

Considerações sobre os principais ensaios clínicos em choque cardiogênico

PEDRO MIGUEL MATTOS NOGUEIRA

Hospital Pró-Cardíaco e Hospital da Polícia Militar do Rio de Janeiro

INTRODUÇÃO

A despeito da grande evolução médica nas últimas décadas do século XX, a mortalidade do choque cardiogênico que ocorre em vigência de um Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) ainda oscila entre incômodos 60% a 80% nos pacientes tratados conservadoramente^{1,2}, com uma incidência situando-se entre 6% a 20%^{1,2,3}.

Foge ao escopo deste capítulo avaliar características clínicas ou terapêuticas utilizadas no choque cardiogênico, sendo o objetivo do mesmo tecer considerações sobre ensaios clínicos relacionados ao tema, enfocando o choque cardiogênico que ocorre na vigência do IAM relacionado à perda de miocárdio contrátil, não abordando, portanto, complicações estruturais

TROMBÓLISE

Embora a era trombolítica tenha reduzido de sobremaneira a mortalidade do IAM^{4,5}, não foram realizados estudos randomizados específicos do uso de trombolíticos como tratamento do choque cardiogênico. A observação do grupo de pacientes em choque cardiogênico avaliados em outros estudos^{4,5} revela resultados desanimadores. No estudo GISSI, em que foram incluídos 280 pacientes com choque cardiogênico a mortalidade em 30 dias foi de 69,9% para os 146 pacientes tratados com estreptoquinase e de 70,1% para os 134 pacientes tratados com placebo⁴. No estudo ISIS-2⁵, pacientes com pressão sistólica inferior a 100mmHg que foram randomizados para a utilização de estreptoquinase apresentaram menor mortalidade quando comparados ao grupo placebo. No entanto, há críticas quanto aos critérios utilizado para o

diagnóstico de choque cardiogênico no grupo estudado².

Na meta-análise realizada dos ensaios clínicos que utilizaram trombolíticos⁶ a taxa de mortalidade em 35 dias dos pacientes com hipotensão e pressão sistólica menor que 100mmHg tratados com trombólise foi significativamente menor daquela observada no grupo placebo (29% x 35%), entretanto quando hipotensão, taquicardia e frequência cardíaca >100 bpm eram avaliados em conjunto a mortalidade era de 54% x 61% respectivamente mostrando a importância da criteriosa caracterização clínica do grupo estudado.

Quanto ao tipo de trombolítico a ser utilizado nestes pacientes, os resultados dos dois estudos clínicos^{7,8} atribuem à estreptoquinase menor mortalidade do que o r-tPA quando utilizada em vigência do choque cardiogênico.

O motivo de resultados tão pouco satisfatórios com o uso de trombolítico no choque cardiogênico estaria ligado à redução da pressão de perfusão coronariana que resultaria em patência de cerca de 40% das artérias relacionadas ao infarto contra cerca de 70% nos doentes sem choque⁹.

Para que se obtenha melhores resultados com a trombólise, recomenda-se o uso agressivo de vasopressores e do balão intra-aórtico, na tentativa de se obter o grau de sucesso habitual^{10,11,12}.

É consenso que embora a trombólise não seja a terapêutica de escolha no choque cardiogênico, nos hospitais que não há outra alternativa de tratamento, a mesma deva ser instituída, de preferência com a estreptoquinase. Outras medidas que devem ser acrescentadas à trombólise são a colocação de um balão intra-aórtico e a utilização de aminas vasopressoras. Posteriormente o paciente deve ser transferido para uma instituição terciária a fim de se submeter a uma angiografia e à revascularização, caso indicado¹³.

ANGIOPLASTIA CORONARIANA

Vários estudos não randomizados sugerem que a angioplastia coronariana reduz a mortalidade a curto e a longo prazo^{14,15,16,17}.

Recentemente Barry e Sarembock analisaram os dados de 9 estudos reunindo 587 pacientes¹⁸. Os pacientes que realizaram angioplastia com sucesso tiveram mortalidade de 37%; nos pacientes com angioplastia sem sucesso, a mesma foi de 79% e

naqueles que não realizaram angioplastia a taxa de mortalidade observada foi de 83%.

Devemos ter cautela ao analisar estes dados porque os resultados favoráveis podem ser fruto de viés de seleção uma vez que os pacientes idosos e portadores de co-morbidades não foram selecionados para revascularização. Outro dado que deve ser considerado é que aqueles pacientes que morreram antes de chegar à sala de hemodinâmica, foram excluídos.

Estudos mais recentes ressaltam a importância da precocidade da intervenção, bem como o uso dos "stents", na obtenção do sucesso. Há, portanto recomendação para que quando disponível, os pacientes com choque cardiogênico em vigência de IAM sejam encaminhados à sala de hemodinâmica para angioplastia primária², desde que o seja de forma precoce.

CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA

Dados coletados de 25 estudos perfazendo um total de 391 pacientes são amplamente favoráveis, revelando uma mortalidade hospitalar de 35%¹⁸.

Esta taxa de mortalidade baixa para paciente com choque cardiogênico, pode ser decorrente de revascularização ampla, que a cirurgia oferece, em relação à angioplastia.

No entanto, mais uma vez temos que atentar para os possíveis vieses de seleção destes estudos não randomizados. Além disso o fato da cirurgia necessitar de reunir mais recursos humanos e materiais, quando comparado à angioplastia, o que fatalmente acarretará retardo no procedimento cirúrgico limitando a sua utilização.

O ESTUDO GUSTO I

Faço um destaque especial do estudo GUSTO I⁸ uma vez que ele deu margem a várias observações no seu subgrupo com choque cardiogênico. Dos 41021 pacientes recrutados no estudo, 7,2% desenvolveram choque cardiogênico com mortalidade de 55% em 30 dias. Quando se comparou a mortalidade dos doentes com choque tratados nos E.U.A, esta foi de 50% contra 66% dos pacientes tratados em outros países (p<0,001) com uma redução da ordem de 24%. Na análise multivariada, somente a idade e a pressão sistólica foram variáveis importantes relacionadas à

mortalidade, o que não se verificou com a localização geográfica. Esta diferença de mortalidade permaneceu em 1 ano 56% x 70% ($p < 0,001$). Esta diferença ficou creditada em favor da forma mais invasiva dado ao tratamento nos E.U.A do que fora dele: uso de BIA 35% x 7%, cirurgia de revascularização 16% x 9% e angioplastia coronariana 26% x 8%²¹.

Outros²² creditam tal diferença à menor gravidade dos doentes americanos, pois mesmo os não revascularizados tiveram menor mortalidade, bem como a caracterização do choque, que ocorreu em 8,3% dos pacientes americanos, contra 6,1% nos outros países, talvez devido a critérios mais rígidos. Por todas estas controvérsias e opiniões, foi com grande expectativa que se aguardou os grandes estudos randomizados específicos para o choque cardiogênico.

SMASH

O estudo SMASH (23) se propôs a testar se a revascularização de emergência aumentava a sobrevida nos pacientes com choque cardiogênico em vigência de IAM.

Pacientes em choque cardiogênico por pelo menos 30 minutos e com até 48 horas de infarto agudo eram alocados em 2 grupos: imediata investigação com objetivo de revascularização ou tratamento clínico. Os pacientes com choque eram incluídos a despeito de permanecerem em choque após reposição volêmica e drogas inotrópicas.

Somente 55 pacientes foram randomizados, 32 no grupo invasivo e 23 no grupo de tratamento clínico. A mortalidade em 30 dias foi de 69% no grupo invasivo contra 78% do grupo com tratamento conservador, a diferença não foi considerada significativa. Este estudo foi interrompido precocemente em virtude de extrema dificuldade em se recrutar pacientes e seu resultado até certo ponto decepcionante foi atribuído à gravidade dos pacientes, que permaneciam em choque apesar da ressuscitação volêmica e das drogas inotrópicas^{22,24}.

“SHOCK TRIAL”

Foi com grande ansiedade que a comunidade cardiológica aguardou os resultados do “Shock Trial”, na expectativa de dirimir as dúvidas existentes até então. Os resultados preliminares foram apresentados por Hochman no quadragésimo oitavo congresso do American College of Cardiology em março de 1999 e os resultados finais publicados no N Engl J Med, no

mesmo ano²⁵. A proposta básica do trabalho era de atingir cerca de 20% de diferença de mortalidade em 30 dias quando tratados 2 grupos de pacientes com choque cardiogênico, um de “maneira invasiva” e outro de forma “conservadora”. Durante 5 anos (1993-1998), 152 pacientes foram randomizados para tratamento invasivo e 150 para o tratamento clínico. O balão intra-aórtico foi utilizado em 86% dos pacientes de ambos os grupos. Os pacientes randomizados para o grupo de estratégia invasiva eram precocemente enviados a coronariografia e então realizada angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica até 6 horas após a randomização. A mortalidade global em 30 dias foi de 46,7% no grupo revascularizado, contra 56% no grupo com tratamento clínico ($p = 0,11$).

O objetivo secundário: mortalidade em 6 meses foi de 50,3% no grupo revascularizado contra 63,1% no grupo clínico atingindo um resultado significativo ($p = 0,027$).

No subgrupo dos pacientes com menos de 75 anos a estratégia invasiva resultou em mortalidade reduzida em 30 dias 41,4% contra 56,8% nos tratados clinicamente ($p = 0,01$).

A diferença apresentada na mortalidade em 30 dias não foi a esperado pelos autores, o que poderia refletir os vieses de seleção dos estudos observacionais prévios. Os autores consideraram insuficiente o número de pacientes randomizados para testar a hipótese proposta, mas acreditam que houve significância para o objetivo secundário - mortalidade em 6 meses. Além do benefício da estratégia invasiva no subgrupo de pacientes com idade menor que 75 anos. Em função destes resultados, eles recomendam que a revascularização precoce seja implementada em pacientes com choque cardiogênico, em vigência de IAM.

Um fator fundamental é que o objetivo da revascularização seja aliviar uma estenose coronariana e melhorara perfusão numa área de miocárdio viável, ou seja, esforços tardios no sentido de revascularizar devem ser evitados.

Outro aspecto é o de melhor resultado nos pacientes com idade menor que 75 anos; isto é concordante com o fato de que ao longo da vida o indivíduo pode vir a perder cerca de 35% de miócitos no coração²⁶. Os mais idosos, portanto, têm menor reserva para perda miocárdica, sendo assim mais susceptíveis ao choque cardiogênico com infartos menores e provavelmente com áreas recuperáveis de miocárdio menores que os mais jovens. Provavelmente não assistiremos mais no futuro a realização de grandes ensaios clínicos

randomizados e controlados sobre revascularização no choque cardiogênico, em função da grande dificuldade na captação dos pacientes; vide o "SMASH", interrompido precocemente e o "SHOCK", que para randomizar 302 pacientes levou quase 8 anos. É portanto fundamental que baseado no conhecimento adquirido, a formulação de uma abordagem racional no tratamento do choque cardiogênico, sendo apropriado oferecer a revascularização naqueles que podem se beneficiar.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Cardioenic shock after myocardial infarction – incidence and mortality from a community-wide perspective 1975 to 1988. *N Eng J Med* 1991; 325:1117-22.
2. Califf RM, Bengtson JR,. Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1994; 330:1724-30.
3. Gheorghiade M, Anderson J, Rosman H. Risk identification at the time of admission to coronary care unit in patients with suspected myocardial infarction. *Am Heart J* 1988; 116:1212-17.
4. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous streptokinase. *Lancet* 1986; 1:397-401.
5. 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; 2:346-60.
6. Fibrinolytic therapy trial lists (FTT) colaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000patients. *Lancet* 1994; 343:311-22.
7. Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico GISSI-2: a factorial randomised trial ofalteplase versus streptokinase and heparine versus no heparin among 12490 patients with acutemyocardial infarction. *Lancet* 1990; 336:65-71.
8. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*1993; 329:673-82.
9. Kennedy JW, Gensini G, Timmis GC. Acute myocardial Infarction treated with intracoronary streptokinase: a report of the society for cardiac angiography. *Am J Cardiol* 1985; 55:871-7.
10. Prewitt RM, Gu S, Schick U. Intraaortic ballon counterpulsation enhances coronary thrombolysis induced by intravenous administration of a thrombolytic agent. *J Am coll Cardiol* 1994; 23:794-8.
11. Gurbel PA, anderson RD, MacCord CS. Arterial diastolic pressure augmentation by intraaortic ballon counterpulsation enhances the onset of coronary artery reperfusion by thrombolytic therapy. *Circulation* 1994; 89:361-5.
12. Kovack PJ, Rasak MA, Bates ER. Thrombolysis plus aortic counterpulsation: improved survival in patients who present to community hospitls with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1454-8.
13. Santoro GN, Buonamici P. Reperfusion therapy in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am Heart* 1999; 138:126-31.
14. Lee L, Bates ER, Pitt B. Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 1988; 78:1345-51.
15. Lee L, Erbel R, Brown TM. Multicenter registry of angioplasty therapy of cardiogenic shock: initial and long-term survival. *J amColl Cardiol* 1991; 17:599-603.
16. Gacioch GN, Ellis SG, Lee L. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the use of coronary angioplasty and the integration of the new support devices into patients management. *J am Coll Cardiol* 1992; 19:647-53.
17. Eltchaminoff H, Simpfendorfer C, franco I. Early and 1 yearsurvival rates in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a retrospective study comparing coronary angioplasty with medical treatment. *Am Heart J*.1995; 130:459-64.
18. Barry WL, Sarembock IJ. Cardiogenic Shock therapy and prevention. *Clin Cardiol* 1998; 21:72-80.
19. Antonucci D, Valenti R, Santoro GM. Systematic direct angioplasty and stent-supported direct angioplasty therapy for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: inhospital and long-term survival. *J Am coll Cardiol* 1988; 31:294-300.
20. Lefevre T, Morice MC, Louvard Y. systematic coronary stenting in acute myocardial infarction with cardiogenic shock:acute and mid-term follow-up. *Circulation* 1998; 98(Suppl I):I 151.
21. Holmes DR, Califf RM, Van de Werf F. Differences in countries use of resources and clinical outcome for patients with cardiogenic shock after myocardial infarction: results from the Gusto trial. *Lancet* 1997; 349:75-8.
22. Williams SG, Wright DJ, Tan LB, Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; towards evidence based medical practice. *Heart* 2000;83:621-26.

23. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (SWISS) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 1999;20:1030-8
24. Norell MS. Randomized trials in cardiogenic shock: What's the problem? *Eur Heart J* 1999; 20:987-8.
25. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341:625-34.
26. Olive NG, Melissari M, Capasso et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991; 68:1560-8.