

Análise da Utilização da Angioplastia Coronária no Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supra do Segmento ST (IAMCSST)

Paulo J. B. Barbosa, Joberto P. Sena, Antônio C. S. Nery, Rosenbert M. da Silva

Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador, Bahia - Brasil

Resumo

O objetivo desta revisão é analisar o papel do emprego da angioplastia coronária no tratamento do IAMCSST à luz dos principais ensaios clínico e estudos observacionais. A angioplastia primária (ATCP) com o uso de stents tem se mostrado superior ao emprego de trombolíticos tanto na taxa de sucesso de recanalização da artéria culpada, como na redução de eventos clínicos relevantes (morte, reinfarto e acidente vascular cerebral). Atrasos na reperfusão se associam diretamente a ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis. Assim, tem sido definida a meta de tempo porta-balão (TPB) de até 90 minutos para os hospitais que realizam ATCP. Porém, além da meta de TPB, é prioritário reduzir os atrasos relacionados a rede de cuidados do IAM desde o início dos sintomas até a chegada ao hospital. Estudos revelam que, mais importante do que a escolha do método de reperfusão, é fazê-lo em tempo adequado. Ensaios clínicos mostraram que a estratégia de transferência de pacientes com IAMCSST atendidos em hospitais sem capacidade para realizar ATCP para centros com esta capacidade, se mostrou superior ao uso imediato de trombolíticos. Todavia, no chamado “mundo real” a tentativa de utilizar desta estratégia tem incorrido em atrasos superiores a duas horas e, conseqüentemente, se associado a resultados inferiores ou iguais ao uso de fibrinólise precoce. Uma estratégia que tem se revelado promissora é a chamada terapia fármaco-invasiva, ou seja, a utilização de trombolítico o mais precoce possível seguido do encaminhamento do paciente para um hospital a fim de realizar angioplastia dentro do intervalo de 3 a 24 horas.

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) permanece a causa líder de mortalidade no Brasil, estimada em mais de 300 mil eventos anuais¹. A sua fisiopatologia envolve a interação de eventos como a instabilização e ruptura da placa aterosclerótica, ativação e agregação plaquetária, formação e perpetuação de trombo local, além de disfunção endotelial.

Os primeiros relatos de experiências da utilização de trombolíticos no tratamento do IAM ocorreram ainda em meados do século XX². Posteriormente, alguns pequenos

estudos, tanto com o uso intravenoso quanto intracoronário de trombolíticos foram publicados ao longo dos anos subsequentes³⁻⁵. Todavia, foi a partir da publicação da meta-análise de Salim Yusuf, no ano de 1985, que este tratamento começou a ser empregado de modo crescente em pacientes com IAMCSST⁵. Esta meta-análise incluiu 33 estudos randomizados, tanto com uso intravenoso como intracoronário de trombolítico, e concluiu que o emprego intravenoso tinha uma eficácia semelhante ao uso intracoronário para redução de mortalidade, com taxa de eventos adversos aceitáveis.

A partir da publicação dos resultados dos grandes estudos randomizados que testaram o uso intravenoso de streptoquinase e que mostraram redução de mortalidade, este tratamento passou a ser recomendado e utilizado mais amplamente na fase aguda do IAMCSST^{6,7}. Novos agentes trombolíticos fibrino-específicos foram testados e revelaram uma modesta vantagem quando comparados à estreptoquinase, sendo o rtPA o protótipo desta classe⁸. Posteriormente sugeriram os agentes fibrino-específicos com administração em bolus intravenoso que facilitaram a utilização deste tratamento, particularmente no atendimento pré-hospitalar. Destaca-se neste grupo a tenecteplase que é comercializada no Brasil, disponível no âmbito do SUS, e que tem mostrado uma eficácia semelhante ao uso do rtPA na forma acelerada⁹. Também, a terapia antiplaquetária dupla e o emprego de drogas anticoagulantes se mostraram eficazes em reduzir a reoclusão da artéria reperfundida e eventos clínicos^{8,10,11}.

Introduzida por Hartzler e col em 1983, a angioplastia primária (ATCP) evoluiu com a disponibilidade de recursos importantes nas últimas décadas¹². Este método se consagrou por proporcionar reperfusão rápida, sustentada e eficaz, reduzidas taxas de reoclusão e reestenose, e preservação da microcirculação coronária, além de ser aplicada mediante pouca contra-indicação. Em comparação com a fibrinólise permitiu redução do tamanho do infarto e preservação da função ventricular, além de exibir menor risco de hemorragia intracraniana, o que propiciou redução na mortalidade¹³. A evolução dos dispositivos (de balão para stents coronários, farmacológicos ou não, aspiradores manuais de trombos) associada a terapia adjunta eficiente, baseada na dupla

Artigo de Revisão

antiagregação plaquetária e no uso de drogas anticoagulantes, permitiram redução gradual dos desfechos cardiovasculares¹⁴. Estes resultados consolidaram um papel de destaque da ATCP no tratamento do IAMCSST, atingindo a recomendação mais forte em todas as principais diretrizes, com indicação classe I e nível A, quando aplicada por cardiologistas intervencionistas experientes^{15,16}.

Contrastando com os resultados dos ensaios clínicos randomizados, alguns estudos observacionais, considerados um retrato mais próximo do mundo real, não têm mostrado diferenças expressivas entre estas estratégias de reperfusão (trombolíticos vs ATCP)^{17,18}. Talvez, esta discrepância de resultados possa ser explicada pelos potenciais vieses, inerentes às investigações observacionais, mas também é possível que, fora do ambiente de controle dos ensaios clínicos, as diferenças entre os dois tratamentos não sejam, de fato, tão visíveis.

Embora os benefícios da terapia de reperfusão no IAM se estendam até a 12ª hora, quanto mais precocemente empregada, mais vidas são salvas¹⁹. Assim, a luz dos resultados dos ensaios clínicos, de metanálises e de estudos observacionais, tem-se estabelecido metas de tempo para o tratamento de reperfusão no IAM^{15,16}. Quando se utiliza trombolíticos, a meta de tempo entre a chegada do paciente no hospital e o início da trombólise (intervalo porta-agulha) deva ser de até 30 minutos e, quando se utiliza angioplastia primária (intervalo porta-balão), de até 90 minutos.

Angioplastia Primária

Tem sido demonstrado que o restabelecimento do fluxo coronário anterógrado normal (TIMI 3) é obtido em cerca de 90% dos procedimentos de ATCP, com redução de reoclusões aguda e subaguda do vaso-alvo, e durabilidade do resultado²⁰. Quando comparada ao uso de trombolíticos, a ATCP possibilita maior preservação da função contrátil do ventrículo esquerdo e aumento significativo na sobrevida, principalmente entre os pacientes de maior risco¹³.

Atrasos na realização da angioplastia influenciam na extensão do IAM e conseqüentemente sobre a mortalidade²¹. O tempo porta balão (TPB) se conceitua como o tempo entre a chegada ao centro com capacidade de realizar ATCP e a desobstrução da artéria relacionada ao infarto. Há uma tendência, em publicações mais recentes, que este tempo seja denominado de porta-dispositivo, devido à possibilidade de emprego de outros dispositivos como o cateter manual de aspiração de trombos, ou mesmo o implante direto de stent após o restabelecimento do fluxo anterógrado com o posicionamento da corda guia de angioplastia. Este

tempo guarda relação direta com a mortalidade hospitalar e mortalidade tardia. Pacientes atendidos com TPB > 90 minutos exibem significativo aumento de mortalidade na fase hospitalar e em 1 ano, como comprovados pelos estudos CADILLAC e HORIZONS-AMI²².

Análise dos dados do Registro Nacional de Infarto do Miocárdio nos Estados Unidos (EUA), realizada nos anos 2000, demonstrou que o tempo porta-balão era insatisfatório na maioria dos centros daquele país²³. Vários fatores podem influenciar no TPB, tais como: ativação direta pelo médico da emergência do laboratório intervencionista; essa ativação é feita por uma única ligação para uma telefonista central; presença de meta de tempo para chegada da equipe intervencionista ao hospital; presença de cardiologista de plantão no hospital em todos os momentos; feedback aos membros da equipe quanto ao tempo porta-balão de cada caso, entre outros. Baseado nestes achados, o American College of Cardiology, junto com outras organizações, desenvolveram a campanha Alliance for Quality com o objetivo de reduzir o TPB e ampliar o emprego da ATCP nos EUA. Dados mais recentes deste registro indicaram melhora significativa do TPB nos EUA, com um tempo médio de 60 minutos²⁴.

No Hospital Santa Izabel, que é um serviço de referência no atendimento dos pacientes com diagnóstico de síndrome coronariana aguda, contando com equipe experiente e disponível em tempo integral, atendendo a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e sistema privado de saúde, iniciou-se o registro sistemático e consecutivo de todos os pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (estáveis e agudos) através da utilização do banco de dados informatizado COREHEMO a partir de Junho de 2012. No primeiro ano de análise foram realizadas 89 angioplastias primárias em 88 pacientes (1 paciente realizou duas ATCP), com o tratamento de 104 lesões (1,16/paciente) com a mediana do TPB de 99 minutos (88,5 - 130,5). O conhecimento do TPB praticado na instituição permite a busca contínua de resultado ainda mais favoráveis.

Embora o intervalo porta balão tenha uma nítida associação com mortalidade no IAM, e seja utilizado como parâmetro de aferição da qualidade da assistência, ele reflete parcialmente a qualidade da linha de cuidado do IAM. Frequentemente o tempo entre o início dos sintomas e a procura do serviço de saúde, ou entre o acionamento do serviço pré-hospitalar e a admissão no hospital são maiores que o intervalo porta balão. Isto significa que a janela de oportunidades para se salvar vidas é muito grande quando pensamos e agimos sobre toda a linha de cuidado do IAM, ao invés de focarmos

apenas no intervalo porta balão. Como exemplo de atrasos no cuidado, poderíamos citar o estudo de Solla e colaboradores que descreveram a experiência inicial para a criação de uma rede integrada de atenção ao IAMCSST em Salvador-Bahia, da qual o Hospital Santa Izabel (HSI) é parte²⁵. Da análise inicial dos casos internados entre 2009 e 2010, chama atenção o grande tempo decorrido entre a admissão e a realização do eletrocardiograma (média de 160 minutos). Também, analisando os dados dos pacientes que foram incluídos no Registro do HSI, foi observada que a mediana entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital foi de 338 minutos, tendo variado de 180 a 498 minutos. Diante destes resultados, enxerga-se claramente a enorme perda de janela de oportunidade para salvar vidas de pacientes com IAM na cidade de Salvador.

Estratégia de Transferência para Realização de ATCP

Alguns ensaios clínicos randomizados testaram a hipótese de transferir o paciente para um hospital apto a realizar ATCP, comparado ao emprego imediato de trombolíticos, e revelaram uma redução significativa de desfechos clínicos com a estratégia de transferência^{26,27}. Estes resultados foram corroborados numa metanálise que incluiu 6 estudos randomizados (3750 pacientes), e que mostrou uma redução de 42 % na taxa de eventos combinados de morte, reinfarto e AVC com a estratégia de transferência comparada ao uso imediato de trombolítico²⁸. Vale destacar que estes ensaios clínicos foram realizados em contextos previamente selecionados e, por conseguinte, o tempo gasto na transferência dos pacientes para realizarem ATCP em geral foi pequeno, tendo o tempo médio entre a randomização e o início da intervenção percutânea variado de 80 a 122 minutos.

Pinto e colaboradores utilizando os dados do Registro Americano de IAM realizaram um estudo que identificou o efeito do retardo da transferência para a realização de ATCP sobre os desfechos clínicos²⁹. Utilizando análise de regressão logística condicional ajustada para variáveis dos pacientes e dos hospitais, os autores verificaram que a vantagem da transferência para realização de ATCP em relação ao uso imediato do trombolítico desaparecia a partir de 2 horas de retardo. Assim, tem sido utilizado o critério de limite de tempo inferior a duas horas para a tomada de decisão de transferência pacientes atendidos em unidades sem ATCP para outro centro^{15,16}.

Tem-se observado em muitos países do mundo, e também em nosso meio, uma crescente utilização da estratégia transferência de pacientes para realização de ATCP em

detrimento do uso mais precoce de trombolíticos^{17,25,29}. Isto ocorre como consequência da internalização do conceito de superioridade da angioplastia primária como método de reperfusão do IAM, do receio na utilização de trombolíticos pelos potenciais riscos de eventos adversos, e também pelas recomendações contidas nas diretrizes, as quais basearam-se, principalmente, nos resultados dos ensaios clínicos randomizados. Todavia, validação externa destes resultados nem sempre é factível. Afinal, além do desafio de realizar a ATCP dentro de 90 minutos, diversos motivos podem acarretar perda de tempo para o diagnóstico correto e, principalmente, para transferência de pacientes com IAMCSST para realização de ATCP num outro hospital (Exemplo: trânsito caótico nas grandes cidades, grandes distâncias, processos de regulação demorados, entre outros).

Dentro do contexto do atendimento pré-hospitalar, podemos imaginar diferentes fluxos de encaminhamentos: 1) Levar o paciente para uma unidade de emergência sem capacidade de realizar ATCP para que neste atendimento inicial decida-se entre o uso imediato de trombolítico ou a transferência para outro hospital com possibilidade de realizar a intervenção percutânea; 2) Utilizar o trombolítico ainda na fase pré-hospitalar; 3) Encaminhamento direto para uma hospital habilitado a fazer ATCP.

Terkelsen e colaboradores analisando dados populacionais de pacientes com IAMCSST tratados com ATCP, na região ocidental da Dinamarca, verificaram que, quando os pacientes foram triados ainda na fase pré-hospitalar para encaminhamento direto a um centro com capacidade de realizar ATCP, em 72% dos casos o intervalo entre o acionamento do sistema de saúde e o início da angioplastia se deu num tempo inferior a 2 horas³⁰. Porém, quando o paciente foi encaminhado inicialmente para um hospital de atendimento primário e depois foi transferido para realizar a ATCP, em apenas 35% dos casos a intervenção foi iniciada dentro da meta de até 2 horas. Os autores buscaram identificar a influência destes atrasos sobre a mortalidade ao final de 3,4 anos, e constataram que quanto maior o atraso, maior a mortalidade.

Dados do Registro Americano de IAM revelam que somente 16,2 % dos pacientes com IAM, atendidos primariamente em hospitais sem programa de ATCP nos EUA e que foram transferidos para centros com capacidade de realizar a intervenção percutânea, a fizeram num intervalo de tempo (do primeiro atendimento a primeira insuflação do balão) inferior a duas horas³¹.

Danchin e colaboradores observaram que na França, país que tem um serviço pré-hospitalar bem desenvolvido, o tempo

Artigo de Revisão

médio entre a primeiro contato e a utilização de trombolítico foi de cerca de 57 minutos, enquanto que para o início da ATCP foi de 170 minutos, ou seja superior ao limite de 120 minutos¹⁷. Este estudo incluiu 1714 pacientes, e destes 60% foram submetidos a terapia de reperfusão (33% com ATCP e 29% usaram trombolítico, destes 18% no pré-hospitalar). A sobrevida em um ano foi significativamente menor entre os pacientes que não foram submetidos a terapia de reperfusão, quando comparada aos pacientes submetidos a este tratamento. Porém, não houve diferença de mortalidade entre que fez trombolítico ou ATCP. Vale salientar que 96% dos pacientes que usaram trombolíticos fizeram coronariografia, e que 84% realizaram angioplastia coronária, a maioria nas primeiras 24 horas.

Num estudo de base populacional, realizado em Quebec, no Canadá, foram analisados, de forma sistematizada por seis meses, os dados de evolução dos pacientes com IAM internados em 80 hospitais, os quais atendem cerca de 95% dos casos de IAM da região³². Os autores observaram que apenas 46% dos pacientes que utilizaram trombolítico o fizeram dentro de um intervalo porta-agulha ≤ 30 minutos e que somente 32% dos que foram submetidos a ATCP realizaram o procedimento num intervalo porta-balão ≤ 90 minutos. Ao analisar em conjunto os dados dos pacientes que usaram trombolíticos e dos que foram submetidos a ATCP, concluiu-se que fazer a terapia de reperfusão além do tempo ideal, quando comparado a fazer no tempo apropriado, se associou com o dobro de taxa de mortalidade em 30 dias (6,6% vs 3,3%, odds ratio de 2,14; IC 95%: 1,21-3,93). As taxas de mortalidade em 30 dias e em 1 ano dos pacientes que usaram trombolítico dentro da janela de tempo recomendada foram semelhantes às dos pacientes que foram submetidos a ATCP com intervalo porta-balão ≤ 90 minutos.

Utilização de Trombolítico antes da ATCP

A estratégia de utilização do trombolítico seguida da realização imediata da angioplastia (angioplastia facilitada) não tem se mostrado benéfica³³. No estudo ASENT-4 quando foi comparada esta estratégia com a realização da angioplastia primária, a angioplastia facilitada se associou com maior taxa de reoclusão do vaso tratado e a desfechos clínicos relevantes, como reinfarto, morte em 30 dias e AVC, incluindo AVC hemorrágico³⁴. Estes resultados negativos da angioplastia facilitada têm sido atribuídos principalmente a ativação plaquetária causada pelo próprio trombolítico, a esquemas antiplaquetários inadequados em alguns estudos e ao aumento da taxa de sangramentos em consequência da terapia fibrinolítica prévia.

A despeito dos resultados negativos da angioplastia facilitada, como o emprego mais amplo dos stents coronários e com os avanços na terapia antiplaquetária, o interesse pela estratégia de realização de angioplastia após o uso de trombolíticos tem se mantido vivo. Incluindo pacientes com infarto de alto risco, o estudo TRANSFER-AMI comparou a estratégia de cuidado habitual após o uso de trombolítico com a estratégia de transferência do paciente para outro hospital com o objetivo de fazer angioplastia dentro de uma janela de tempo de 6 horas do uso do trombolítico, chamada estratégia fármaco-invasiva³⁵. Foi observada uma redução significativa na ocorrência do desfecho primário combinado (morte, reinfarto, recorrência de isquemia, nova insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico), sem que fosse verificada diferença quanto a mortalidade isoladamente.

O estudo STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction) incluiu 1892 paciente nas primeiras três horas do IAM, sem possibilidade de realizar ATCP dentro de uma hora após o contato inicial, e randomizou para realização de ATCP ou para o uso precoce de trombolítico seguido de transferência para um hospital para realização de angioplastia no intervalo de 6 a 24 horas após a randomização³⁶. A ocorrência do desfecho primário combinado (morte, AVC, insuficiência cardíaca ou reinfarto) em 30 dias foi semelhante entre os dois grupos, mas, o grupo que usou trombolítico teve uma taxa de hemorragia intracraniana significativamente maior que o grupo da ATCP (1% vs 0,2%, $p=0,04$). Em razão dos casos de hemorragia intracraniana terem se concentrado na população de pacientes com 75 anos ou mais, o Comitê de Executivo implementou uma mudança no protocolo reduzindo a dose do trombolítico a metade nesta faixa etária, ainda com o estudo em curso. Após esta mudança não ocorreu nenhum novo caso de hemorragia intracraniana.

Conclusões

Mais importante do que a escolha do método de reperfusão é a sua utilização no tempo apropriado. Retardos na reperfusão estão associados a aumento da mortalidade. Porém, ainda que o TPB de até 90 minutos deva ser perseguido pelas instituições que realizam ATCP, este não é a única nem a principal meta a ser perseguida na linha de cuidado do IAMCSST. Os maiores atrasos costumam ocorrer entre o início dos sintomas e a chegada aos hospitais que realizam ATCP, portanto são atrasos relacionados ao paciente (demora de buscar ajuda) e, principalmente ao Sistema de Saúde.

Apesar dos resultados dos ensaios clínicos, a estratégia de transferência pacientes atendidos em hospitais que não

disponham de programa de ATCP para outro com capacidade de realizar este procedimento não deve ser estimulada como prática sistemática. Principalmente se o local não dispõe de um Sistema Integrado para atendimento ao IAM bem desenvolvido.

A chamada estratégia fármaco invasiva, ou seja a utilização de trombolítico seguida de angioplastia

precoce (entre 3 a 24 horas) é uma estratégia atraente, principalmente para indivíduos de maior risco de eventos clínicos e com idade inferior a 75 anos. Nos indivíduos com mais de 75 anos a utilização de metade da dose de trombolítico é uma possibilidade que ainda precisa ser mais bem estudada.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Epidemiologia e Morbidade [Internet]. [citado 2010 jul. 25]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>.
2. Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, and Jick S. The Maintenance of a Sustained Thrombolytic State In Man. in *Clinical Observations on Patients With Myocardial Infarction and Other Thromboembolic Disorders*. J Clin Invest. 1959; 38(7): 1111–1119.
3. Chazov EI, Matveeva LS, Mazaeo EV, et al. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute infarction [in Russian]. *Terapcuticheskii Arkhiv*. 1976;8:48.
4. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstering H, Oster H, Leitz K. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *ClinCardiol*. 1979;2(5):354-63.
5. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Hennekens CH. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1985;6(7):556-85.
6. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochina sinell'Infarto Miocardico). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;1(8478):397-402.
7. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither Among 17187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332(8607):349 – 360.
8. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673-682.
9. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999; 354(9180):716-22.
10. COMMIT (Clopigrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497):1607-1621.
11. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2002;358:605–613.
12. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WI Jr, McCallister BD, Gura GM Jr, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1983;106(5 Pt 1):965-73.
13. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):13-20.
14. Verheugt FW. Reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: trials, registries, and guidelines. *Circulation* 2009;119(24):3047-9.
15. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* (2012) 33(20): 2569-2619.
16. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529-555.
17. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment–Elevation Acute Myocardial Infarction Data From the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118:268-276.
18. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association Between Timeliness of Reperfusion Therapy and Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2010; 303(21):2148-55.
19. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994 Feb 5; 343(8893): 311-22.
20. O'Neill WW, Brodie BR, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J, et al. Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (The Primary Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 1994;73:627-34.

Artigo de Revisão

21. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114(19):2019-25.
22. Brodie BR, Gersh BJ, Stuckey T, Witzembichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. When is door-to-balloon time critical? Analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(5):407-13.
23. Magid DJ, Wang Y, Herrin J, McNamara RL, Bradley EH, Curtis JP, et al. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2005;294(7):803-12.
24. Krumholz HM, Herrin J, Miller LE, Dye EE, Ling SM, Han LF, et al. Improvements in door-to-balloon time in the United States, 2005 to 2010. *Circulation* 2011;124(9):1038-45
25. Solla DJ, PaivaFilho Ide M, Delisle JE, Braga AA, Moura JB, MoraesXd Jr, et al. Integrated Regional Networks for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Developing Countries - The Experience of Salvador, Bahia, Brazil. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(1):9-17.
26. Widimský P, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Bednár F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*. 2000;21(10):823-31.
27. Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, Thayssen P, et al. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of the DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J*. 2003; 146(2):234-41.
28. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation*. 2003; 108(15):1809-14.
29. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011; 124(23):2512-21.
30. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; 304(7):763-71.
31. Nallamothu BK1, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM1)-3/4 analysis. *Circulation*. 2005; 111(6):761-7.
32. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2010;303(21):2148-55.
33. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579-88.
34. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367(9510):569 – 57.
35. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, et al. Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction - *N Engl J Med* 2009;360:2705-18.
36. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, M.D. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.