

## Trombólise versus Angioplastia no Infarto Agudo do Miocárdio

Paulo Ferreira Leite, David Pamplona, Luiz Antonio Machado César  
São Paulo, SP

Temos assistido, nas últimas três décadas, uma progressiva redução na mortalidade de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Na década de 60, a implantação das unidades coronarianas promoveu redução na taxa de mortalidade média de 35 para 20%<sup>1</sup>. Durante os anos 70 e o início dos 80, a utilização de drogas que reduzem o consumo de oxigênio pelo miocárdio, diminuíram a mortalidade para 16%<sup>2-4</sup>. Porém, foi a utilização da trombólise, tanto intracoronária<sup>5</sup>, e principalmente, por via periférica, a responsável por reduções mais significativas desta mortalidade, sendo hoje menor que 10% e, em algumas situações, tão baixa como 4,5%<sup>6-8</sup>. Resultados que refletem a mudança de comportamento dos médicos, que passaram a considerar fundamental a abertura precoce da artéria com o intuito de se conseguir a reperfusão do músculo isquêmico, o que pode levar ao salvamento de grande parte deste, bloqueando o processo de necrose<sup>9</sup>. Assim, quando se alcança este intento, com menos de 6h do início do episódio, pode-se conseguir redução da área infartada<sup>9-11</sup>. Quando isto ocorre entre 6 e 12h, embora sem salvar quantidades significativas de miocárdio, propicia-se melhores condições para diminuir o processo de remodelação, com conseqüente redução da dilatação do ventrículo esquerdo e melhor qualidade de vida, para os pacientes nos quais ocorre a abertura da artéria, contribuindo, assim, para redução na mortalidade<sup>12-14</sup>. Para melhor entendimento destes resultados e com o intuito de discutir pontos obscuros de vários estudos sobre IAM, realizamos esta revisão.

### Trombolíticos no infarto agudo

Na maioria dos casos, o evento coronário agudo instala-se em artérias que não apresentam obstrução severa da sua luz. Por este motivo pode-se entender a alta taxa, em torno de 50%, de ocorrência de IAM e quadros de morte súbita em indivíduos que não apresentavam sintomas anginosos prévios<sup>15</sup>. A partir da ruptura menos profunda na placa aterosclerótica, desencadeia-se um processo de ativação plaquetária, formando trombo predominantemente de plaquetas e fibrina, freqüentemente sem oclusão da luz coronária, friável e fácil de lisar<sup>16,17</sup>. Em si-

tuações de ruptura extensa da placa, ou se fatores locais promovem o depósito de fibrina associado a hemácias e leucócitos, costuma ocorrer a oclusão da luz coronária com progressiva organização destes elementos ao longo do tempo, dificultando sua lise<sup>16,17</sup>. Partindo do princípio de que a recanalização da artéria, com conseqüente reperfusão miocárdica, é o ideal para se bloquear o processo do infarto ou reduzir a área infartada, iniciou-se o emprego de trombolíticos por via intracoronária, na década de 80, a estreptoquinase (EQ)<sup>5</sup>. A partir desses estudos iniciais, o uso do trombolítico passou a ser feito por via endovenosa (EV), difundindo-se progressivamente. No entanto, os benefícios observados em pequenos grupos de pacientes precisavam de confirmação e o primeiro estudo realizado com grande número de indivíduos foi o GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinase nell' Infarto Miocardico*)<sup>6</sup>. Foram estudados 11.806 pacientes com IAM, metade recebendo EQ 1.500.000U em 1h de infusão vs placebo. Ficou demonstrado redução da mortalidade nos pacientes com idade abaixo de 65, não sendo significativa acima desta faixa etária<sup>6</sup>. Porém, quando analisamos este estudo com relação à quantidade de vida salvas por 1.000 pacientes tratados, verificamos que o grupo que obteve maior benefício com os trombolíticos foi o de pacientes com idade acima de 75 anos, havendo 29 casos salvos/1.000 tratados, em comparação a 6 casos salvos/1.000 tratados no grupo abaixo de 65 anos (fig. 1). Esta diferença se deve à alta taxa de mortalidade apresentada em indivíduos acima de 75 anos com IAM, de maneira que uma pequena redução na mortalidade resulta em muitas vidas salvas<sup>18,19</sup>. Importante também foi a observação de redução de até 50% na mortalidade daqueles tratados com até 1h de sintomas, confirmado depois em outro estudo<sup>7</sup>. O ISIS-2 (*International Study of Infarct Survival-2*)<sup>8</sup>, diferentemente do GISSI, considerou pacientes com suspeita de IAM, sem confirmação eletrocardiográfica. Nesse estudo observou-se uma população de 17.187 pacientes tratados em 4 esquemas diferentes: 1) EQ; 2) placebo; 3) aspirina; 4) EQ + aspirina. As taxas de mortalidade foram, respectivamente, 10,4% para EQ, 10,7% para aspirina e 8% para a estratégia combinada (EQ + aspirina). Assim, confirmou-se redução da mortalidade com as três estratégias, apresentando o grupo EQ + aspirina sinergismo com relação à redução da mortalidade, reduzindo a mesma em 25% nas várias faixas de idade para indivíduos com suspeita de IAM. Ao mesmo tempo, estudos com outros trombolíticos foram realizados com pequeno número de pacientes, principalmente com rt-PA (ativador do plasminogênio tecidual

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Paulo F. Leite - Incor

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 12/12/94

Aceito em 22/5/94

recombinante), na suposição de que, sendo mais específico do que a EQ na sua combinação com o trombo, propiciaria taxas maiores de perviabilidade arterial e em tempos menores. Assim ocorrendo, haveria melhor preservação da função ventricular com conseqüente queda na mortalidade e melhor qualidade de vida<sup>20</sup>. Para tentar definir se havia ou não diferenças entre essas drogas, dois grandes estudos foram realizados. O 1º, GISSI 2<sup>21</sup>, comparou EQ vs rt-PA com grupos recebendo, além do trombolítico, heparina subcutânea na dose de 25.000UI em 24h vs placebo. O 2º, ISIS 3<sup>22</sup>, comparou EQ vs rt-PA vs anistreplase. Em ambos os estudos os resultados foram parecidos, não havendo diferenças de mortalidade entre as duas drogas, contrariando desta maneira os estudos prévios favoráveis ao rt-PA. Todavia, criticou-se a não utilização da heparina adequadamente, ou seja, por via EV nos indivíduos que receberam rt-PA pois, devido ao curto tempo de ação desta droga, seria fundamental a plena anticoagulação nestes pacientes<sup>23,24</sup>. Para responder esta e outras questões foi realizado, de dezembro/90 a fevereiro/93 o estudo GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Arteries*)<sup>25</sup>, que estudou 41.021 pacientes em 4 regimes diferentes: 1) EQ + heparina EV; 2) EQ + rt-PA; 3) EQ + heparina subcutânea; 4) rt-PA acelerado (administrado em 90min) + heparina EV. Em todos os grupos associou-se aspirina na dose de 325mg, por via oral. Observou-se, no grupo que usou rt-PA acelerado, menor mortalidade em relação aos outros grupos do estudo, proporcionando o salvamento de 10 vidas a mais para cada 1.000 pacientes tratados. Mais significativa foi a análise para os indivíduos com infarto de parede anterior, com menos de 4h de sintomas e idade abaixo de 75 anos, que tiveram o benefício do salvamento de 22 vidas a mais, para cada 1.000 tratadas com rt-PA. No entanto, o custo financeiro inicial foi bem maior. A justificativa para esse resultado foi atribuída a maior taxa de perviabilidade da artéria coronária conseguida em tempo menor, o que propiciaria maior preservação de músculo cardíaco. Neste mesmo estudo houve um grupo de pacientes, que foi submetido à cinecoronariografia horas após receber o tratamento trombolítico. A análise dos resultados mostrou a importância da artéria estar aberta precocemente, e com bom fluxo distal, pois aqueles com a artéria aberta mas com fluxo distal lento, classificação TIMI-2, tiveram mortalidade significativamente maior do que os com fluxo distal normal, classificação TIMI-3<sup>12,26</sup>. Certamente, caso só houvesse vantagens a favor do rt-PA, esta seria a de escolha para todos os pacientes infartados. Todavia, comparado com a EQ, as complicações hemorrágicas ocorreram mais frequentemente com o rt-PA, com maior incidência de hemorragia cerebral e com mortalidade de 50%, provavelmente pela plena anticoagulação com heparina EV neste grupo. Isto ocorreu especialmente naqueles indivíduos com mais de 75 anos, fato já observado em outros estudos<sup>22,27</sup>. Desta forma, tem-se optado pelo uso da EQ nes-

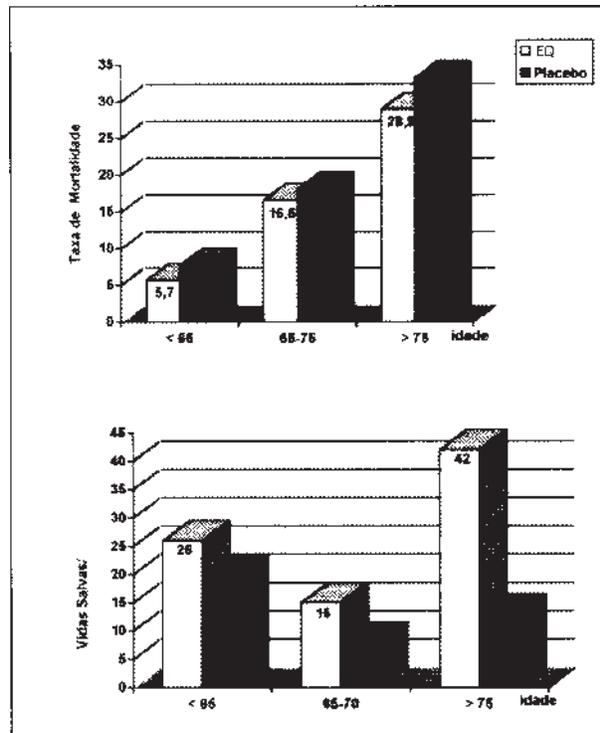


Fig. 1- Mortalidade e vidas salvas com o uso da estreptoquinase (EQ) vs controle no IAM - GISSI 1<sup>15</sup>

sa faixa etária. Uma análise global dos resultados de todos os estudos com trombolíticos revela importante redução na morbimortalidade dos pacientes tratados com qualquer dos esquemas. Outrossim, sem considerarmos custos, o rt-PA é o que traz melhores resultados, em especial dentro das primeiras 4h de sintomas e para infartos de maior extensão<sup>26</sup>. No entanto, alguns aspectos devem ser ressaltados para se avaliar a possibilidade de tratamento alternativo, em especial a angioplastia primária como opção terapêutica. Quando se utiliza trombolítico deparamo-nos com os seguintes problemas: a perviabilidade do vaso é conseguida, em média, em menos de 70% dos pacientes<sup>26</sup>; não conseguimos detectar clinicamente, e de forma precisa, o sucesso quanto à abertura da coronária<sup>28</sup>. Muitas vezes, mesmo pérvia, a artéria persiste com severa lesão residual, fator prognóstico de importância<sup>29</sup> e existe sempre risco de hemorragia cerebral quando utilizamos um trombolítico<sup>22,27</sup>.

### Angioplastia primária no tratamento do IAM

A angioplastia como tratamento primário do IAM tem seu lugar estabelecido naqueles casos de choque cardiogênico, nas contra-indicações para a trombólise química como hipertensão arterial severa não controlada, massagem cardíaca prolongada, pacientes com risco maior que o normal para sangramento, cirurgias recentes, etc<sup>30</sup>. Também, devido à maior incidência de hemorragia cerebral nos idosos<sup>22,25</sup> há quem advogue como tratamento de escolha neste grupo<sup>29</sup>. Ultimamente, tem-se realizado estudos com-

parativos entre esta e a trombólise química

para se estabelecer as reais vantagens de um ou outro método. Vejamos as vantagens e desvantagens observadas, considerando os importantes fatores determinantes.

**Taxa de abertura da artéria** - Estes estudos têm demonstrado, que a angioplastia permite alta taxa de abertura das artérias em mais de 90% dos casos, menor taxa de lesão residual e 90% de chance de se propiciar lesões <40%<sup>31-33</sup>. Considerando pacientes que, previamente, submeteram-se a revascularização do miocárdio, e têm infarto por oclusão de ponte de safena, consegue-se obter até 80% de sucesso com relação à perviabilidade da ponte de safena, o que é muito mais eficaz do que com os trombolíticos, cuja efetividade está em torno de 30% neste grupo específico<sup>34</sup>. Além disso, mesmo com 6 ou mais horas de infarto, a angioplastia primária permite altas taxa de recanalização arterial, o que não ocorre com os trombolíticos<sup>34</sup>.

**Tempo de atraso para aplicação do método** - Quanto a este aspecto, em serviços preparados para realizar angioplastia de emergência, esta é feita em 60 a 90min, tempo similar ao dispendido para aplicação dos trombolíticos<sup>26</sup>.

**Avaliação da mortalidade** - Estudos recentes revelam menor mortalidade com este método. Assim, Grines e col<sup>29</sup> compararam a angioplastia vs rt-PA em 395 pacientes com IAM de até 12h de evolução. Com a angioplastia primária a mortalidade foi de 2,6% e com rt-PA 6,5%, havendo maiores benefícios para os infartos extensos, idade >70 anos e para aqueles com maior retardo de chegada à emergência. Este último grupo é, exatamente, o que tem menores chances de sucesso na reperfusão miocárdica com o uso dos trombolíticos. Ponto criticável deste estudo refere-se à conduta adotada para os pacientes submetidos à angioplastia, porque durante a cineangiocoronariografia, uma vez identificados os pacientes com lesões triarteriais ou de tronco de coronária esquerda, estes foram de imediato levados à cirurgia de revascularização miocárdica, o que pode ter falseado a menor taxa de mortalidade desse grupo<sup>35</sup>. Da mesma maneira, não se pode negar que a realização do cateterismo propiciou um conhecimento precoce da anatomia coronária, permitindo melhor condução desses casos, o que certamente pode se constituir numa vantagem. Em outro estudo comparativo com 301 pacientes acometidos por IAM, conduzido de modo similar ao prévio mas tendo como trombolítico a EQ, De Boer e col<sup>33</sup> obtiveram resultados muito próximos ao do estudo anterior, com taxas de mortalidade de 2% e 7%, respectivamente, para os pacientes tratados com angioplastia e trombólise. Assim, embora haja fortes indícios da superioridade da

angioplastia com relação aos trombolíticos no tratamento do IAM, novos estudos são necessários com grande número de pacientes para se obter uma resposta definitiva. Não obstante, mesmo que os resultados futuros confirmem sua superioridade quanto à taxa de mortalidade, não podemos esquecer que a mesma está disponível em muito poucos hospitais.

**Avaliação de eventos totais e custos** - Devido à progressiva redução na mortalidade de pacientes com IAM, o interesse tanto pela morbidade, ou seja, eventos decorrentes do infarto que não a morte, quanto pelos custos financeiros do tratamento passaram a ser objeto de estudos. Com esse intuito, Gibbons e col<sup>32</sup> mostraram que a necessidade de angioplastia ou revascularização, no seguimento após tratamento inicial, aconteceu em 15% vs 36%, respectivamente, nos tratados com angioplastia primária vs rt-PA. Em estudo semelhante, De Boer e col<sup>33</sup> observaram mortalidade e ou IAM não-fatal em 2% dos pacientes submetidos à angioplastia primária vs 7% nos tratados com EQ. Grines e col<sup>29</sup> relataram isquemia recorrente ou reinfarto, respectivamente, em 10,3% e 28% nos grupos angioplastia e rt-PA, e morte ou IAM não-fatal, após 6 meses, em 8,5% nos submetidos à angioplastia vs 16,8% nos pacientes submetidos ao tratamento trombolítico. Com os resultados acima, obteve-se menor tempo de internação na fase aguda e menor taxa de reinternação em 6 meses, havendo uma favorável tendência com relação a custos menores para a estratégia angioplastia primária quando comparada com a trombólise química. Entretanto, não se constatou significância estatística entre esses valores<sup>35</sup>.

Concluindo, as duas terapêuticas discutidas podem ser utilizadas no tratamento do IAM. Ressalte-se porém, que nos hospitais onde há facilidade para a realização da angioplastia primária, esta poderá ser usada como primeira opção nos pacientes considerados de alto risco na primeira avaliação, como infarto extenso de parede anterior, idade >70 anos, hipotensão ou choque. No entanto, a trombólise química deve ser o tratamento padrão para a grande maioria dos infartados com até 12h de sintomas e devemos sempre estender a sua disponibilidade para qualquer região do nosso país, pois não necessita de nenhuma condição especial, além da unidade coronária para sua aplicação. Da mesma maneira, quando sequer o trombolítico estiver disponível, não podemos nos esquecer que a aspirina por via oral, administrada logo após o diagnóstico do IAM, reduz em até 20% a mortalidade dos pacientes<sup>8</sup>.

## Referências

1. Le Feuvre C, Yusuf S, Flather M, Farkouh M - Maximizing benefits of therapies in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 72: 145G-55G.
2. ISIS - 1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group -

- Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; II: 57-65.
3. The MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction) Trial Research Group - A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199-226.
  4. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 249-92.
  5. Ganz W, Buchbinder N, Marcus H et al - Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 1981;101: 4.
  6. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;I: 297-302.
  7. EMIP experience - Time intervals for prehospital intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86:1-15.
  8. ISIS-2 (Second International Study of infarct Survival) Collaborative Group - Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;II: 349-60.
  9. Braunwald E - Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79: 441-4.
  10. Hockman JS, Choo H - Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987; 75: 299-306.
  11. Koren G, Weiss AT, Hasin Y et al - Prevention of myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1985; 313:1384-9.
  12. Chesebro JH, Knatterund G, Roberts R et al - Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
  13. Stack RS, O'Connor C, Mark DB et al - Coronary perfusion during acute myocardial infarction with a combined therapy of coronary angioplasty and high dose intravenous streptokinase. *Circulation* 1988;77: 151-61.
  14. Braunwald E - The open-artery theory is alive and well again. *N Engl J Med* 1993; 329: 1650-2.
  15. Badimon L, Badimon JJ, Juritto VT et al - Platelet thrombus formation on collagen type I: a model of deep vessel injury: influence of blood rheology, Von Willebrand factor, and blood coagulation. *Circulation* 1988; 78: 1431-42.
  16. Chesebro JH, Webster MWI, Zoldhelyi P, Roche PC, Badimon L, Badimon JJ - Antithrombotic therapy in the progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86(suppl III):III-100-10.
  17. Lassila R, Badiman JJ - Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow at the apex of stenotic severely injured vessel wall: experimental study in the pig model. *J Clin Invest* 1989; 84:1134-44.
  18. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C et al - On behalf of the Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1992; 329: 1442-8.
  19. Sherry S, Marder VJ - Mistaken guidelines for thrombolytic therapy of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 1237-38.
  20. Grammer CB, Califf RM, Topol EJ - Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *A Review Drugs* 1992; 44: 293-325.
  21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI 2 - A factorial randomised trial of alteplase vs streptokinase and heparin vs no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
  22. ISIS-3 (Third International Study of infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3 - A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
  23. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM - A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1433-7.
  24. De Bono DP, Simoons ML, Tijssen J et al - Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992; 67: 122-8.
  25. The GUSTO Investigators - An international randomized trial of four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
  26. Topol EJ - Validation of the early open infarct vessel hypothesis. *Am J Cardiol* 1993; 72: 40G-5G.
  27. De Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML - Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: Incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1992;19: 289-94.
  28. Krucoff MW, Croll MA, Pope JE et al - Continuous 12-lead ST-segment recovery. Analysis in the TAMI 7 Study. Performance of a noninvasive method for real-time detection of failed myocardial reperfusion. *Circulation* 1993; 88:437-46.
  29. Grines CL, Browne KF, Marco J et al - A Comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
  30. Anderson HV, Willerson JT - Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 703-9.
  31. Zijlstra F, De Boer JM, Hoorntje JCA, Reiffers S, Suryapranata H - A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
  32. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh B - Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-91.
  33. De Boer MJ, Hoorntje JCA, Ottervanger JP, Reiffers S, Suryapranata H, Zijlstra F - Immediate coronary angioplasty vs intravenous streptokinase in acute myocardial infarction; left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1004-8.
  34. O'Keefe JH, Bailey WL, Rutherford BD, Hartzler GO - Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1,000 consecutive patients. Results in an unselected population and high-risk subgroups. *Am J Cardiol* 1993; 72: 107G-15G.
  35. Lange RA, Hillis LD - Immediate angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 726-8.