



INFARTO DO MIOCÁRDIO: TROMBÓLISE OU ICP: CONTROVÉRSIA ?

Alexandre Damiani Azmus
La Hore Correa Rodrigues

Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia
Av Princesa Isabel 395 / Hemodinâmica
51 3230-3626
E-mail: azmus.ez@terra.com.br

O tratamento do infarto agudo do miocárdio baseia-se principalmente na terapêutica de reperfusão dentro das 12 horas do início dos sintomas. Os principais consensos definiram que a recanalização mecânica direta (primária) realizada por equipe treinada em até 90 minutos da chegada do paciente ao hospital constitui-se como o tratamento de eleição. No nosso meio, a efetividade desse método foi testada desde 1992¹. Recomendações recentes ressaltam a importância do aprimoramento dos hospitais e unidades de atendimento de emergência para diminuição do tempo de chegada até a recanalização da artéria culpada (tempo porta-balão) ². Isso tem contribuído para diminuição da mortalidade³.

A aplicação universal da recanalização mecânica no IAM não é viável. Seria necessário disponibilizar um serviço de cardiologia intervencionista funcionando 24 horas por dia para cada 0,5 milhão de habitantes⁴. Estima-se que menos de 25% dos hospitais nos Estados Unidos tenham capacidade para atendimento ininterrupto e, mesmo esses, não conseguiriam atender aos pacientes provenientes de localizações mais distantes⁵. Dados do registro nacional de infarto americano mostraram que somente 4,2% dos pacientes poderiam ser transferidos dentro de um tempo menor do que 90 minutos⁶. As dificuldades em atingir o tempo ideal de atendimento podem ser maiores nos fins-de-semana⁷. A utilização da terapia trombolítica fica, portanto, como alternativa. Conforme as recomendações da American Heart Association(AHA) e American College Cardiology(ACC), a fibrinólise química pode ser preferida nas apresentações precoce (dor com menos de 3 horas),

indisponibilidade de centros de cardiologia intervencionista ou retardo deste tipo de atendimento (estimativa de porta-balão maior do que 90 minutos ou transporte prolongado) ⁸. Controvérsias podem existir ainda na escolha do trombolítico e da necessidade de combinação das formas de reperfusão .

ESCOLHA DO TROMBOLÍTICO

Existem 4 tipos de trombolíticos utilizados no tratamento do IAM. Os resultados clínicos e as características farmacológicas favorecem aqueles com mais especificidade à fibrina, ainda que a taxa de sangramento cerebral possa ser discretamente maior³. A administração de doses em bolus sem a necessidade de ajuste para o peso simplifica a administração e é especialmente atraente quando utilizada na fase pré-hospitalar³. O custo das drogas mais específicas limitam sua utilização.

COMBINAÇÃO DAS TERAPIAS DE REPERFUSÃO

1. Intervenção coronariana percutânea(ICP) de resgate pós-trombolítico

Esta é definida como intervenção realizada até 12 horas de falha da terapia com trombolítico⁹. Os critérios de falha podem ser clínicos (persistência da dor e não-resolução de 50% do supradesnívelamento de ST do ECG) ou angiográficos (gradação do TIMI- *Thrombolysis In Myocardial Infarction* 0-1).

Tabela 1. Características dos trombolíticos (adaptado de 3)

	Estreptoquinase	Alteplase	Reteplase	Tecnetelase
Dose	1,5 milhão U /30-60min	Até 100mg /90 min / ajustado peso	10U x 2 (interv. 30 min)	30-50 mg / ajustado peso
Administração	Contínua	Contínua	Bolus	Bolus
Antigênica	Sim	Não	Não	Não
<i>Reação alérgica (hipotensão)</i>	Sim	Não	Não	Não
<i>Depleção sistêmica fibrinogênio</i>	Marcada	Leve	Moderada	Mínima
<i>TIMI 3 %</i>	~ 30	~50	~60	~60
<i>Taxa AVC hemorrágico %</i>	~0,4	~0,4-0,7	~0,8	~0,9
<i>Especificidade à fibrina</i>	-	++	+	+++
<i>Custo dose (ANVISA)* reais</i>	~500	~2000	---	~4000

*Agência Nacional de Vigilância Sanitária

As alternativas terapêuticas após falha são tratamento conservador, readministração de trombolítico ou intervenção percutânea. As metanálises dos ensaios clínicos disponíveis mostraram diminuição de eventos combinados de morte e reinfarto ou insuficiência cardíaca com a estratégia invasiva⁹⁻¹¹. A ocorrência de acidente vascular e sangramento foi maior após resgate^{9,10}. Apesar disso, a vantagem do benefício combinado (NNT=9)¹⁰ justifica sua aplicação. Além disso, a utilização da via radial pode diminuir sangramentos no sítio de punção.⁹

Outra questão nesse contexto refere-se à associação dos antiplaquetários não utilizados de forma corriqueira em todos estudos analisados pelas metanálises. A associação de stents e inibidores de glicoproteína IIb/IIIa mostrou-se benéfica nas intervenções de resgate^{9,11}. Clopidogrel administrado precocemente também poderia melhorar os resultados¹².

2. Intervenção sistemática pós-trombolítico

Esta estratégia refere-se à intervenção realizada até 24 horas após a administração do trombolítico independentemente da avaliação de seu sucesso.

A intervenção sistemática foi comparada àquela realizada seletivamente em pacientes com isquemia recorrente. A estratégia invasiva precoce e não-seletiva mostrou-se benéfica na era dos stents, reduzindo eventos combinados de morte e reinfarto⁹. Recentemente foi apresentado um estudo que comparou a transferência imediata de pacientes de alto risco para centro intervencionista com a transferência somente para resgate, ambos grupos após receberem a combinação de trombolítico e inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. A transferência e intervenção sistemática reduziram significativamente os eventos combinados de óbito, reinfarto e isquemia refratária¹³.

Algumas questões permanecem não-repondidas. Nenhum dos estudos prévios utilizou rotineiramente clopidogrel associado a terapia de reperfusão que poderia reduzir eventos isquêmicos no subgrupo de pacientes tratados de forma conservadora. Outro ponto refere-se ao momento ideal para transferência e intervenção. Houve variação entre os ensaios clínicos de 2,3 a 17 horas após administração das drogas⁹. Além de ter implicações práticas, o momento do encaminhamento pode interferir na ocorrência de eventos. Os dados angiográficos pré-intervenção após trombólise mostram maior taxa de TIMI 3 (~60%) comparado aos dos pacientes submetidos a recanalização primária (~10%). A partir disso, supõe-se que o tempo para transferência dos pacientes para centro de cardiologia intervencionista após reperfusão química não seja muito crítico como para aqueles tratados com intervenção primária, podendo ser realizado em até 24 horas da administração da droga. Teoricamente o retardo poderia diminuir evento isquêmico recorrente sem aumento de sangramento¹⁴.

3. Intervenção facilitada

É definida como administração de drogas antes da intervenção percutânea invasiva com o intuito de aumentar a taxa de recanalização pré-procedimento. A ação farmacológica atua na transferência do paciente pelo retardo do início do atendimento até a chegada à sala de hemodinâmica. Confunde-se muitas vezes com a estratégia descrita no item anterior. No entanto, a facilitação pressupõe intervenção obrigatória logo a seguir. A comparação dos resultados da

intervenção facilitada foi realizada com recanalização direta.

As recomendações do ACC/AHA e da Sociedade Europeia de Cardiologia são diversas^{8,15}. Na prática diária, muitos centros utilizam corriqueiramente essa estratégia.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou trombolíticos ou sua associação com metade da dose de trombolítico são as possibilidades de ação farmacológica facilitadora. A metanálise dos ensaios clínicos demonstrou que, apesar do aumento da taxa de TIMI 3 pré-procedimento, a facilitação aumenta significativamente os eventos de óbito, reinfarto, revascularização de urgência e sangramento maior^{9,16}. Esse resultado é atribuído principalmente aos grupos com trombolíticos¹⁶. Recentemente foi apresentado os resultados de um ensaio clínico com 2452 pacientes que testou novamente a estratégia facilitada contra recanalização primária¹⁷. Os resultados são semelhantes aos da metanálise, não havendo benefício no emprego de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e/ou reteplase (metade da dose) previamente à intervenção percutânea. A facilitação aumentou também a ocorrência de sangramento maior, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico.

Algumas controvérsias ainda persistem e são especulativas. Os dois principais ensaios clínicos contemporâneos selecionaram pacientes com até 6 horas de dor^{18,17}. Sabe-se que a eficácia da terapia trombolítica é mais marcada nas primeiras 2-3 horas do início da dor¹⁹, podendo nesse subgrupo justificar-se a utilização de drogas facilitadoras quando houver retardo na transferência para centro de cardiologia intervencionista e, especialmente, se houver comprometimento de significativa área do músculo cardíaco. Já que a janela de tempo para utilização de trombolítico é crítica, justificaria-se o uso dos mesmos na fase pré-hospitalar²⁰. Outra questão desses estudos principais refere-se a utilização subótima das drogas antitrombóticas como a não-utilização obrigatória da associação de clopidogrel e enoxaparina logo após a administração de trombolíticos^{21,22}. Finalmente permanecem questões na conduta de subgrupos de pacientes excluídos dos principais estudos. Os pacientes muito idosos (>75 anos) foram excluídos dos últimos ensaios clínicos devido ao risco de sangramento e não são, portanto, bons candidatos a terapia facilitada. Aqueles com doença renal grave também são frequentemente excluídos dos ensaios clínicos, havendo controvérsias do seu manejo²³.

4. Trombolítico após recanalização mecânica

A aplicação de trombolítico após a recanalização mecânica não está baseada em consensos. Recentemente um ensaio clínico piloto testou a hipótese da utilização de dose baixa de estreptoquinase intracoronária após a reabertura da artéria. O grupo da droga apresentou índices de perfusão microvascular mais adequados do que o grupo controle²⁴. Apesar de se constituir em um estudo gerador de hipótese, reforça a necessidade de se buscar alternativas para otimizar a perfusão miocárdica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Se a principal arma da terapêutica do IAM é a reperfusão e se o tempo é a variável mais importante, o principal debate não é qual das estratégias (ICP ou trombolítico) é superior. A questão mais relevante é como otimizar o tratamento para a maioria dos pacientes atendidos em locais sem serviço de cardiologia intervencionista disponível.

Como isso pode ter resultado na diminuição da mortalidade, várias recomendações têm sido elaboradas para a organização de um sistema de atendimento que pudesse estender-se a um número maior de pacientes⁵. No nosso meio, destaca-se a utilização da telemedicina no diagnóstico eletrocardiográfico precoce de IAM em zona rural do estado.²⁵ Esse instrumento, vinculado à terapia trombolítica mais rápida e com um serviço de cardiologia intervencionista próximo, é um modelo racional que está sendo empregado.

A terapia trombolítica é, portanto, a principal alternativa de reperfusão para a maioria dos pacientes atendidos nas primeiras horas do IAM. A transferência para centros de cardiologia intervencionista para resgate ou de forma sistemática tem sua fundamentação e deveria ser organizada. O termo atualmente empregado para essa estratégia é farmacoinvasiva.

Referências Bibliográficas

1. Azmus A.D. GCAM, Gus M. Análise dos Resultados da Angioplastia Primária no Infarto Agudo do Miocárdio. *Revista da Amrigs*. 2003;47:38-45.
2. Jacobs AK, Antman EM, Ellrodt G, Faxon DP, Gregory T, Mensah GA, Moyer P, Ornato J, Peterson ED, Sadwin L, Smith SC. Recommendation to develop strategies to increase the number of ST-segment-elevation myocardial infarction patients with timely access to primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2006;113:2152-63.
3. Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:917-29.
4. Siminiak T, Dudek D. Fibrinolysis may widen the time window for primary angioplasty. *Eur Heart J*. 2007;28:915-7.
5. Ellrodt G, Sadwin LB, Aversano T, Brodie B, O'Brien PK, Gray R, Hiratzka LF, Larson D. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: the non-percutaneous coronary intervention-capable (ST-elevation myocardial infarction referral) hospital perspective. *Circulation*. 2007;116:e49-54.
6. T H. Contemporary challenges in the management of acute myocardial infarction: ST-elevation myocardial infarction guidelines and the real world. *American Heart Journal*. 2006;151:S11-S16.
7. Kostis WJ, Demissie K, Marcella SW, Shao YH, Wilson AC, Moreyra AE. Weekend versus weekday admission and mortality from myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1099-109.
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:E1-E211.
9. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1326-35.
10. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:422-30.
11. Patel TN, Bavry AA, Kumbhani DJ, Ellis SG. A meta-analysis of randomized trials of rescue percutaneous coronary intervention after failed fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 2006;97:1685-90.
12. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *Jama*. 2005;294:1224-32.
13. Mario CD. CARESS supports immediate transfer for PCI after lysis. In: Viena: ESC Congress 2007; 2007.
14. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet*. 2004;364:1014-5.
15. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
16. 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.
17. Ellis S. FINESSE: Abciximab alone or with reteplase before primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. In: Viena: ESC Congress 2007; 2007.
18. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367:569-78.
19. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94-104.
20. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Jama*. 2000;283:2686-92.
21. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-

weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation*. 2005;112:3846-54.

22. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.

23. Dragu R, Behar S, Sandach A, Boyko V, Kapeliovich M, Rispler S, Hammerman H. Should primary percutaneous

coronary intervention be the preferred method of reperfusion therapy for patients with renal failure and ST-elevation acute myocardial infarction? *Am J Cardiol*. 2006;97:1142-5.

24. Sezer M, Ofiaz H, Goren T, Okcular I, Umman B, Nisanci Y, Bilge AK, Sanli Y, Meric M, Umman S. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2007;356:1823-34.

25. Sparenberg A RT, Azevedo DF, Soares E, Schaun T. Estabelecimento de Serviço de Tele-Eletrocardiografia Digital no Sul do Brasil. *Revista Scientia Médica*. 2005;15:163-171.