

Estratificação Prognóstica em Sobreviventes ao Infarto Agudo do Miocárdio. Teste Ergométrico versus Cinecoronariografia

Marcus Vinicius Simões, Benedito Carlos Maciel, Renato Barroso Pereira de Castro, Andre Schmidt, Geraldo Luis de Figueiredo, Persio Primo Gandolphi, Elias de Melo Ayres-Neto, José Luiz Attab dos Santos, José Antonio Marin-Neto

Ribeirão Preto, SP

Objetivo - Comparar a acurácia preditiva para eventos isquêmicos futuros do teste de esforço precoce limitado por frequência cardíaca (TESP) e da cinecoronariografia (CINE).

Métodos - Analisados 142 pacientes consecutivos com IAM não complicado (55 ± 11 anos, 80% masculino) submetidos ao TESP 10 ± 3 dias após IAM, e CINE no intervalo de 4 a 6 semanas. Critérios de positividade do TESP: 1) infradesnível do $ST \geq 1$ mm, horizontal ou descendente; 2) angina; 3) queda da pressão arterial ao esforço; 4) carga de esforço < 6 METS; 5) arritmia ventricular complexa. O resultado do TESP e o padrão vascular à CINE (lesões significativas $\geq 50\%$ de redução do diâmetro luminal), foram correlacionados com a ocorrência de eventos isquêmicos ocorridos ao longo do período de seguimento médio de 25 meses (angina instável em 20% dos pacientes, morte em 6% e reinfarcto em 6%).

Resultados - O TESP foi positivo em 49% dos pacientes, apresentando valor preditivo positivo (VP+) e negativo (VP-) para ocorrência de eventos isquêmicos de 26% e 77%, respectivamente. O tempo de sobrevida livre de eventos foi de 43 ± 3 meses e 46 ± 3 para o TESP positivo e negativo, respectivamente ($p=0,48$). A CINE revelou acometimento de 0-1 vaso em 93 pacientes (66%), e multivascular (≥ 2 vasos) em 49 pacientes (34%). A correlação entre o padrão arterial coronário e ocorrência de eventos isquêmicos apresentou VP+ de 37% e VP- de 82%. O tempo médio de sobrevida livre de eventos foi de 37 ± 4 meses e de 48 ± 2 meses para pacientes exibindo doença multi e univascular, respectivamente ($p=0,007$).

Conclusão - A reduzida aplicabilidade do TESP como identificador de pacientes sob risco pós IAM observado na era trombolítica deve-se provavelmente a alterações das características clínicas desta população que após alta hospitalar apresenta de modo geral bom prognóstico.

Palavras-chave: teste ergométrico, cinecoronariografia, estratificação prognóstica, infarto miocárdico

Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction. Exercise Stress Test versus Coronary Angiography

Purpose - To compare the predictive accuracy for future ischemic events of heart rate limited treadmill exercise test (HET) and coronary angiography (CA) applied to survivors of an uncomplicated myocardial infarction.

Methods - 142 consecutive patients (55 ± 11 years, 80% males), presenting a non complicated acute myocardial infarction (AMI) were included. HET was performed 10 ± 3 days after AMI, and CA during hospital stay or within 4-6 weeks. HET positivity criteria were: 1) horizontal or down-sloping ST segment displacement ≥ 1 mm; 2) angina; 3) arterial pressure drop during exercise; 4) low workload (< 6 METS); 5) complex ventricular arrhythmia. At CA lesions causing $\geq 50\%$ of luminal reduction were considered significant. HET and CA results were correlated to ischemic events occurring during the follow-up (unstable angina in 20%, cardiac death 6%, and reinfarction 6%).

Results - HET was positive in 69 (49%) patients, exhibiting a positive predictive value for ischemic events (PV+) of 26% and a negative predictive value (PV-) of 77%. The mean event-free time was 43 ± 3 months for positive HET and 46 ± 3 months for a negative one ($p=0.48$). CA showed 0-1 vessel involvement in 93 (66%) patients and ≥ 2 vessels in 49 (34%) patients. The presence of multivascular disease at CA presented a PV+ of 37% and PV- of 82%; the mean event-free time was 37 ± 4 months for patients with multivascular involvement and 48 ± 2 months for patients without this pattern ($p=0.007$).

Conclusion - The predictive accuracy of HET for future ischemic events in the thrombolytic era is markedly reduced. This population of AMI survivors presents an overall good prognosis that seems to justify the poor predictive accuracy of this test.

Key-words: exercise stress test, coronary angiography, risk stratification, acute myocardial infarction

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº 3), 167-174, 1997

eventual identificação precoce e segura daqueles sob risco mais elevado permitiria a adoção de justificadas medidas terapêuticas invasivas voltadas para restabelecimento de um bom prognóstico. Em contrapartida, aqueles rotulados como de baixo risco poderiam ter sua abordagem simplificada e com menor custo por dispensar estudos invasivos como a cinecoronariografia (CINE). Em passado bastante próximo recebeu suficiente lastro científico e clínico a proposta de identificação não invasiva dos pacientes em alto risco pós infarto miocárdico mediante estratégia escalonada de rigorosa observação clínica hospitalar e resultados de exames complementares não invasivos, ambos destinados a detectar isquemia residual, disfunção ventricular esquerda e instabilidade elétrica, principais elementos determinantes do prognóstico¹⁻⁹. Ainda que não universalmente aceita, essa rotina permaneceu plenamente defensável até recentemente.

O advento do uso amplo e rotineiro da trombólise química endovenosa impôs modificações significativas nas características clínicas dos pacientes pós-IAM e adicionou novos aspectos fisiopatológicos vinculados a maior extensão de miocárdio viável, sob risco no interior da área de irrigação da artéria associada ao evento isquêmico agudo. Assim, a "antiga" estratégia de estratificação de risco não invasiva tardia após IAM tem sido revista e questionada em confronto com a necessidade de CINE precoce como elemento imprescindível no processo de identificação de pacientes sob risco elevado de complicações¹⁰⁻¹⁴.

O objetivo deste trabalho foi analisar o processo de estratificação progressiva de risco de eventos cardiovasculares em população mista, composta de pacientes submetidos ou não ao uso de trombólise endovenosa, e comparar a acurácia preditiva do teste de esforço (TE) submáximo precoce, ferramenta central no processo de estratificação de risco não invasiva, e da CINE para identificar pacientes apresentando eventos coronários no seguimento clínico tardio após IAM não complicado em que a trombólise química endovenosa foi rotineiramente empregada.

Métodos

Foram inicialmente identificados 353 pacientes consecutivos (média de idade de 60 anos, extremos de 24 a 92, 51% submetidos a trombólise endovenosa) internados em nossa instituição entre janeiro/90 e dezembro/94, apresentando diagnóstico clínico e/ou eletrocardiográfico de IAM, confirmado enzimaticamente. Dessa população inicial restaram 286 pacientes sobreviventes à fase aguda do episódio isquêmico agudo. Conforme protocolo de abordagem clínica previamente estabelecido, procedeu-se estratificação progressiva de risco pós infarto, constando de uma fase precoce de observação clínica e fase tardia de avaliação com exames complementares específicos pré alta hospitalar. Buscou-se em ambas as etapas a detecção de manifestações espontâneas ou sob provocação dos principais fatores determinantes prognósticos: isquemia residual, disfunção ventricular e arritmia ventricular complexa. Desse modo, ao longo da internação hospitalar, foram excluídos da amostra

inicial aqueles apresentando precocemente: a) manifestações de isquemia recorrente ou persistente após 24h de instalação do quadro de infarto (27 pacientes); b) insuficiência cardíaca (31 pacientes). Foram adicionalmente considerados sob risco elevado de eventos na evolução pós infarto os pacientes apresentando infarto sem onda Q (29 pacientes).

Os 199 pacientes assim filtrados constituíram a população apresentando curso clínico não complicado, candidatos à etapa tardia de estratificação de risco não invasiva mediante teste de esforço precoce limitado por frequência cardíaca (TESP), aplicado rotineiramente antes da alta hospitalar. Desses, 24 pacientes não puderam se submeter a esforço adequado sobre a esteira ergométrica quer por incapacidade física ou cardiovascular ou por não adaptação ao ergômetro. Os 175 pacientes restantes, 33 não realizaram cateterismo cardíaco com CINE durante a internação hospitalar ou ambulatorialmente no intervalo temporal de quatro a seis semanas após infarto miocárdico (dois pacientes morreram, 14 não retornaram ao serviço e 17 recusaram o procedimento).

Assim, obteve-se uma amostra final de 142 pacientes caracterizada por sobreviventes à fase aguda do IAM exibindo curso clínico não complicado em que foram aplicados o TESP e cateterismo cardíaco. A média de idade foi de 55±11 (24 a 79) anos, sendo 80% do sexo masculino; agente trombolítico (estreptoquinase) utilizado em elevado percentual dos pacientes (68%), em prazo médio de 3,2h após o início do IAM, cuja localização eletrocardiográfica foi inferior em 72 (51%) pacientes, anterior em 60 (42%) e lateral em 10 (7%). Oito (6%) pacientes apresentavam história de infarto miocárdico progressivo.

O período médio de realização do TESP foi de 10±3 dias pós-IAM, variação de 5 a 17 dias. Os exames foram realizados sob uso de medicamentos habitualmente utilizados pelos pacientes nesta fase pós-IAM: nitratos - 103 (73%) pacientes, betabloqueadores - 89 (66%), antagonistas dos canais de cálcio - 20 (14%), inibidores da enzima conversora da angiotensina - 14 (10%) e diuréticos em 8 (6%). A esteira foi o ergômetro utilizado na quase totalidade dos exames (90%). Os protocolos utilizados foram: Naughton II (84%), Kattus (4%), Naughton I (2%), Bruce (2%). O cicloergômetro foi utilizado em 11 casos. Os exames foram conduzidos até o paciente alcançar frequência cardíaca correspondente a 75% da máxima esperada para a idade, atingisse 6 METS de esforço, apresentasse intercorrência clínica que impedisse a progressão do estresse físico, ou exibisse alguma manifestação clínica que implicasse risco na progressão do esforço físico. Os critérios de positividade adotados na análise dos testes ergométricos foram: 1) desencadeamento de angina ao esforço físico; 2) incapacidade de desempenhar esforço de pelo menos 6 METS; 3) infradesnívelamento de ST de pelo menos 1mm de aspecto horizontalizado ou descendente no mesmo local ou à distância da área onde ocorreu o IAM; 4) comportamento anormal da pressão arterial (PA): não elevação ou queda com transcorrer do esforço físico; 5) ocorrência de arritmias ventriculares complexas.

Com relação ao estudo cineangiocoronariográfico,

foram consideradas significativas as lesões obstrutivas ateroscleróticas comprometendo pelo menos 50% do diâmetro luminal. A determinação da artéria relacionada ao IAM foi feita com base na correlação topográfica entre corrente de lesão eletrocardiográfica, o território de irrigação arterial e a localização da alteração de mobilidade parietal ventricular esquerda detectada na cineventriculografia de contraste radiológico. Tendo em vista a presença de obstruções significativas nos principais ramos arteriais (artéria descendente anterior esquerda, coronária direita, sistema circunflexo), os pacientes eram classificados como portadores de acometimento uniarterial, biarterial ou multiarterial (três ou mais vasos).

Foram avaliados, através da análise dos registros clínicos, os eventos ocorridos ao longo do prazo médio de 25 (1-60) meses. Interessaram para essa análise a ocorrência de eventos coronários: angina instável (classe III ou IV), reinfarto e morte cardíaca. A ocorrência de eventos foi correlacionada com a positividade do TESP e com o padrão angiográfico.

Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o teste exato de Fischer ou de chi-quadrado, conforme aplicáveis, para análise da homogeneidade na distribuição de frequências; e o teste t de Student para comparação entre médias. A análise do tempo de sobrevida livre de eventos foi feita mediante construção de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Foi assumido como significativo um $p < 0,05$.

Resultados

Não foi registrada morbi-mortalidade relacionada à aplicação do teste ergométrico. Segundo os critérios de interpretação pré-estabelecidos, o teste foi positivo em 69 (49%) pacientes. A incidência de alterações que conferiram positividade aos testes, isolada ou concomitante a outras alterações no mesmo paciente, foram: infradesnível do segmento ST $\geq 0,1$ mV descendente ou horizontalizado em 41 (59%) pacientes, incapacidade de desenvolver esforço de pelo menos 6 METS em 18 (26%) pacientes, queda da PA

durante esforço em 14 (20%), desenvolvimento de angina de peito em 11 (16%), desencadeamento de arritmia ventricular complexa em 4 (6%).

Apenas 28 (20%) pacientes falharam em atingir a frequência cardíaca esperada (75% do máximo esperado para idade). Na metade destes casos o motivo foi a positividade precoce do teste que foi interrompido em baixa carga de esforço, os restantes foram exercitados acima de 6 METS sem exibir critérios de positividade caracterizando um discreto déficit cronotrópico provavelmente devido ao uso concomitante de drogas betabloqueadoras nesses pacientes.

A apreciação da extensão do acometimento obstrutivo aterosclerótico no leito arterial coronário revelou doença uniarterial em 57 (41%) pacientes, biarterial em 33 (23%), e três ou mais vasos lesados em 16 (11%). O achado de árvore arterial coronária isenta de lesões obstrutivas significativas ocorreu em 36 (25%) pacientes. Ressalte-se que o acometimento de apenas um vaso coronário ou a ausência de lesões significativas apresentou alta prevalência (66%).

A tabela I resume os resultados da análise comparativa entre os métodos ergométrico e cinecoronariográfico. Estão delineados separadamente sensibilidade, especificidade, e valores preditivos positivo e negativo do TESP em detectar diferentes padrões angiográficos (uni, bi ou multiarterial). As prevalências dos diversos padrões vasculares foram variáveis na amostra estudada. Conseqüentemente, a acurácia do TESP em estimar a presença de determinado padrão arterial coronário variou acentuadamente, consonante com o teorema Bayesiano. Desse modo, um TESP positivo apresentou valor preditivo positivo de 80% para presença de coronariopatia (pelo menos um vaso acometido), já que a sua prevalência desta condição é alta (75%); em contrapartida o TESP negativo deteve valor preditivo negativo bastante elevado (93%) para coronariopatia acometido pelo menos três vasos, padrão cuja prevalência foi muito reduzida (11%).

Durante o prazo de seguimento foram identificados 35 eventos, correspondente a 25% dos pacientes. Angina instável ocorreu em 25 (18%) pacientes, reinfarto em 5 (4%) e morte cardíaca em outros 5 (4%).

Tabela I - Correlação entre resultado do teste de esforço submáximo precoce pós-IAM e cinecoronariografia

Resultado do Teste de esforço	Extensão do acometimento cinecoronariográfico					
	Pelo menos 1 vaso		Dois ou mais vasos		Multiarterial (≥ 3)	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Positivo	55	14	28	41	11	58
Negativo	51	22	21	52	5	68
P*	0,18		0,14		0,08	
Sensibilidade	52%		57%		69%	
Especificidade	61%		56%		54%	
Valor preditivo (+)	80%		41%		16%	
Valor preditivo (-)	30%		71%		93%	

* = teste de chi-quadrado

Tabela II - Correlação entre diferentes variáveis do TESP e padrão angiográfico coronário e a ocorrência de eventos isquêmicos futuros

Variável	Com Eventos (n=35)** n (%)	Sem eventos (n=107)** n (%)	P*
TESP			
Infradesnível de ST > 1 mm (descendente / horizontal)	13 (37%)	28 (27%)	NS
Carga desenvolvida < 6 METS	5 (14%)	23 (21%)	NS
Angina durante esforço	4 (11%)	7 (06%)	NS
Comportamento anormal da PA	8 (23%)	6 (06%)	NS
Arritmia ventricular complexa	2 (06%)	2 (02%)	NS
Teste positivo	18 (51%)	51 (49%)	NS
Cinecoronariografia			
0 - 1 vaso acometido	17 (49%)	76 (71%)	0,03
≥ 2 vasos acometidos	18 (51%)	31 (29%)	0,03

* = teste de chi-quadrado; ** = valores referem-se ao nº de pacientes

Os diversos critérios de positividade do TESP isoladamente, e o resultado global do teste encontram-se na tabela II. Nenhum critério isoladamente, ou o resultado final do teste logrou apresentar correlação estatisticamente significativa com a ocorrência de eventos. Dos pacientes com TESP positivo por qualquer critério 26% apresentaram eventos no período de seguimento, enquanto 23% daqueles com TESP negativo também sofreram eventos coronários. O valor preditivo positivo encontrado foi de 26% e o valor preditivo negativo de 77%.

A presença de acometimento de pelo menos dois vasos coronários apresentou correlação positiva com a ocorrência de eventos (p=0,03 - tab. II). Apenas 18% dos portadores de doença significativa em um ou nenhum vaso coronário apresentaram eventos, enquanto estes ocorreram em 37% dos portadores de coronariopatia multiarterial; denotando valor preditivo positivo de 37% e valor preditivo negativo de 82%.

A análise do tempo de sobrevida livre de eventos realizada através das curvas de Kaplan-Meier está ilustrada nos gráficos 1 e 2. As curvas obtidas em função do resultado do TESP praticamente se superpõem, refletindo um tempo médio de sobrevida livre de eventos de 43±3 meses para

os pacientes com TESP positivo e 46±3 meses para aqueles com TESP negativo (p= 0,48). As curvas traçadas conforme o padrão de acometimento arterial coronário delineado mediante a CINE mostram uma diferenciação entre os grupos resultando em sobrevida média livre de eventos de 37±4 meses e de 48±2 meses para pacientes multiarteriais e uniarteriais, respectivamente (p=0,007).

Discussão

Várias investigações clínicas relatando experiência com a aplicação de estratégia não invasiva de determinação prognóstica após IAM, antes da disseminação do uso da terapêutica trombolítica, mostraram resultados plenamente satisfatórios³⁻⁹. No final dos anos 70 e início da década de 80 várias publicações relataram os resultados da aplicação do TE convencional na estratificação de risco pós-IAM. Theroux e col³ relataram os resultados obtidos em 210 pacientes que apresentaram mortalidade de 8,5% durante o prazo de seguimento de um ano. A detecção de infradesnível do segmento ST ≥0,1mV identificou pacientes com ocorrência de eventos de 25%/ano, enquanto apenas 1% de eventos letais foi evidenciado naqueles sem alterações isquêmicas ao eletrocardiograma de esforço. Resultados praticamente superponíveis foram obtidos por outros in-

Gráfico I - Curva cumulativa de sobrevida livre de eventos conforme resultado do TESP

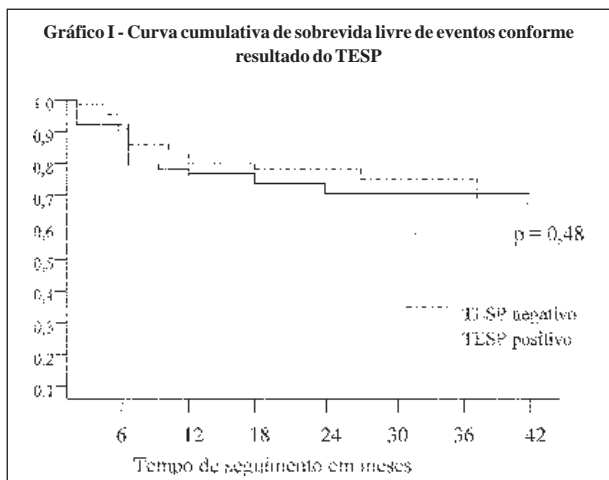
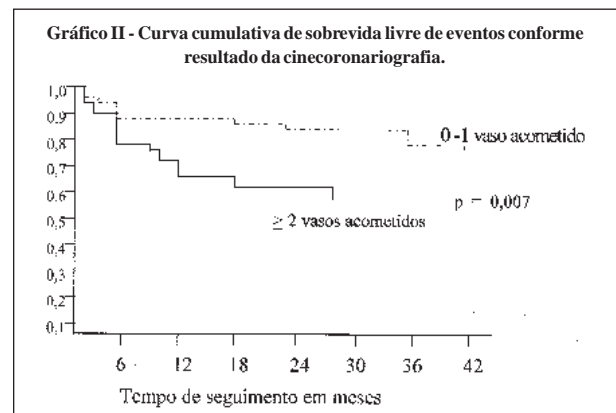


Gráfico II - Curva cumulativa de sobrevida livre de eventos conforme resultado da cinecoronariografia.



investigadores utilizando metodologia semelhante^{4,5}. Posteriormente, Gibson e col² procederam a análise da acurácia do TE convencional comparativamente à adição da cintilografia miocárdica de perfusão com tálzio-201 e a CINE. Foram estudados 140 pacientes após IAM não complicado, seguidos ao longo de 15±12 meses, tendo-se registrado 36% de eventos (5% de morte, 6% de reinfarto e 24% de angina instável). Apesar de os três métodos independentemente manifestarem capacidade de identificar pacientes apresentando eventos isquêmicos durante o período de seguimento, foi a cintilografia miocárdica que alcançou o melhor índice de detecção: 94% (47 dentre 50 pacientes com eventos). Os critérios de risco elevado foram presença de defeito perfusional apresentando redistribuição, defeitos perfusionais múltiplos e captação pulmonar aumentada de tálzio-201 durante esforço. A provocação de dor ou o infra-desnível do ST>0,1mV durante o esforço convencional em esteira conseguiu identificar 56% dos pacientes de risco. Na apreciação global dos resultados deve-se salientar que o resultado do TE convencional foi satisfatório, ainda que a adição das informações cintilográficas tenham representado ganho muito significativo na acurácia preditiva de eventos isquêmicos futuros. Neste contexto, Hung e col¹⁵ realizaram abordagem comparativa semelhante empregando a angiocardiografia nuclear em repouso e esforço. Seus resultados reforçaram a mensagem de que métodos de imagem nuclear, apreciando o comportamento da função sistólica global do ventrículo esquerdo durante esforço, podem adicionar informação diagnóstica e prognóstica àquelas obtidas pela análise dos parâmetros convencionais durante esforço.

O conjunto de evidências acumulado conduziu a preconização de uma estratégia não invasiva de estratificação de pacientes em risco elevado após IAM calcada precipuamente sobre o TE convencional, eventualmente associado a métodos cintilográficos de perfusão^{1,14,16,17}.

Contudo, a situação reverteu-se dramaticamente na era trombolítica. Inúmeros trabalhos têm relatado queda significativa do poder do TE convencional, mesmo associado a estudos cintilográficos, em identificar pacientes sob risco no pós-IAM^{10-14,18-22}. Stevenson e col¹³ avaliaram prospectivamente 256 pacientes consecutivos exibindo critérios clássicos de IAM, e submetidos à trombólise endovenosa que apresentaram curso clínico não complicado. Foi aplicado precocemente TE em esteira limitado por sintomas (7 a 21 dias após IAM). Ainda que a isquemia eletrocardiográfica em baixa carga e baixa tolerância ao esforço físico (<7 METS) tenham apresentado correlação estatística com a ocorrência de eventos ao longo de 10 meses de seguimento (5% de mortalidade), o valor preditivo positivo foi de apenas 26% e 21%, respectivamente. Por outro lado, valor preditivo negativo do teste normal foi de 89%. Picaló e col¹⁰, utilizando abordagem semelhante em 157 pacientes acompanhados ao longo de seis meses não observaram morte, tendo havido 4% de reinfarto e angina em 18%. O TE positivo (infra de ST ≥0,1mV ou angina) apresentou valores preditivo positivo de 44% e negativo de 90%.

Os resultados apresentados na presente publicação são bastante concordantes com os dos outros relatos citados apontando para uma importante limitação da acurácia do TESP na detecção de pacientes sob risco no pós-infarto. No presente relato as curvas de sobrevida livre de eventos foram praticamente superponíveis nos subgrupos com TESP positivo e negativo. De particular interesse, constatou-se um valor preditivo positivo para ocorrência tardia de eventos de apenas 26%, tendo-se encontrado um valor preditivo negativo bastante elevado (77%). Ainda que essas cifras praticamente se superponham às dos relatos acima citados, devemos salientar que algumas particularidades da casuística estudada e dos métodos empregados podem contribuir para o rendimento reduzido do TESP aqui observado. Os estudos ergométricos foram realizados sob uso de drogas anti-isquêmicas, particularmente com alto índice de uso de betabloqueadores, o que reduz a acurácia do TESP em detectar isquemia miocárdica, ainda que a deficiência cronotrópica tenha sido constatada em apenas 10% dos testes. Os estudos foram limitados por frequência cardíaca e não por sintomas, o que também já se demonstrou ser um fator limitante do poder diagnóstico do TE após IAM²³. Por outro lado alguns parâmetros de análise podem apresentar grande variação entre as diferentes casuísticas relacionadas, particularmente a tolerância ao esforço. O nível de corte com significância prognóstica utilizado foi de 6 METS, um valor mediano entre 4 e 7 METS comumente usados.

Os pacientes estudados não constituem uma população homogênea quanto ao uso de agente trombolítico, não empregado em todos os pacientes da amostra final estudada, ainda que seu emprego tenha ocorrido em elevado percentual (68%). Pode-se a grosso modo considerar que esta casuística represente, no tocante a este aspecto, o que ocorre na população de pacientes após IAM na “era trombolítica”.

Além dessas considerações é muito provável que fatores muito mais importantes sejam os responsáveis pelo comportamento das variáveis observado neste trabalho. A explicação para tal queda da acurácia do TESP na era trombolítica prende-se às características clínicas da população sobre a qual o teste é aplicado. De fato, não foi o teste que alterou suas características, mas os pacientes que mudaram as suas^{14,24}.

Estudos multicêntricos englobando vasto número de pacientes têm demonstrado que a ampla utilização de trombolíticos endovenosos para tratamento do IAM, acompanha-se de um impacto dramático sobre a mortalidade intra-hospitalar e prognóstico a longo prazo²⁵⁻²⁸. Resultado que reflete não apenas efeito da terapêutica trombolítica no salvamento de área miocárdica em risco com redução da área de necrose e conseqüente melhora da função ventricular global residual após infarto, mas também, espelha características clínicas particulares da subpopulação eleita para receber trombolíticos (entre todos aqueles sustentando o diagnóstico clínico de IAM). Os dados apresentados no GISSI trial e ISIS2, que compararam os efeitos da estreptoquinase endovenosa vs placebo, mostraram mortalidade de

12 a 13% nos pacientes do grupo controle e de 8 a 10% no grupo de tratamento. Contudo, a mortalidade observada naqueles excluídos da randomização (exibindo contra-indicações para eventual terapêutica trombolítica) foi de 15 a 20%. Os pacientes selecionados para receber trombolíticos endovenosos apresentam menor idade, menor índice de complicações prévias pela doença aterosclerótica (infarto miocárdio e acidente vascular cerebral) e, conseqüentemente, menor prevalência de comorbidades. Este viés de seleção reflete-se igualmente no padrão de acometimento vascular coronário, revelando maior prevalência de coronariopatia univascular e infarto sem lesões obstrutivas significativas (<50%), com correspondente menor prevalência de coronariopatia multivascular. Dados de publicações da era pré-trombolítica mostram incidência de coronariopatia de 0-1 vaso em torno de 30% dos pacientes²⁹⁻³². Os resultados do estudo multicêntrico TIMI II, braço de cinecoronariografia rotineira, mostram incidência de 73% de coronariopatia de 0-1 vaso³³. Característica particular que pode ser observada na amostra analisada na presente investigação onde a prevalência de coronariopatia acometendo 0-1 vaso alcançou 66% dos casos.

Adicionalmente a esta "pressão de seleção" inicial (representada pela triagem dos candidatos a receber trombolise química), seguindo-se uma estratégia pré-determinada de estratificação seqüencial de risco, do bojo dessa população já com certo nível de seleção de pacientes de melhor prognóstico, extraem-se ainda aqueles de risco relativamente mais elevado por apresentarem insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica recorrente ou arritmias ventriculares complexas após 48h de evolução. A amostra final, assim constituída, é um grupo de doentes com prognóstico de maneira geral bom, com prevalência baixa de extensas áreas isquêmicas ou disfunção ventricular subclínica²⁴. É sobre esta população que se intenta aplicar o TE, com objetivo de identificar indivíduos de "alto risco". Assim, como mera conseqüência do teorema Bayesiano, o poder preditivo positivo de um teste em população com baixa prevalência do distúrbio alvo encontra-se reduzido, acontecendo o oposto com o valor preditivo negativo, o que parece descrever de modo bastante adequado o comportamento do TESP nessa população em especial. Essa constatação pode ser depreendida também do poder do TESP para detecção de coronariopatia multiarterial. Da apreciação da tabela II observa-se que o valor preditivo positivo para detecção de pacientes exibindo lesão significativa de pelo menos um vaso (prevalência do evento na amostra estudada de 75%) é de 80%, enquanto o valor preditivo negativo é de 30%. O oposto se dá com relação à detecção de doença acometendo pelo menos três vasos, padrão que ocorre em apenas 11% dos pacientes, acarretando um valor preditivo negativo de 93% e um valor preditivo positivo de 16%.

Nos resultados obtidos, ainda que o desempenho da CINE para previsão de futuros eventos isquêmicos tenha se mostrado estatisticamente melhor do que o TESP, do ponto de vista clínico a situação não se diferenciou no mesmo grau. O acometimento univascular apresentou valor

preditivo negativo de eventos futuros, em torno de 80%, rendimento superponível ao do TESP negativo. Por outro lado a detecção do padrão multivascular permitiu identificar subgrupo de pacientes com incidência de eventos isquêmicos de 37%, o dobro do observado nos pacientes com 0-1 vaso lesado (18%). É provável que os números não sejam mais contundentes a favor do poder da CINE devido ao percentual relativamente alto de pacientes com 0-1 vaso lesado que sofreram eventos ao longo do tempo de observação. Praticamente metade dos pacientes que sofreu eventos durante o seguimento clínico exibiu coronariopatia univascular ou até ausência de lesões significativas na artéria culpada pelo evento. Essa verificação reflete a capacidade da terapêutica trombolítica em alcançar reperfusão da artéria relacionada ao infarto e preservar extensões apreciáveis de miocárdio viável no interior da área acometida que é freqüentemente suprida por vaso com lesão residual grave ou apresentando placa aterosclerótica instável (exibindo trombose/ulceração) que implica na manutenção de miocárdio sob risco isquêmico, mesmo naquela subpopulação exibindo coronariopatia univascular³⁴⁻³⁸. Estudo de Lee e col³⁹ abordou o impacto sobre o prognóstico da terapêutica medicamentosa ou da revascularização em pacientes pós-IAM conforme a presença de miocárdio viável detectado mediante tomografia positrônica com fluor-deoxiglicose-18. Seus resultados mostraram incidência significativamente menor de eventos isquêmicos no grupo revascularizado em comparação com o tratamento clínico conservador nos pacientes exibindo viabilidade na área do infarto em associação a isquemia miocárdica detectada pelo uso de imagens de perfusão em repouso com rubídio-82³⁹.

É muito provável que a aplicação em mais ampla gama de pacientes de métodos voltados para detecção de viabilidade na área infartada, como a cintilografia miocárdica com tálio-201 e a ecocardiografia de estresse farmacológico, deverá comprovar a hipótese de que a presença de ampla quantidade de miocárdio na zona infartada constitui um fator de risco independente para recorrência de eventos isquêmicos. É provável que seja a próxima barreira a ser superada com objetivo de otimizar ainda mais o tratamento pós-IAM na era trombolítica.

Considerando esses resultados do ponto de vista de sua aplicabilidade prática, um teste com resultado positivo detém pouco significado clínico, enquanto o teste negativo é bastante indicativo de bom prognóstico. De modo semelhante, os resultados do estudo multicêntrico GISSI-2 (avaliação de seis meses de seguimento de 10.219 pacientes pós-IAM não complicado tratados com trombolítico endovenoso) revelaram igualmente limitações importantes da acurácia preditiva de eventos graves do TE convencional limitado por sintomas²⁵. Não se observando risco significativamente elevado naqueles que se submeteram ao exame, independente do seu resultado (mortalidade de 1,1% para teste negativo e 1,7% para teste positivo), enquanto a não realização do teste por motivos ligados a cardiopatia ou não, implicava em risco elevado de eventos (9,8% de mortalidade para testes não realizados por motivo cardiovascular),

relação de risco de 28,36²⁵. Simplificadamente poderíamos concluir que a própria realização do teste é indicativa de prognóstico mais favorável, reforçado, particularmente quando seu resultado é negativo, sem que, contudo, se consiga identificar os pacientes sob risco elevado. Paradoxalmente, aqueles em que o teste não consegue ser realizado devem merecer maior atenção neste sentido.

A casuística estudada constitui uma subpopulação muito particular de pacientes sobreviventes ao IAM. Ainda que isso deva ser considerado na análise crítica das informações extraídas e para sua eventual aplicabilidade, ressalte-se que o processo de composição da amostra final reflete o que ocorre durante a prática diária do processo de estratificação progressiva de risco pós-IAM.

Em síntese, a aplicabilidade clínica do TESP como

identificador de pacientes sob alto risco na era trombolítica parece muito reduzida. Em contrapartida, a inter-relação entre ocorrência de eventos isquêmicos e o padrão de acometimento arterial coronário também tem apresentado mudanças significativas. Com o contingente de multivascu- lares importantemente reduzido, parcela significativa de eventos “deslocou-se” para o subgrupo de pacientes univascu- lares. Isto nos indica que não apenas a cinecoro- nariografia passa a desempenhar um papel preponderante na avaliação do risco na era trombolítica, mas realça a ne- cessidade de aplicação de métodos de imagem de maior acurácia que detenham melhor desempenho tanto na detecção de isquemia quanto permitam o reconhecimento precoce da viabilidade miocárdica no interior da área infartada.

Referências

1. DeBusk RF, Blomqvist CG, Kouchoukos NT et al - Identification and treatment of low risk patients after acute myocardial infarction and coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1986; 314: 161-6.
2. Gibson RS, Watson DD, Craddock GB et al - Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing predischARGE exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983; 68: 321-36.
3. Theroux P, Walters DD, Halphen C, Debaisieux J-C, Mizgala HF - Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979; 301: 341-5.
4. Sami M, Kraemer H, DeBusk RF - The prognostic significance of serial exercise testing after myocardial infarction. *Circulation* 1979; 60: 1238-46.
5. Starling MR, Crawford MH, Kennedy GT, O'Rourke RA - Exercise testing early after myocardial infarction: predictive value for subsequent unstable angina and death. *Am J Cardiol* 1980; 46: 909-14.
6. Lindvall K, Erhardt LR, Lundman T, Rehnqvist N, Sjogren A - Early mobilization and discharge of patients with acute myocardial infarction: a prospective study using risk indicators and early exercise tests. *Acta Med Scand* 1979; 206: 169-75.
7. Granath A, Sodermark T, Winge T, Volpe U, Zetterquist S - Early work load tests for evaluation of long-term prognosis of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1977; 39: 758-65.
8. Davidson DM, DeBusk RF - Prognostic value of a single exercise test 3 weeks after uncomplicated myocardial infarction. *Circulation* 1980; 61: 236-42.
9. Saunamaki KJ, Damgard Andersen J - Early exercise test in the assessment of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1981; 209: 185-91.
10. Piccaló G, Pirelli S, Massa D, Cipriani M, Sarullo FM, De Vita C - Value of negative predischARGE exercise testing in identifying patients at low risk after acute myocardial infarction treated by systemic thrombolysis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 31-3.
11. Krone RJ - The role of risk stratification in early management of myocardial infarction. *Ann Int Med* 1992; 116: 223-37.
12. Giugliano RP, Eagle KA - Prognostic stratification of the patient after myocardial infarction in the thrombolytic era. *ACC Current Journal Review* 1995; March/April: 36-9.
13. Stevenson R, Umachandran V, Ranjadayan K, Wilkinson P, Marchant B, Timmis AD - Reassessment of treadmill stress testing for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis. *Br Heart J* 1993; 70: 415-20.
14. Reeder GS, Gibbons RJ - Acute myocardial infarction: risk stratification in the thrombolytic era. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 87-94.
15. Hung J, Goris ML, Nash E et al - Comparative value of maximal treadmill testing, exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy and exercise radionuclide ventriculography for distinguishing high- and low-risk patients soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1221-7.
16. O'Rourke RA - Risk stratification after myocardial infarction: Clinical overview. *Circulation* 1991; 84(suppl I): I-177-I-81.
17. Crawford MH - Risk stratification after myocardial infarction with exercise and doppler echocardiography. *Circulation* 1991; 84(suppl I): I-163-I-6.
18. Gimple LW, Hutter AM, Guiney TE, Boucher CA - Prognostic utility of predischARGE dipyridamole. Thallium imaging compared to predischARGE submaximal electrocardiography and maximal exercise thallium imaging after uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1243-8.
19. Tilkemeier PL, Guiney TE, LaRaia PJ, Boucher CA - Prognostic value of predischARGE low-level exercise thallium testing after thrombolytic treatment of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1203-7.
20. Haber HL, Beller GA, Watson DD, Gimple LW - Exercise thallium-201 scintigraphy after thrombolytic therapy with and without angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1257-61.
21. Marx BE, Bertel O, Amann FW - Late recurrent ischemia in infarct patients with a normal predischARGE exercise test after thrombolysis. *Eur Heart J* 1990; 11: 897-902.
22. Miller TD, Gersh BJ, Christian TF, Bailey KR, Bibbons RJ - Limited value of post-infarction thallium treadmill testing in the thrombolytic era. *Circulation* 1992; 86(suppl I): I-137.
23. Jain A, Myers H, Sapin PM, O'Rourke RA - Comparison of symptom-limited and low level exercise tolerance tests early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1816-20.
24. Reeder GS, Gersh BJ - Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 1996; 653-5.
25. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG et al - Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 Data Base. *Circulation* 1993; 88: 416-29.
26. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
27. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinase Nell'Infarto miocardico (GISSI) - Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
28. GUSTO Investigators - An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
29. Betriu A, Castaner A, Sanz GA et al - Angiographic findings 1 month after myocardial infarction: a prospective study of 259 survivors. *Circulation* 1982; 65: 1099-105.
30. Bertrand ME, Lefebvre JM, Laisne CL, Rosseau MF, Carre AG, Lekieffre JP - Coronary arteriography in acute transmural myocardial infarction. *Am Heart J* 1979; 97: 61-9.
31. Turner JD, Rogers WJ, Mantle JA, Rackley CE, Russel RO Jr - Coronary angiography soon after myocardial infarction. *Chest* 1980; 77: 58-64.
32. Schulman SP, Achuff SC, Grifflith LS et al - Prognostic cardiac catheterization variables in survivors of acute myocardial infarction: a five year prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1164-72.
33. Rogers WJ, Babb JD, Baim DS et al (for the TIMI II investigators) - Selective versus routine predischARGE coronary arteriography after therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin and aspirin for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1007-16.
34. Weiss AT, Maddahi J, Shah PK, Lew AS, Swan HJC, Ganz W, Berman DS - Exercise-induced ischemia in the streptokinase-reperfuse myocardium:

- relationship to extent of salvaged myocardium and degree of residual coronary stenosis. *Am Heart J* 1989; 118: 9-16.
35. Sutton JM, Topol EJ - Significance of a negative exercise Thallium test in the presence of a critical residual stenosis after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1278-86.
 36. McCully RB, ElZeky F, Vanderzwaag R, Ramanathan KB, Sullivan JM - Impact of patency of the left anterior descending coronary artery on long-term survival. *Am J Cardiol* 1995; 76: 250-4.
 37. Lomboy CT, Schulman DS, Grill HP, Flores AR, Orie JE, Granato JE - Redistribution thallium-201 Scintigraphy to determine myocardial viability early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 210-17.
 38. White HD, Cross DB, Elliot JM, Norris RM, Yee Tw - Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 61-7.
 39. Lee KS, Marwick TH, Cook AS et al - Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2687-94.