico mais confiável em todos os casos de infarto agudo do miocárdio complicado por insuficiência cardíaca.

Dois dias após chegar a sua teoria o Dr. Mesquita recebeu em seu consultório um engenheiro de 57 anos afetado nos 15 dias anteriores por surtos diários de insuficiência coronariana aguda, não respondendo ao tratamento, mesmo com o uso de nitratos de ação rápida.

De acordo com o Dr. Mesquita, esse indivíduo estava predestinado a dar a prova terapêutica para sua nova teoria. O paciente veio ao seu consultório médico porque estava à beira de um ataque cardíaco e seu médico pessoal aguardava passivamente o evento que, segundo ele, poderia ser letal.

O Dr. Mesquita deu a esse paciente uma injeção de estrofantina-K (Kombetin ¼ mg) e dipiridamol (Persantin 20mg), além de um vasodilatador coronário por via oral, prenilamina (Synadrin 180mg/dia), durante dez dias, juntamente com repouso em casa. Quando voltou ao consultório do Dr. Mesquita, o paciente foi declarado curado porque os sintomas haviam cessado após a primeira injeção.

O tratamento, confirmado por angiografia e ventriculografia, foi tão bem sucedido que o Dr. Mesquita sentiu-se confiante em sua teoria. Neste ponto, ele cunhou seu novo conceito como a teoria miogênica do infarto do miocárdio.



Dr. Quintiliano H. de Mesquita ladeado por sua filha Solange e Carlos Monteiro (1982)

E QUANTO A ATEROSCLEROSE?

Se o ataque cardíaco começa no próprio músculo do coração, qual é o papel da aterosclerose - endurecimento das artérias - na doença cardíaca? Em seu livro "Teoria miogênica do infarto miocárdico", 1979 (4), o Dr. Mesquita explica que a causa desencadeante representada pelo esforço físico ou stress psico-emocional aumenta a atividade do coração, em frente ao fluxo fixo ou deficiente no fornecimento de sangue através das artérias coronárias, produzindo a isquemia regional. Esta falta de fornecimento de sangue, leva à perda da contratilidade dentro de poucos segundos, juntamente com a redução na fase de ejeção, aumento no volume e da pressão diastólica final durante a isquemia, e sobrecarga na contratilidade das regiões normais do coração.

Cada episódio de isquemia miocárdica por estresse ou emoção afeta o segmento do músculo cardíaco dependente da artéria coronária afetada, comprometendo a estrutura do miocárdio. Com o tempo as manifestações isquêmicas repetidas nas mesmas regiões do coração causarão mudanças estruturais patológicas, diferentes das áreas circundantes não afetadas de estrutura normal.

O Dr. Mesquita conclui, em seu livro de 1979: "Portanto, a doença coronária contribui para a deterioração do segmento ventricular, constituindo áreas de esclerose miocárdica ou doença segmentar do miocárdio, possivelmente o local futuro do infarto do miocárdio."

O STRESS E O CORAÇÃO

Um ponto que precisa ser enfatizado é o fato de que a maioria dos fatores de risco para a doença coronária, incluindo o tabagismo, hipertensão e diabetes, estão associados com disfunção do sistema nervoso autônomo e hiperatividade do simpático (reação de luta ou fuga), levando a elevação dos hormônios do estresse (adrenalina e noradrenalina).

O stress agudo ou a sobrecarga no stress crônico podem muitas vezes representar o golpe final no segmento vulnerável do músculo cardíaco, afetado pela doença coronariana crônica, provocando o infarto agudo do miocárdio. No entanto, o impacto do stress agudo também pode desencadear o infarto do miocárdio em pacientes com artérias coronárias normais.

Vários estudos têm mostrado uma ligação estreita entre as catecolaminas (hormônios do stress adrenalina e noradrenalina) e o infarto do miocárdio. A hiperatividade do sistema nervoso simpático, com uma efusão intensa de catecolaminas, também ocorre na angina instável, embora em menor escala e por um período de tempo mais curto do que no infarto agudo do miocárdio.

A cardiomiopatia Takotsubo, também conhecida como "síndrome do coração partido", é um enfraquecimento súbito e temporário do músculo do coração, desencadeado por estresse

agudo. Na síndrome do coração partido o paciente tem uma efusão intensa de catecolaminas, ainda maior do que em pacientes com infarto agudo do miocárdio. A cardiomiopatia Takotsubo simula um quadro clínico de infarto do miocárdio em evolução. Ela ocorre em pacientes sem sinais de doença coronária. Esta é, obviamente, uma condição em que a etiologia é melhor explicada pela teoria miogênica da doença cardíaca.

Além da atividade física intensa, principalmente em competições esportivas ou esforços físicos incomuns, ultrapassando os limites da condição do coração do indivíduo, ou o uso pesado de drogas estimulantes, há muitos fatores de risco para síndromes agudas do miocárdio baseadas em situações de grave stress recente ou perturbação emocional súbita. Estes incluem a separação conjugal ou divórcio, aposentadoria ou perda de trabalho, perda de receita ou fracasso nos negócios, conflitos familiares, grave injúria pessoal ou doença, morte ou doença de um familiar próximo, o choque de uma festa surpresa, assalto à mão armada ou outro tipo de violência, discussão acalorada, ameaças ou atos de guerra -- até mesmo terremotos e outros assustadores desastres naturais.

A causa imediata mais comum de morte cardíaca súbita é a fibrilação ventricular. A fibrilação ventricular é uma condição na qual existe contração descoordenada do músculo cardíaco, fazendo-o tremer em vez de contrair apropriadamente. A fibrilação ventricular pode ser desencadeada por perturbações do sistema nervoso autônomo, devido ao stress agudo.

CARDIOTÔNICOS

O coração é alimentado por duas artérias coronárias principais, à direita e à esquerda, com ramos para fornecer oxigênio e sangue para todo o músculo do coração, e também por uma rede de vasos sanguíneos que forma a circulação coronária colateral. De acordo com o Dr. Mesquita, um papel importante do remédio cardiotônico é o de aumentar os efeitos da circulação coronária colateral e garantir a preservação do miocárdio isquêmico (o tecido do coração, onde o fluxo sanguíneo é bloqueado ou reduzido). Como se observa em seu livro: "A rede de circulação coronária colateral nem sempre é capaz de prevenir o infarto do miocárdio, porque ela se desenvolve de acordo com as características anatômicas do processo obstrutivo, e também nem sempre é suficiente para fazer face às exigências da atividade física do paciente coronário."

De fato, a circulação coronária colateral dá a volta nos bloqueios das artérias coronárias, fornecendo sangue oxigenado suficiente para permitir que o tecido cardíaco sobreviva e se recupere. Uma recente meta-análise confirmou as observações que pacientes com doença cardíaca com uma circulação coronária colateral bem desenvolvida têm um aumento na sobrevida em comparação com pacientes com circulação colateral menos desenvolvida (5).

Os cardiotônicos também harmonizam as diferenças de contratilidade entre as regiões isquêmicas e não isquêmicas do coração permitindo a função coordenada entre os segmentos.

Achados mostrando que cardiotônicos como a ouabaína / estrofantina e digitálicos (digoxina e digitoxina) têm uma relação direta entre dosagem e força contrátil do miocárdio foram discutidos por Charles C Wycoff em 1969. Com base nesses achados, ele levantou a hipótese de um possível efeito benéfico dos digitálicos em doses muito mais baixas do que aquelas consideradas eficazes no passado. Observando que em muitas situações clínicas onde a digital mostrou efeitos benéficos durante a cirurgia, na hipertensão crônica, na angina estável, no infarto agudo do miocárdio e no infarto curado, Wycoff defendeu uma utilização muito maior da digital do que as indicações geralmente aceitas para esta droga (6).

Os cardiotônicos podem oferecer outros possíveis benefícios para a doença isquêmica do coração, independentemente de seus efeitos sobre o fortalecimento na contração do músculo cardíaco, por meio da redução do stress através da melhoria na função dos barorreceptores (sensores nos vasos sanguíneos que ajudam a manter a pressão arterial em níveis quase constantes), redução da atividade do sistema nervoso simpático, no apoio ao sistema nervoso vagal e redução na secreção de catecolaminas (7, 8, 9).

Os remédios cardiotônicos têm sido utilizados por mais de duzentos anos para tratar pacientes com insuficiência cardíaca onde existe uma redução na força de contração do músculo cardíaco, devido à sobrecarga do ventrículo. Como previsto por Wycoff, estudos recentes têm indicado que um efeito benéfico sobre a morbidade e mortalidade no uso da digoxina, a droga cardiotônica mais popular para a insuficiência cardíaca, é visto em dosagens mais baixas e não em doses mais elevadas (10 - 12). A propósito, sabe-se há mais de 100 anos que a insuficiência cardíaca é caracterizada por uma excessiva atividade do sistema nervoso simpático.

LACTATO NO CORAÇÃO

O coração é um órgão de alta atividade metabólica, que não pode descansar como acontece com outros músculos do corpo. A descarga elevada de catecolaminas, seja crônica ou aguda, pode acelerar a glicólise miocárdica levando a um aumento significativo na produção de lactato. A acidose láctica resulta do aumento na produção de lactato, o produto final no caminho do metabolismo da glicose. Estudos mostram que o acúmulo de lactato prediz a necrose miocárdica isquêmica (13).

A medição de lactato no sangue arterial é considerada como um consistente indicador no prognóstico quanto a sobrevivência ou óbito em pacientes com infarto agudo do miocárdio (14). Um estudo recente mostrou uma associação significativa entre níveis elevados de lactato no plasma e a insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas (15).

Portanto, a redução do stress obtida com o uso do cardiotônico pode indiretamente reduzir a produção de lactato pelo músculo cardíaco. Bruno Levy e colegas postularam que a adrenalina aumenta a formação de lactato por um aumento na atividade da $NA+K+ - ATPase$ (16), a qual pode ser inibida por meio de cardiotônicos, que são inibidores da bomba de sódio. O vínculo entre a adrenalina e o aumento da $NA+K+ - ATPase$ está bem estabelecido.

Robert Tennant e Carl J. Wiggers colocaram uma hipótese em 1935 de que a acumulação de ácido láctico e diminuição no pH estariam ligadas a insuficiência contrátil do miocárdio após a oclusão das artérias coronárias (17). Tennant também propôs em 1935 que a acidose do tecido poderia explicar a insuficiência contrátil durante a isquemia miocárdica (18).

A influência da adrenalina sobre a produção de ácido láctico foi notada pela primeira vez por Carl F. Cory em 1925 (19). Em 1964, John R. Williamson confirmou os efeitos da infusão de adrenalina no aumento da produção de lactato no tecido cardíaco isolado, até cinco vezes a produção normal (20). Nota: Lactato e ácido láctico não são sinônimos. O ácido láctico é um ácido forte que, no pH fisiológico, é quase completamente ionizado para lactato.

O Dr. Mesquita revela em seus materiais escritos uma diferente fonte que gera um excesso de lactato no músculo cardíaco o qual poderia levar ao infarto: "A insuficiência da área isquêmica do miocárdio, perdendo contratilidade regional e relaxando a fibra miocárdica, tornaria-se estagnada e sem contratilidade, desenvolvendo assim metabolismo anaeróbico -- com o depósito de lactato e catabolitos mais a depleção de fosfatos energéticos (4)". De acordo com o Dr. Mesquita, o metabolismo anaeróbico representaria um passo a mais em direção ao infarto do miocárdio e necrose em uma particular região do coração.

Um influente artigo, publicado na edição de novembro de 2013 do *Jornal Lancet Diabetes & Endocrinology*, fez uma revisão de descobertas recentes que mostram que a hiperlactatemia não é uma consequência de metabolismo anaeróbico, hipoperfusão do tecido, ou redução de oxigênio para as células. Os autores dizem em sua conclusão que "Em todos os cenários estudados a produção de lactato acontece sob condições totalmente aeróbicas. Tal hiperlactatemia é provavelmente indicativa de uma resposta ao stress, com uma aumentada taxa metabólica e a ativação do sistema nervoso simpático, induzindo um estado de glicólise acelerada e fornecimento bioenergético modificado (21). "

O aumento nos níveis de lactato no sangue também está associado ao fumo de cigarros (22), diabetes (23, 24), hipertensão (24) e aterosclerose (25), comprovados fatores de risco para a doença cardíaca.

CARDIOTÔNICOS ENDÓGENOS

A recente descoberta dos esteróides cardiotônicos endógenos (produzidos no interior do organismo -- também conhecidos como compostos do tipo digital e glicosídeos cardíacos endógenos: Ex.: digoxina, digitoxina, ouabaína / estrofantina, proscillaridina, etc), isolados a partir de tecidos humanos e fluidos corporais, podem representar um novo e forte argumento para a teoria miogênica do infarto do miocárdio.

Concentrações elevadas de cardiotônicos endógenos foram encontrados em diferentes condições clínicas, tais como desequilíbrio de sódio, hipertensão, arritmias cardíacas, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Exercícios físicos vigorosos assim como situações de stress fisiológico podem também elevar a concentração de cardiotônicos endógenos no corpo humano.

Podemos assumir que os cardiotônicos encontrados na natureza, como a digoxina e ouabaína / estrofantina, ajudam a compensar uma produção deficiente de esteróides cardiotônicos endógenos pelo corpo humano e, assim suportar o metabolismo cardíaco e proteger o coração contra o infarto, como proposto na teoria miogênica .

Conferência King of Organs, 2012

Em novembro de 2012, fiz uma homenagem ao Dr. Mesquita durante a Quarta Conferência Internacional sobre Ciências Cardíacas Avançadas, ou simplesmente "Conferência King of Organs", a qual foi realizada na Arábia Saudita, apresentando algumas das contribuições pioneiras do Dr. Mesquita para a ciência médica, particularmente em relação aos conceitos fisiopatológicos e terapêuticos da teoria miogênica.

Minha apresentação abordou os seguintes tópicos: trombose coronária: causa ou consequência do infarto do miocárdio?; introdução e fundamentos; mecanismo e seqüência de eventos; stress e síndromes agudas do miocárdio; e benefícios dos remédios cardiotônicos em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável, angina instável e infarto agudo do miocárdio (5).

Estou em dívida com o Dr. Paul J. Rosch, presidente do Instituto Americano do Stress, Professor de Medicina e Psiquiatria na New York Medical College e membro do comitê científico, que sugeriu meu nome como um dos palestrantes para esta conferência (27).



(E-D) David Diamond, Malcolm Kendrick, Carlos Monteiro e Paul Rosch durante uma pausa nas atividades da conferência

TEORIA TROMBOGÊNICA VERSUS TEORIA MIOGÊNICA

Vamos olhar agora para as diferentes filosofias, terapêuticas e resultados nos três estágios da doença isquêmica do coração.

I ESTÁGIO

O primeiro estágio é representado pela estabilidade sintomática e miocárdica, angina do peito estável e coronário-miocardio patia silenciosa, com ou sem infarto prévio.

No primeiro estágio o principal foco terapêutico da teoria trombogênica é o de manter o fluxo sanguíneo coronário através da correção ou do contorno das obstruções nas artérias coronárias, causadas por aterosclerose, e de evitar a trombose coronária, pensada como a causa do infarto do miocárdio. Isto é realizado através de procedimentos como angioplastia, stents e aterectomia coronária, a criação de enxertos na artéria coronária - cirurgia de ponte de safena; e através da utilização de drogas como dilatadores coronários, beta-bloqueadores adrenérgicos, agentes redutores do colesterol tais como as estatinas, anti-coagulantes e agentes anti-plaquetários. A intenção é a de garantir a perfusão miocárdica através da melhoria no fluxo sanguíneo coronário; no entanto, deixando a função ventricular ao seu próprio destino.

Por outro lado, os objetivos da teoria miogênica, no primeiro estágio da doença cardíaca, são:

- Neutralizar os efeitos da redução de contratilidade na isquemia;
- Preservar a função dos ventrículos:
- Prevenir a angina instável, o infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte súbita devido a graves arritmias;
- Assegurar uma permanente estabilidade do miocárdio;
- Propiciar sobrevida tranquila, confortável e longa, predominantemente assintomática;
- Apoiar os efeitos naturais de circulação coronária colateral, quando ela já está estabelecida.

Esses objetivos são alcançados pelo uso profilático oral de cardiotônicos como a digoxina de baixa dosagem mais dilatadores coronários e inibidores da ECA (Os inibidores da enzima conversora da angiotensina começaram a ser usados pelo Dr. Mesquita à partir dos anos 90).

Um interessante estudo envolveu dois grupos de pacientes estáveis que se utilizaram das terapêuticas recomendadas pela teoria miogênica, nesse primeiro estágio da doença isquêmica do coração. Estes casos, foram acompanhados pelo Dr. Mesquita e colegas (28, 29).

O primeiro grupo incluiu 994 pacientes, sem infarto prévio, recebendo cardiotônicos, apresentando durante 28 anos a seguinte morbidade e mortalidade:

- *Infarto do miocárdio: 14 casos (1,4%)*
- *Mortalidade na insuficiência cardíaca: 32 casos (3,2%)*
- *Morte súbita: 72 casos (7,2%)*
- *Mortalidade por AVC: 13 casos (1,3%)*
- *Mortalidade por cancer: 14 casos (1,4%)*
- *Mortalidade por outras causas: 11 casos (1,1%)*
- *Mortalidade total: 142 casos (14,2%) - (0,5% por ano!)*
- *Idade média no óbito: 76 anos*

O segundo grupo incluiu 156 pacientes, com infarto prévio, também usando cardiotônicos, apresentando durante 28 anos a seguinte morbidade e mortalidade:

- *Infarto recorrente: 8 casos (5,1%)*
- *Mortalidade por insuficiência cardíaca: 17 casos (10,8%)*
- *Morte súbita: 32 casos (20,5%)*
- *Mortalidade por AVC: 7 casos (4,4%)*
- *Mortalidade por cancer: 3 casos (1,9%)*
- *Outras causas de mortalidade: 5 casos (3,2%)*

- *Mortalidade total: 64 casos (40,8%) - (1,45% por ano!)*
- *Idade média no óbito: 72 anos*

Como um ponto de interesse, procuramos comparar a mortalidade por câncer e acidente vascular cerebral, usando a terapêutica recomendada pela teoria miogênica, com aquela encontrada no Heart Protection Study --HPS (30) que teve um seguimento de cinco anos, envolvendo 20.536 pacientes de quarenta a oitenta anos de idade, com doença coronariana, outras doenças vasculares ou diabetes. O HPS encontrou uma mortalidade total de 12,9 por cento (2,58 por cento ao ano). A mortalidade específica para o câncer foi de 3,5 por cento (0,70 por cento ao ano) em pacientes que tomaram estatinas e de 3,4 por cento (0,68 por cento ao ano) em pacientes que tomaram placebo. Em relação à mortalidade por AVC, o HPS encontrou um total de 0,9 por cento (0,18 por cento ao ano) em pacientes que tomaram estatinas e 1,2 por cento (0,24 por cento ao ano) em pacientes que tomaram placebo. Enquanto que em pacientes que tomaram digoxina e outros cardiotônicos administrados pelo Dr. Mesquita e seus colegas resultou em uma taxa de mortalidade muito menor para o câncer (0,06 por cento ao ano) e acidente vascular cerebral (0,04 por cento - 0,15 por cento, ao ano).

II ESTÁGIO

O segundo estágio é representado pela instabilidade sintomática e miocárdica—angina do peito instável, em repouso ou pré-infarto.

Nesse estágio o principal objetivo do conceito da teoria trombogênica é o de re-estabelecer o fluxo de sangue nas artérias coronárias, parcialmente ou totalmente obstruídas por aterosclerose, com ou sem trombo coronário, e evitar o iminente infarto do miocárdio. A terapêutica imediata é o uso de trombolíticos, dilatadores coronários, beta-bloqueadores, anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários -- além de angioplastia coronária, stents, cirurgia de ponte de safena e aterectomia coronária.

Enquanto isso o foco na teoria miogênica é da correção imediata da insuficiência miocárdica regional primária, responsável pela isquemia miocárdica secundária, e a sustação dos episódios de angina pectoris de repouso; restabelecimento da estabilidade sintomática e miocárdica e prevenção do infarto do miocárdio.

Tal como acontece no primeiro estágio, a ação terapêutica para a angina instável é o uso de cardiotônicos, além do dilatador coronário. Em 199 pacientes, o Dr. Mesquita encontrou que essa estratégia levou a uma interrupção imediata dos episódios espontâneos, com o infarto do miocárdio subsequente reduzido para 0,5 por cento e uma taxa de mortalidade de zero (28).

III ESTÁGIO

O terceiro estágio é representado pelo infarto agudo do miocárdio.

O principal foco na teoria trombogênica é o de restabelecer o fluxo coronário interrompido por vasoespasmos ou trombo intracoronário. Após a detecção da obstrução completa da artéria coronária pela cateterização cardíaca, a nitroglicerina é usada para controlar o vasoespasmos. Se a obstrução persistir o paciente é submetido a ação trombolítica seguida pelo anticoagulante e agentes anti-plaquetários. O tratamento sintomático é iniciado com dilatadores coronários, betabloqueadores adrenérgicos e antiplaquetários. Em casos de obstruções coronárias parciais, os pacientes são submetidos a cirurgia de ponte de safena, stents, aterectomia ou angioplastia. Em casos de pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais, a explicação em geral é a ocorrência de fibrinólise espontânea (um processo que previne os trombos de crescerem e se tornarem problemáticos).

Os 3 tipos mais comuns de diagnóstico eletrocardiográfico do infarto do miocárdio são: elevação do segmento ST, sem elevação do segmento ST e ondas Q patológicas.

No estudo observacional e multinacional Grace, que envolveu 21.688 casos com síndrome aguda do miocárdio (infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, infarto não-ST-do

miocárdio, ou angina instável), 9,1 por cento dos pacientes morreram ou experimentaram um infarto do miocárdio não-fatal, entre a internação e seis meses de follow-up (31).

Muitos estudos têm mostrado uma mortalidade em trinta dias nos pacientes com onda Q no infarto agudo do miocárdio entre 17 e 30 por cento (Hutter et al, 1981; Scheinman and Abbott, 1973; Szklo et al, 1978; Cannon et al, 1976; Mahoney et al, 1980; Rigo et al, 1975; Connolly and Elveback, 1985; etc...)

O primeiro objetivo da teoria miogênica nessa fase é a de corrigir a insuficiência miocárdica regional e reduzir a isquemia miocárdica, interrompendo o quadro clínico infartante imediatamente após o paciente entrar na unidade coronariana, buscando evitar o infarto ou de interromper a sua evolução, ou pelo menos mitigar o ataque. Isto inclui a redução do tamanho do infarto, assim como prevenir a trombose coronária secundária através da cessação da estagnação circulatória na artéria satélite do infarto e na região miocárdica comprometida. A terapêutica imediata é, novamente, um cardiotônico, por via intravenosa, além do dilatador coronário.

Quanto aos resultados da terapia com cardiotônicos, sem qualquer tratamento invasivo, o Dr. Mesquita e seus colegas acompanharam 1.109 pacientes que tiveram ataque cardíaco, confirmado por ondas Q. A mortalidade no hospital foi de 12,2 por cento; aos trinta dias a partir da alta hospitalar, houve um impressionante número de apenas 0,4 por cento. Dos pacientes abaixo de 70 anos de idade 9,7 por cento morreram, enquanto em pacientes acima de 70 anos, 28,1 por cento foram a óbito (28).

Resultados:

- Extra sistoles ventriculares: 24,1%
- Bloqueio AV Parcial: 5,8%
- Bloqueio AV Total: 4,6%
- Taquicardia Atrial: 1,7%
- Flutter-Fibrilação Atrial: 4,4%
- Taquicardia Ventricular + Fibrilação Ventricular: 2,7%
- Assistolia: 4,5%
- Choque Cardiogênico: 2%
- Edema Agudo de Pulmão: 1,3%
- Insuficiência Cardíaca: 1%
- *Mortalidade total no hospital: 12,2%*
- *Mortalidade em 30 dias após a alta hospitalar: 0,4% (5 pacientes)*
- *Mortalidade por idade: 9,7% em pacientes abaixo de 70 anos e de 28,1% em pacientes acima de 70 anos*

Ondas - Q

Ondas Q patológicas, como vistas em um eletrocardiograma, são geralmente um sinal indicador de um infarto do miocárdio corrente ou anterior. Elas mostram a ausência de atividade elétrica. Um infarto do miocárdio pode ser considerado como um "buraco" elétrico já que o tecido cicatrizado está eletricamente morto e, portanto, resulta em ondas Q eletrocardiográficas. Ondas Q patológicas não são um sinal precoce do infarto agudo do miocárdio, sendo que geralmente demoram várias horas ou dias para se desenvolverem. Uma vez que as ondas Q patológicas se desenvolveram raramente irão desaparecer.

O uso de ondas Q patológicas no diagnóstico eletrocardiográfico do infarto agudo do miocárdio diminuiu na prática clínica durante as últimas décadas. Em 2000, foi proposta a primeira redefinição oficial do infarto do miocárdio, seguida por outras que foram publicadas em 2007 e 2012, com o endosso da European Society of Cardiology, da American College of Cardiology Foundation, da American Heart Association e da World Heart Federation.

Essas redefinições do infarto do miocárdio implicaram que quaisquer sinais de necrose no quadro da isquemia miocárdica, independentemente da biologia patológica, deveriam ser rotuladas como IM. Isto favoreceu a troponina como o biomarcador preferencial para o IM. (A proteína troponina é considerada como um marcador altamente específico para o infarto do miocárdio ou a morte celular do músculo cardíaco)

Essas redefinições também difundiram o uso eletrocardiográfico da elevação do segmento ST no diagnóstico do IM. No entanto, os níveis de troponina podem ser elevados em outras doenças cardíacas e não-cardíacas, e não apenas no infarto do miocárdio

Além disso, tanto a elevação do segmento ST quanto a depressão do segmento ST no eletrocardiograma podem estar associadas a outros quadros isquêmicos, sem infarto. Esta estratégia resultou em mais casos sendo diagnosticados, com o acréscimo de pacientes com condições não tão graves e, como consequência, levando à diminuição nos índices estatísticos de mortalidade global do infarto do miocárdio.

Apesar da queda significativa na mortalidade usando essa nova e bastante ampla definição do infarto do miocárdio, estudos recentes estão alegando que "Ondas-Q" são uma das principais determinantes na mortalidade intra-hospitalar e que intervenções devem ser orientadas e dirigidas a esses pacientes de alto risco (32)."

Aliás, estudos têm demonstrado que o estresse mental (33) e exercício físico (34) podem induzir a elevação da troponina cardíaca, sem relação com lesão miocárdica, levando muitas pessoas a internações desnecessárias e procedimentos invasivos

ESTUDOS RECENTES

O estresse emocional súbito (35) ou exercício extenuante (36) podem precipitar uma insuficiência miocárdica regional temporária e reversível em pacientes sem doença cardiovascular.

Além disso, um estudo publicado em abril de 2014 demonstrou que em uma grande coorte multiétnica, sem sintomas de doença cardiovascular no início do estudo, uma elevada frequência cardíaca em repouso (que está relacionada com a dominância do sistema simpático sobre o sistema parassimpático) foi fortemente associada com o desenvolvimento regional e global de disfunção ventricular esquerda, bem como incidência de insuficiência cardíaca (37). Em 2006, o mesmo grupo forneceu evidências de uma relação direta entre a aterosclerose subclínica e reduzida função miocárdica regional em indivíduos assintomáticos - com alterações na contratilidade miocárdica - sem prévia doença clínica cardiovascular (32). A classificação de disfunção ventricular esquerda também inclui a insuficiência miocárdica regional, termo cunhado por Tennant e Wiggers em 1935 (38), que foi adotado por Mesquita em 1972, mas mais tarde designado por outros como "miocárdio atordoado".

Estes surpreendentes resultados fornecem evidências de ponta para o mecanismo fisiopatológico da teoria miogênica do infarto do miocárdio.

*Carlos Monteiro é membro do conselho honorário da Fundação Weston A. Price, Fellow do Instituto Americano do Stress, Presidente do Infarct Combat Project e membro não oficial da Rede Internacional de Céticos quanto ao Colesterol - THINCS. Em 2011 ele publicou o livro "Teoria da Acidez na Aterosclerose – Novas Evidências". Nesse livro ele explicou porque muitos dos diferentes fatores de risco como por exemplo stress, hipertensão, diabetes, envelhecimento, poluição do ar, fumo e dietas com alto teor de carboidratos pode resultar na doença das artérias coronárias e consequente doença cardíaca. Sua teoria, desenvolvida em 2006, complementa a teoria miogênica no lado coronário. O presente artigo foi inspirado nos materiais escritos e ensinamentos do Dr. Quintiliano H. de Mesquita, o pai da teoria miogênica do infarto do miocárdio

Referências

- 1) Memorial ao Dr. Quintiliano H. de Mesquita em <http://www.infarctcombat.org/ghm/homepage.html>
- 2) What Causes Heart Attacks?, by Dr. Thomas Cowan. Published in *Wise Traditions in Food, Farming and the Healing Arts*, the quarterly magazine of the Weston A. Price Foundation, Fall 2007 at <http://www.westonaprice.org/cardiovascular-disease/what-causes-heart-attacks>
- 3) Two Heart Disease Theories, Same Therapeutic Treatment (cardiotonics), by Carlos Monteiro. Published in Dr. Thomas Cowan's Newsletter with an editorial entitled "Redefining Heart Disease", Dec 2005 at <http://www.fourfoldhealing.com/2005/12>
- 4) Quintiliano H. de Mesquita. Livro Teoria Miogênica do Infarto Miocárdico", 1979. <http://www.infarctcombat.org/LivroTM/ghm.html>
- 5) Pascal Meyer et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J* (2012) 33 (5): 614-621.
- 6) Charles C. Wycoff. New Concepts of digitalis, *Calif Med* 1969, 111(6): 423 at <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1503737>
- 7) Gheorghide M, Adams KF, Colucci WS. Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders **2004**; 109: 2959-2964
- 8) Schobel HP et al. 1991. Contrasting effects of digitalis and dobutamine on baroreflex sympathetic control in normal humans, *Circulation* V84, 1118-1129.
- 9) Gutman Y, Boonyaviroj P. Naunyn Schmiedeberg's. 1977. Mechanism of inhibition of catecholamine release from adrenal medulla by diphenylhydantoin and by low concentration of ouabain (10⁻¹⁰ M). *Arch Pharmacol* Feb;296(3):293-6
- 10) Leor J, Goldbourt U et al. Digoxin and increased mortality among patients recovering from acute myocardial infarction: importance of digoxin dose, *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995 Oct;9(5):723

- 11) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003 Feb 19;289(7):871-8.
- 12) Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, Adams KF, Gheorghiadu M. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(2):178-86
- 13) Vogt AM, Ackermann C, Yildiz M, Schoels W, Kübler W. Lactate accumulation rather than ATP depletion predicts ischemic myocardial necrosis: implications for the development of lethal myocardial injury. *Biochim Biophys Acta* Mar 16, 2002;1586 (2):219- 26.
- 14) Vermeulen RP, et al. Clinical correlates of arterial lactate levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction at admission: a descriptive study. *Critical Care* 2010, 14:R164
- 15) Matsushita K, Williams EK, Mongraw-Chaffin ML, Coresh J, Schmidt MI, Brancati FL, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Young JH. The association of plasma lactate with incident cardiovascular outcomes: The ARIC Study. *Am J Epidemiol*. 2013 Jun 30.
- 16) Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na+K+ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; **365**: 871–75
- 17) Tennant, R. and Wiggers, C.J. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935, 112:351
- 18) Tennant R. 1935. Factors concerned in the arrest of contraction in an ischemic myocardial area. *Am J Physiol*: 133; 677-682
- 19) Cory CF and Cory GT. The mechanism of epinephrine action IV: The influence of epinephrine on lactic acid production and blood sugar utilization. *J Biol Chem* 1929, 84: 683 – 698. Full text at <http://www.jbc.org/content/84/2/683.full.pdf+html>
- 20) Williamson JR. Metabolic effects of epinephrine in the isolated, perfused rat heart. *J Biol Chem* 1964, 239: 2721 – 2729 Full text at <http://www.jbc.org/content/239/9/2721.full.pdf>
- 21) Mercedes Garcia Alvarez, Paul Marik, Rinaldo Bellomo. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, November 29, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70154-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70154-2)
- 22) Yarioglu M. Kaya MG et al. Dose-dependent acute effects of passive smoking on left ventricular cardiac function in health volunteers. *J Investig Med* 2012 , Feb; 60 (2): 517-22)
- 23) Crawford SO et al. Association of blood lactate with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study. *Int J Epidemiol*. 2010 Dec;39(6):1647-55
- 24) Juraschek SP et al. Lactate and Risk of Incident Diabetes in a Case-Cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS ONE* 8(1): e55113. doi:10.1371/journal.pone.0055113
- 25) J Hunter Young¹ Stephen O Crawford et al. Association of Blood Lactate with Hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study. *Circulation*. 2008;118:S_1129
- 26) Palmaner G et al. Association of blood lactate with carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid MRI Study. *Atherosclerosis* 228 (2013) 249e255
- 27) Slides em Powerpoint apresentados na Conferência "King of Organs" 2012 e outros tópicos, sobre a teoria mio gênica do infarto do miocárdio em <http://www.infarctcombat.org/TeoriaMiogenica.html>
- 28) Mesquita QHde, Baptista CAS. Porque teoria mio gênica e não teoria trombogênica, *Arq Bras Cardiol*, V. 62 (4), 1994 em <http://www.infarctcombat.org/ABC/TMxTT.pdf>
- 29) Mesquita, QHde, Baptista CAS. Cardiôtonico: Insuperável na Preservação da Estabilidade Miocárdica como Preventivo das Síndromes Coronárias Agudas e Responsável pela Prolongada Sobrevida -- Casuística de 28 anos (1972-2000), *Ars Cvrandi* 2002, May 35:3. <http://www.infarctcombat.org/28anos/digitalicos.html>
- 30) The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20,536 high-risk people: a randomized placebo-controlled trial, Heart Protection Study Collaborative Group. *BMC Medicine* 2005, 3:6 at <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7015-3-6.pdf>
- 31) Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome; prospective multinational observation study (Grace). *BMJ*, 2006; V 333: 1091-4
- 32) Labout T et al. Predictors and implications of Q-waves in ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J. Medicine* 2009 Feb;122(2):144-51
- 33) Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high-sensitivity cardiac Troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694-1701
- 34) Rob Shave, Aaron Baggish et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevation: Evidence, Mechanisms, and Implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:169–76)
- 35) Wittstein IS et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *New Engl Med J* 2005, V352 N6
- 36) Gaudreault V et al. Transient Myocardial Tissue and Function Changes During a Marathon in Less Fit Marathon Runners. *Canadian J of Cardiology* 2013, V29 I10
- 37) Opdahl A, Venkatesh BA, Fernandes VRS et al. Resting Heart Rate as Predictor for Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63 (12):1182–9
- 38) Fernandes VRS et al, Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals. MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47 (12) : 2420-8