

Terapêutica Invasiva Adjunta Pós-trombólise Farmacológica: Por que e Quando ? Já Podemos Responder a Essas Questões?

Amanda G. M. R. Sousa, J. Eduardo M. R. Sousa
São Paulo, SP

Na última década um grande número de dados comprobatórios aponta no sentido de que a sobrevida hospitalar e a longo prazo, pós-infarto agudo do miocárdio (IAM), pode ser alterada favoravelmente, quando se alcança a restauração da permeabilidade da artéria relacionada ao IAM e quando esta se mantém no período tardio¹⁻³. A terapêutica trombolítica provou ser um meio efetivo de se obter a recanalização precoce do vaso culpado⁴. Entretanto, por não alterar a lesão aterosclerótica subjacente, que precipitou o quadro agudo, acompanha-se de um fenômeno relativamente comum (15-30%)⁵, que é a reoclusão do vaso dilatado. Esse evento associa-se às evoluções clínicas adversas pós-sucesso com trombolíticos e, no sentido de reduzi-las, as terapêuticas adjuntas têm sido propostas e investigadas. A angioplastia transluminal coronária (ATC) foi primeiramente utilizada, com o objetivo de otimizar a restauração e a manutenção do fluxo anterógrado, como tratamento definitivo do IAM, por Meyer e col, em 1982⁶

Nestes 10 anos, apesar dos trombolíticos terem se firmado como tratamento de primeira escolha, para uma proporção substancial de pacientes infartados, a necessidade e o momento da revascularização mecânica adjuvante ainda permanecem controversos.

Três ensaios clínicos avaliaram diferentes estratégias intervencionistas pós-trombólise: o TAMI-1, o estudo cooperativo europeu (ECSG) e o TIMI-2B^{7,9}. A partir das conclusões destes estudos e, principalmente do último, os investigadores propuseram um manuseio pós-trombólise mais conservador, de espera monitorizada (“watchful waiting”), sugerindo que a angiografia e eventual revascularização pela ATC poderiam ser postergadas para um período mais tardio, se necessário. As implicações destes estudos, em

particular do elegante e bem conduzido TIMI 2B, liderado pelas maiores autoridades cardiológicas dos Estados Unidos, são profundas, em termos estratégicos, institucionais e de custos. No entanto, precisamos ser cuidadosos, para não estender indevidamente as conclusões destes “trials”, pois poderiam, desta sorte, ocorrer generalizações impróprias.

Em primeiro lugar, extrapolar achados dos grandes ensaios para um paciente específico só é adequado quando o perfil deste paciente “cruzar” o dos pacientes tratados pelo estudo clínico, que lhe serviu de norma. No caso do TIMI 2B, isto pode ou não ser possível. Não foram publicados os critérios de exclusão desta investigação; não sabemos a proporção de pacientes elegíveis recrutados e (como pacientes do TIMI foram transportados de uma para outra instituição) é impossível saber-se, exatamente, o real número de pacientes descartados. Portanto, a aplicabilidade dos achados do TIMI, para todos os pacientes com infarto, precisa ser posta em questão. Em nossa Instituição, somente um terço dos pacientes corresponderia aos critérios de elegibilidade deste ensaio. Assim, é essencial que os achados do TIMI não sejam usados no manuseio e nas decisões terapêuticas de pacientes muito idosos, com cirurgia prévia, com choque cardiogênico, com retardo > 4 h, sem elevação do segmento ST e com contra-indicação aos agentes trombolíticos, uma vez que esses subgrupos não foram avaliados pelo estudo em perspectiva.

Em segundo lugar, há evidências claras de que apenas subgrupos de pacientes infartados de muito baixo risco foram estudados nestes “trials”⁷⁻⁹. Do contrário, como explicar uma mortalidade hospitalar tão baixa, entre tantos pacientes, mesmo nos subgrupos controles ? Nestes ensaios e em estudos concorrentes com tPA, a mortalidade do grupo controle variou de 4,2 a 9,8%^{10,11}. Se ainda assim quisermos considerar populações de infartados de baixo risco, muitos milhares de pacientes deveriam ser tratados, para que o estudo tenha poder suficiente, para provar a diferença entre os distintos subgrupos ou “braços”; os ensaios clínicos de que dispomos não têm amostras de tal magnitude.

Correspondência: Amanda G. M. R. Sousa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Av. Dante Pazzanese, 500
04012, São Paulo, SP

Em terceiro lugar, todos os pacientes dos estudos em questão⁷⁻⁹ foram tratados previamente, à intervenção mecânica, com tPA. Isto seria o mesmo que tratá-los com estreptoquinase ? Com uroquinase ? Com APSAC ? Com combinações sinérgicas de agentes trombolíticos ? Não soa cientificamente bem assumir, simplesmente, que o uso de outros agentes trombolíticos ofereceria os mesmos resultados em combinação com a angioplastia coronária, já que suas propriedades farmacodinâmicas são distintas e estratégias associando angioplastia e trombolíticos diferentes não foram comparadas. Portanto, frente a estes fatos e à luz dos achados de autópsia¹², da ação diferente sobre a agregação plaquetária dos agentes fibrino-específicos e os não-fibrino-específicos¹³ é ainda prematuro abandonar-se a opção da angioplastia aguda ou imediata.

Oferecer aos pacientes infartados os potenciais benéficos de uma artéria precocemente aberta, pela angioplastia aguda de salvamento, naqueles 20 a 35% em que os trombolíticos falharam, é uma outra importante hipótese de trabalho, e outro lado da questão, na área da angioplastia imediata pós-trombólise farmacológica, que não foi investigada pelo TIMI, pois os pacientes com artérias totalmente ocluídas, 18-48 h pós-tPA, não foram tratados pela ATC.

O quinto aspecto refere-se ao fato de que foi escolhido para avaliar a necessidade de cateterismo cardíaco, entre os pacientes submetidos à estratégia conservadora no TIMI 2B, o teste de esforço (TE). Existe muito pouco publicado que corrobore o valor preditivo do TE, em pacientes infartados tratados com agentes trombolíticos. Aliás, a viabilidade miocárdica é um tópico importante de pesquisa, no presente momento, e é possível que haja muito maior percentual de pacientes com miocárdio viável em risco do que o que foi determinado pelo TE, empregado neste estudo. Vale a pena saber-se, tardiamente, o prognóstico a longo prazo dos pacientes com estenose residual importante, que não foram submetidos à ATC por terem apresentado TE negativo. O TAMI-5¹⁴ procurou determinar se variáveis clínicas poderiam ser usadas para identificar pacientes com alto risco de apresentar isquemia miocárdica espontânea recorrente ou comprometimento hemodinâmico, durante os primeiros quatro dias, após trombólise EV (tPA), para tratamento do IAM. Dos 288 pacientes designados, ao acaso, para a estratégia conservadora pós-trombólise, 54 (19%) necessitaram cateterismo de emergência, dentro das primeiras 24 h e 75 (26%) foram submetidos ao estudo angiográfico de emergência, dentro dos primeiros quatro dias de admissão. Os dados deste

estudo sugeriram, portanto, que uma quantidade não pequena (35%) de pacientes tratados conservadoramente pós-trombólise farmacológica necessitaram triagem precoce para angiografia. Além do mais, as características clínicas foram preditores de pouco valor em relação à necessidade de intervenção de urgência. Isto sem considerar o fato apurado pelos autores de que, a despeito da disponibilidade institucional e do rápido acesso às facilidades para intervenção agressiva, a evolução hospitalar deste grupo de pacientes, que cruzaram do tratamento conservador pós-trombólise para a terapêutica agressiva, foi pior que os tratados sem isquemia recorrente ou instabilidade hemodinâmica.

E no TIMI 2B, como se comportaram as influências dos tratamentos cruzados ? Vinte e seis por cento dos pacientes no grupo conservador necessitaram de revascularização, em 6 semanas. Entre os designados para terapêutica agressiva (1636 pacientes), somente 54% realmente receberam ATC ! Isto significa que 1310 (40%) de todos os 3262 pacientes não receberam o tratamento para o qual foram sorteados. Perguntamos, até que ponto as conclusões deste estudo e dos correlatos podem ser normativas e aplicadas rotineiramente nos nossos serviços de emergência e de unidades coronárias ?

Todos estes aspectos não desmerecem os estudos mencionados, que representam uma contribuição profundamente respeitável no manuseio de pacientes infartados. O ponto crucial, entretanto, é que os seus achados não podem ser aplicados indistintamente como a verdade derradeira, para todos os subgrupos de infartados. Se a estratégia de "observação monitorizada" é bastante aceitável para os casos que se assemelham aos pacientes avaliados pelo TIMI 2B (pacientes de baixo risco, pré-tratados com tPA), é bem verdade também que mesmo esta população, bastante selecionada, corre o risco de necessitar, em 1/3 dos casos, revascularização (ATC ou cirurgia) de emergência. Por outro lado, sabe-se, da prática da medicina, que os resultados mais exuberantes das estratégias agressivas podem ser melhor apreciados nos subgrupos de maior risco.

O desafio é amplo e a questão inicial aqui posta ainda está em pauta. Enquanto não pudermos, de maneira indubitável, optar por uma estratégia generalizada para todos os infartados, que seja comprovadamente eficaz e segura, somos daqueles que procuram abrir o maior número de artérias, no tempo mais hábil possível, para garantir e maximizar a reperfusão miocárdica, na esperança de salvar a maior quantidade de miocárdio em risco, no intuito de diminuir a mortalidade tardia e melhorar a

qualidade de vida pós-infarto.

Referências

1. Cingarroa RG, Lange RA, Hillis LD - Prognosis after myocardial infarctions in patients with and without residual antegrade coronary blood flow. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 155-60.
2. Mathey DC, Schofer J, Sheehan FH et al - Improved survival up to four years after early coronary thrombolysis. *Arts J Cardiol*, 1988; 61: 524-9.
3. Dalen JE, Gore JM, Braunwald E and the TIMI Investigators - Six and twelve month follow up of the phase 1 thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 179-85.
4. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Stadius ML, Maynard C, Fritz JK - The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1073-8.
5. Timmerman A, Ranos RF - Trombólise farmacológica no infarto agudo do miocárdio: indicações, contra-indicações e expansão das contra-indicações. *Rev Soc Cardiol ESP*, 1992; 3: 9-19.
6. Meyer J, Merx W, Schmitz H et al - Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation*, 1982; 66: 905-13.
7. Topol EJ, Califf RM, George BS et al - A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1987; 317: 5S1-S.
8. Simoons-Sel A, Betriu A, Col J et al - Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet*, 1988; 1: 197-203.
9. The TIMI Study Group - Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med*. 1989; 320: 618-27.
10. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group - Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction. *Lancet*; 1988; 1: 203-8.
11. Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM et al - Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet*, 1988; 2: 525-30.
12. Waler OF, Rothbaum DA, Pinkerton CA et al - Status of the myocardium and infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic (streptokinase, rtPA), mechanical (PTCA) or combined types of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9: 785-801.
13. Golino P, Buja M, Ashton JH - Effect of thromboxane and serotonin receptor antagonists on intracoronary platelet deposition in dogs with experimentally stenosed coronary arteries. *Circulation*, 1988; 78: 701-11.
14. Muller DOOM, Topol EJ, Ellis SG et al and the TAMI 5 study Group - Determinants of the need for early acute intervention in patients treated conservatively after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 1594-601.