

# TRATAMENTO TROMBOLÍTICO DO ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

## Segunda de três partes

TERESA J.J.B. SOARES-COSTA, H. MESQUITA GABRIEL, J.T.S. SOARES-COSTA

Unidade de Cardiologia do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Maria. Unidade de Cuidados Intensivos de Coronários de Arsénio Cordeiro. Hospital de Santa Maria.

Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

### RESUMO

- V- Efeitos dos trombolíticos na recanalização coronária e na função ventricular.
- VI - Marcadores não invasivos de reperfusão.
- VII - O momento adequado para a terapêutica trombolítica.
- VIII- Efeitos secundários e consequências adversas.

### SUMMARY

#### Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. Second of three parts.

- V- Effects of thrombolytic therapy on coronary reperfusion and left ventricular function
- VI- Noninvasive markers of reperfusion.
- VII- Timing of thrombolysis.
- VIII- Side effects and adverse outcomes.

#### EFEITOS DOS TROMBOLÍTICOS NA RECANA- LIZAÇÃO CORONÁRIA E NA FUNÇÃO VENTRI- CULAR

##### A - TEORIA DA ARTÉRIA PERMEÁVEL

A teoria da artéria permeável sustenta que a reperfusão precoce da artéria coronária relacionada com o EAM resulta em salvamento do miocárdio, o qual preserva a função ventricular. Esta preservação, por sua vez, é responsável por uma melhoria da sobrevivência a curto e a longo prazo<sup>62-64</sup>. É possível que a preservação da função ventricular e a redução da mortalidade, após a reperfusão precoce, não sejam motivadas unicamente pela limitação do tamanho do enfarte, mas também por outros factores. Na verdade, observações de diversa natureza sugerem que as consequências da reperfusão

arterial são mais complexas do que se pensava inicialmente, devendo ser ampliada a teoria da artéria permeável<sup>62-64</sup>. Essas observações podem-se resumir do modo seguinte<sup>62</sup>:

a) A realização de arteriografia coronária em doentes com EAM transmural, não sujeitos a terapêutica trombolítica, permitiu observar que a função do VE estava melhor conservada nos doentes cuja artéria relacionada com o EAM era permeável do que naqueles em que essa artéria estava ocluída<sup>65,66</sup>, embora a reperfusão espontânea fosse tardia.

b) No ISIS-2 observou-se que existia uma redução significativa da mortalidade nos doentes tratados entre as 6 e as 12 horas depois do início dos sintomas de EAM, embora seja pouco crível que a reperfusão tardia tenha salvo uma quantidade suficiente de miocárdio para im-

\* Resumo actualizado dos artigos citados na primeira parte.

pedir uma deterioração acentuada da função ventricular e a consequente redução da mortalidade<sup>23</sup>.

c) A experimentação animal permitiu verificar que a reperfusão tardia, após a necrose miocárdica, reduzia a expansão do enfarte, a dilatação do ventrículo esquerdo e a formação de aneurismas, e melhorava a cicatrização<sup>67,68</sup>.

Destas observações nasceu o conceito de que a permeabilidade da artéria relacionada com o EAM era benéfica não só pela limitação do tamanho do enfarte, mas também por outros mecanismos, designadamente pelos seguintes<sup>62,64</sup>: melhoria da estabilidade eléctrica do coração<sup>64,69,70</sup>; efeitos benéficos na cicatrização e remodelação<sup>71,72</sup>; preservação da função diastólica<sup>73</sup>; favorecimento da irrigação miocárdica pela circulação colateral<sup>74</sup>; menor incidência de ruptura cardíaca<sup>75</sup>; salvamento do miocárdio independentemente do intervalo entre o início do quadro clínico de EAM e a administração do agente trombolítico, com a melhoria do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo (VE)<sup>76-78</sup>. No GISSI observou-se que a administração precoce ( $\leq 6$  horas) de SK não melhorava a fracção de ejeção (medida no ecocardiograma) mas que, a médio prazo, os volumes telediastólico e a extensão das alterações da mobilidade da parede do VE eram menores nos doentes tratados com SK do que no grupo testemunha. Parece existir miocárdio *hibernante* viável, sem evidência clínica de isquemia, nos doentes com ondas Q e estenose significativa da artéria relacionada com o EAM e que também irriga a zona de miocárdio *hibernante*. Se tal acontece, a reperfusão tardia pode ser benéfica no salvamento da referida zona do miocárdio. A recanalização da artéria relacionada com o EAM, mesmo tardia, pode fornecer vasos colaterais às porções viáveis do ventrículo<sup>62</sup>. A circulação colateral tem provavelmente uma importância maior nos doentes com reperfusão tardia ao fornecer uma irrigação miocárdica suficiente para retardar a morte dos miócitos da zona de miocárdio *hibernante*.

A **lesão por reperfusão** foi descrita como a morte celular que ocorre após a reperfusão de um tecido que previamente tinha sido isquemiado mas não necessariamente lesado de modo irreversível<sup>79</sup>. Deste modo; a reperfusão seria uma *espada de dois gumes*<sup>80</sup>: por um lado, o restabelecimento do fluxo sanguíneo salvaria o miocárdio isquémico, por outro, a restauração do fluxo poderia destruir as células ainda não irreversivelmente lesadas. A reperfusão aumenta o edema celular motivado pela isquemia que, por si só ou em associação com o fenómeno do *não refluxo* (impedimento, pelas células edemaciadas, do restabelecimento do fluxo a nível mi-

crovascular) pode potencialmente causar lesão celular. Contudo, parece que a reperfusão, embora possa acelerar a necrose dos miócitos irreversivelmente lesados, não provoca a morte, antes pelo contrário, dos miócitos viáveis<sup>81</sup>. A reperfusão causa frequentemente **alterações do ritmo cardíaco**, designadamente as seguintes:

a) Bradicardia sinusal transitória nos enfartes de localização inferior, muitas vezes associada a hipotensão arterial (reflexo de Bezold-Jarisch)<sup>82</sup>.

b) Extra-sístoles ventriculares, embora seja controverso se a reperfusão aumenta a sua incidência.

c) Ritmo ideoventricular acelerado e taquicardia ventricular que são mais frequentes quando a terapêutica trombolítica origina recanalização arterial. Estas arritmias têm sido consideradas como *marcadores* de reperfusão<sup>83</sup>.

## B- REPERFUSÃO, RECLUSÃO E PERMEABILIDADE CORONÁRIAS

As taxas de reperfusão e de reclusão coronárias só podem ser determinadas rigorosamente quando se realizam arteriografias coronárias antes e após o tratamento em causa, por exemplo, a administração de um fármaco fibrinolítico. A taxa de **reperfusão (ou recanalização)** é a relação, expressa em percentagem, entre o número de artérias relacionadas com o enfarte que estavam inicialmente ocluídas e que posteriormente ao tratamento deixaram de o estar e o número de artérias inicialmente ocluídas. A taxa de **reclusão** é a relação, expressa em percentagem, entre o número de artérias que reperfundiram e posteriormente ocluíram e o número de artérias que inicialmente tinham reperfundido. A **permeabilidade (ou desobstrução)** é determinada pela observação, em angiogramas efectuados num dado momento de evolução do EAM, da permeabilidade das artérias relacionadas com o enfarte. A taxa de permeabilidade é a relação, expressa em percentagem, entre o número de artérias relacionadas com o enfarte que se encontram permeáveis e o número total das artérias relacionadas com o enfarte, sendo as coronariografias realizadas num dado momento de evolução do EAM (p.ex., aos 90 min, às 12 h, às 3 semanas, etc). A taxa de permeabilidade depende do número de artérias inicialmente permeáveis, do número de artérias reperfundidas (espontaneamente ou como resultado da terapêutica) e do número de reclusões<sup>56</sup>. Os resultados de diversos estudos angiográficos permitem concluir o seguinte:

a) Nas primeiras 6 horas de evolução do EAM existe trombose oclusiva em 85% dos casos<sup>84</sup>.

b) A taxa de permeabilidade espontânea é de 35% entre

as 12 e 24 horas e de 83% às três semanas de evolução do EAM<sup>28</sup>.

c) Surge reoclusão coronária em 5 a 30% dos casos, geralmente cerca das 24 horas de evolução do EAM<sup>85</sup>.

As taxas de reperfusão e de reoclusão coronárias têm sido calculadas quase unicamente em estudos de terapêutica trombolítica por via intracoronária. Dum modo geral, essas taxas variam com o intervalo de tempo que decorre entre a primeira e as subsequentes coronariografias.

Cairns et al<sup>56</sup> publicaram uma revisão dos estudos acerca dos efeitos de diversos trombolíticos na recanalização e na permeabilidade das artérias coronárias responsáveis pelo EAM. Essa revisão também se encontra resumida em um artigo de Soares-Costa<sup>55</sup>. Esses estudos abrangem um número pequeno de doentes. Alguns incidiram sobre a reperfusão coronária e outros sobre a permeabilidade coronária. Em diversos estudos o trombolítico foi administrado por via intracoronária, em outros por via intravenosa. Vários estudos compararam os efeitos de vários trombolíticos sobre a reperfusão ou a permeabilidade coronárias. Do conjunto *dos estudos acerca das taxas de recanalização e de permeabilidade no EAM, após terapêutica com fármacos trombolíticos por via IV, pode-se concluir que essas taxas são maiores quando se administra tPA em doses adequadas do que quando se usa SK ou APSAC.*

A hipótese de que a mais rápida restauração do fluxo através a artéria relacionada com o EAM, após o início da terapêutica trombolítica, pode preservar melhor a função do VE e, deste modo, aumentar a sobrevivência do EAM (por outras palavras, a teoria da artéria permeável) recebeu um contributo importante para a sua confirmação com os resultados do **ramo angiográfico do GUSTO**<sup>63,86-88</sup>. No subestudo angiográfico<sup>86</sup> do GUSTO foram incluídos 2.431 doentes abrangidos no estudo principal, isto é, doentes com EAM nas primeiras seis horas de evolução. Esses doentes foram aleatorizados para os quatro diferentes regimens de tratamento: tPA *acelerado* mais heparina IV; SKIV mais heparina subcutânea; SKIV mais heparina IV; SK+tPA+heparina IV. Os 2.431 doentes foram também aleatorizados para fazerem angiocardiografia em quatro ocasiões diferentes em relação ao início do tratamento trombolítico: 90 minutos; 180 minutos; 24 horas; 5 a 7 dias. Os doentes que fizeram angiografia aos 90 minutos repetiram-na 5 a 7 dias depois. Foi averiguado, em todos os doentes sujeitos a estudo, qual a artéria relacionada com o enfarte e qual o fluxo que a atravessava. A artéria relacionada com o enfarte foi identificada pela localização dos sinais elec-

trocardiográficos de EAM, pela localização das alterações da mobilidade da parede na ventriculografia e pela presença de uma estenose ou de um trombo na artéria correspondente. O fluxo na artéria relacionada com o EAM foi determinada durante a injeção inicial do agente de contraste da angiocardiografia e foi graduado conforme o descrito no Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)<sup>42</sup>: *grau 0* - falta de fluxo anterógrado para além do ponto de oclusão; *grau 1* - penetração parcial do agente de contraste para além da obstrução mas com enchimento incompleto da porção distal; *grau 2* - permeabilidade com opacificação completa da porção distal do vaso mas com enchimento atrasado ou com depuração tardia do agente de contraste; *grau-3* - fluxo normal. Com o objectivo de se avaliar a função do VE determinaram-se a fracção de ejeção, o índice do volume telessistólico (IVTS) e os seguintes indicadores da mobilidade regional da parede do VE: movimento da parede (expresso como a excursão média dos segmentos deprimidos da zona necrosada); número de segmentos anormais (com 2 desvios padrões inferiores ao normal); percentagem de doentes com preservação do movimento regional da parede. Os resultados do ramo angiográfico do GUSTO<sup>86</sup> são apresentados nos Quadros X, XI e XII.

Quadro X - GUSTO<sup>86</sup> - Taxa de Permeabilidade e de Reoclusão

Variável	SK+Heparina SC%	SK+Heparina IV%	tPA "acelerado" %	SK+tPA %
<b>Permeabilidade</b>				
Vasos Permeáveis (graus 2+3 do TIMI)				
Aos 90 minutos	54	60	81*+	73+
Aos 180 minutos	73	74	76	85
Às 24 horas	77	80	86	94++
Aos 5 a 7 dias	72	84	84°	80
Reperfusão Completa (grau 3 do TIMI)				
Aos 90 minutos	29	32	54*+	38
Aos 180 minutos	35	41	43	53
Às 24 horas	51	41	45	60
Aos 5 a 7 dias	51	58	58	55
<b>Reoclusão</b>				
De grau 2 aos 90 min ao grau 0 ou 1**	5,4	10,3	3,1	5,6
De grau 3 aos 90 min ao grau 0 ou **	7,4	1,4	7,4	4,3
Reoclusão total	6,4	5,5	5,9	4,9

SC-subcutânea. IV intravenosa

\* p=0,032 para a comparação deste grupo com o grupo tPA+SK

+ p<0,001 para a comparação deste grupo com os grupos SK+heparina subcutânea (SC) ou intravenosa (IV).

++ p<0,001 para a comparação deste grupo com o grupo SK+heparina SC.

° p=0,032 para a comparação deste grupo SK+heparina SC.

\* p<0,001 para a comparação deste grupo com o grupo SK+tPA

\*\* no seguimento aos 5 a 7 dias.

Quadro XI - GUSTO<sup>86</sup> – Função Ventricular Esquerda

Variável	SK+Heparina na SC%	SK+Heparina na IV%	tPA <sup>o</sup> acelerado <sup>o</sup> %	SK+tPA %
Aos 90 min	n=242	n=231	n=246	n=248
Fracção de ejeção(%)	58±15	57±15	59±15	58±15
IVTS (ml/m <sup>2</sup> )	28±15	30±17	27±16XX	29±16
Movimento da parede	2,5±1,5	-2,7±1,4++	-2,4±1,4++	-2,4±1,5
N <sup>o</sup> de segmentos anormais	23±17	25±18	21±19§	24±19
Preservação do MRP (% do grupo)	18	19	29**	21
Aos 5-7 dias	n=186	n=171	n=197	n=179
Fracção de ejeção(%)	57±14	58±14	59±14	58±16
IVTS (ml/m <sup>2</sup> )	31±14	29±15	28±13	30±16
Movimento da parede	-2,4±1,4	-2,1±1,5**	2,0±1,5 <sup>o</sup>	-2,2±1,6
N <sup>o</sup> de segmentos anormais	21±17	20±19	17±16**	21±19
Preservação do MRP (% do grupo)	21	34§§	31	30

IVTS-índice do volume tele-sistólico. MRP-movimento regional da parede. O movimento da parede é expresso como a magnitude média dos segmentos depressivos da zona do enfarte; o movimento da parede foi considerado preservado se todos os segmentos da zona do enfarte eram normais. Os segmentos da zona do enfarte foram considerados anormais se eram mais de dois desvios padrões inferiores ao normal.

XX p=0,037 para a comparação deste grupo com os grupos SK+heparina intravenosa.

++ p<0,018 para a comparação deste grupo com os grupos SK+heparina subcutânea (SC) ou intravenosa (IV).

§ p=0,027 para a comparação deste grupo com os grupos SK+heparina IV ou SC.

\*p=0,035 para a comparação deste grupo com o grupo SK-tPA.

\* p<0,001 para a comparação deste grupo com os grupos SK+heparina IV ou SC.

\*\* p=0,014 para a comparação deste grupo como grupo SK+heparina SC.

<sup>o</sup>p=0,05 para a comparação deste grupo como grupo SK+heparina SC.

\*\* p=0,05 para a comparação deste grupo com os grupos SK+heparina IV ou SC.

§§ p=0,006 para a comparação deste grupo com os grupos SK+heparina IV ou SC.

Quadro XII - GUSTO<sup>86</sup> – Efeito da Permeabilidade, aos 90 minutos, sobre a Função do VE

Variável	TIMI 0	TIMI 1	TIMI 2	TIMI 3
Aos 90 min	n=233	n=84	n=275	n=370
Fracção de ejeção(%)	55±15	55±15	56±15	62±4XX++
IVTS (ml/m <sup>2</sup> )	31±17	33±21	29±14	26±14XX++
Movimento da parede	-2,8±1,3	-2,7±1,2	-2,6±1,4	-2,2±1,5XX++
N <sup>o</sup> de segmentos anormais	26±17	26±19	27±19	18±17XX++
Preservação do MRP (% do grupo)	11	17	19§	31XX++
Aos 5-7 dias	n=171	n=63	n=212	n=284
Fracção de ejeção (%)	56±14	54±12	56±14	61±14XX++
IVTS (ml/m <sup>2</sup> )	32±16	34±13	30±13	26±14XX++
Movimento da parede	-2,5±1,2	-2,7±1,2	-2,3±1,4	1,8±1,7XX++
N <sup>o</sup> de segmentos anormais	23±18	20±19	22±18	15±16XX++
Preservação do MRP (% do grupo)	18	22	27*	39XX <sup>o</sup>

XX p<0,001 para a comparação deste grupo com os grupos com os graus 0 e 1 do TIMI.

++ p<0,001 para a comparação deste grupo com o grupo com o grau 2 do TIMI

§p=0,026 para a comparação deste grupo com os grupos com os graus 0 e 1 do TIMI.

p=0,034 para a comparação deste grupo com os grupos com os graus 0 e 1 do TIMI.

<sup>o</sup>p=0,007 para a comparação deste grupo com o grupo com o grau 2 do TIMI.

Ver legenda do Quadro XI

Resumidamente, verificou-se o seguinte:

a) Ao fim de 90 minutos após o início da terapêutica trombolítica, a permeabilidade foi significativamente maior no grupo tPA *acelerado* do que nos dois grupos SK e do que no grupo SK+tPA, quer considerando os graus 2 e 3 combinados, quer unicamente o grau 3 (fluxo normal) do TIMI. Ao fim de 180 minutos, 24 horas e de 5 a 7 dias não existiam praticamente diferenças significativas entre os diversos grupos terapêuticos. O número de reoclusões não foi significativamente diferente entre os quatro regimens terapêuticos, assim como as evoluções do grau 2 do TIMI para os graus 0 ou 1, e do grau 3 para os graus 0 ou 1 (Quadro X).

b) Aos 90 minutos após o início do tratamento fibrinolítico, os doentes do grupo tPA *acelerado* tinham significativamente melhor função do VE do que os doentes dos outros grupos. Aos 5 a 7 dias, também a função do VE estava significativamente melhor conservada no grupo tPA *acelerado*. Quando se comparam os valores relativos à função do VE dos 5 a 7 dias com os do 90 minutos, verifica-se uma ligeira melhoria aos 5-7 dias (Quadro XI).

c) No subestudo angiográfico do GUSTO verificou-se que as taxas de mortalidade, conforme os regimens de tratamento, eram semelhantes às encontradas no estudo principal: SK + heparina subcutânea-7,5%; SK + heparina IV-7,5%; tPA *acelerado*-5,3%; SK + tPA - 7,8%. A mortalidade aos 30 dias foi influenciada pelo número de vasos com obstrução igual ou superior a 75%: 3,5% na doença de um vaso (62% da totalidade dos doentes); 6,5% na doença de dois vasos (24% da totalidade dos doentes); 11,2 % na doença de três vasos (14% da totalidade dos doentes). Estas taxas de mortalidade eram significativamente diferentes umas das outras: doença de um vaso vs doença de dois vasos, p = 0,003; doença de dois vasos vs doença de três vasos, p = 0,02; doença de um vaso vs doença de três vasos, p < 0,001. A distribuição dos indivíduos com doença de um, dois ou três vasos, pelos quatro regimens terapêuticos, não era significativamente diferente. A permeabilidade aos 90 minutos, consoante os graus do TIMI, influenciou significativamente a taxa de mortalidade aos 30 dias: grau 0 ou 1 - 8, 9%; grau 2 ou 3 - 5,7% (p = 0,009). A taxa de mortalidade do grau 2 foi de 7,4% e do grau 3 de 4,4%.

d) A associação entre o grau de permeabilidade aos 90 minutos e a função do VE (avaliada aos 90 minutos e aos 5 a 7 dias) está sintetizada no Quadro XII. Os doentes que, aos 90 minutos, se encontravam no grau 3 do TIMI tinham uma função do VE significativamente mais preservada (aos 90 minutos e aos 5 a 7 dias) do que os

que estavam nos graus 0, 1 ou 2, seja aos 90 minutos, seja aos 5-7 dias, com duas excepções.

Dois estudos angiográficos tiveram como objectivo comparar a permeabilidade da artéria responsável pelo EAM entre grupos de doentes tratados com reteplase ou com tPA<sup>89,90</sup>. No RAPID 1<sup>89</sup>, que abrangeu 606 doentes, a dose de reteplase foi dada em três *bolus* e a dose de tPA foi a clássica (administrada durante 3 horas). No RAPID 2<sup>90</sup>, a dose de reteplase foi administrada em duas doses de 10 MU, com intervalo de 30 minutos, e o tPA foi administrado em regimen *acelerado*. No RAPID 1, ao fim de 90 minutos, as taxas de fluxo grau 3 do TIMI eram de 63% no grupo reteplase, e de 47% no grupo tPA ( $p < 0,05$ )<sup>89</sup>. No RAPID 2, ao fim de 90 minutos, as taxas de fluxo grau 3 do TIMI eram 60% no grupo reteplase e de 45% no grupo tPA *acelerado* ( $p < 0,05$ )<sup>90</sup>. Em resumo: a reteplase em relação ao tPA, ao fim de 90 minutos, aumenta significativamente mais a permeabilidade da artéria coronária responsável pelo EAM.

**Conclusões** - Dos estudos atrás referidos, em relação aos aspectos da angiografia coronária, e em especial aos resultados do *ramo* angiográfico do GUSTO<sup>86</sup>, parece razoável concluir-se o seguinte:

a) Quanto mais rápida e completa for a reperfusão coronária menor será a mortalidade.

b) A permeabilidade precoce da artéria relacionada com o enfarte associa-se com um melhor desempenho do VE (menor depressão do movimento regional da parede da zona do enfarte; menos segmentos anormais da parede e mais alta prevalência da função sistólica quase intacta).

c) Quanto mais alto o grau de permeabilidade da artéria relacionada com o EAM maior será o benefício na função do VE.

d) O GUSTO e o seu subestudo angiocardiógráfico confirmam, de modo substantivo e elegante, a teoria da artéria permeável: pela primeira vez foi estabelecida uma relação directa entre a precocidade e o grau de recanalização da artéria relacionada com o enfarte, a preservação da função ventricular e a sobrevivência<sup>63,86-88,91</sup>. Como escreveu Braunwald: *The GUSTO angiographic substudy, wich resoundingly confirms the open-artery theory...*<sup>63</sup>.

### C - EFEITOS DA TROMBÓLISE NA FUNÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A gravidade da doença coronária e o tamanho da necrose são os determinantes principais do prognóstico, a curto e a longo prazo, do enfarte do miocárdio. O estado da função do ventrículo esquerdo (VE) depende do

tamanho do enfarte e constitui uma determinante do prognóstico. A avaliação da função do VE costuma ser realizada 7 a 10 dias após o início do quadro clínico de EAM para permitir a recuperação do miocárdio aturdi-do<sup>56</sup>. Os principais ensaios clínicos acerca da função do VE no EAM, após trombólise, baseiam-se na determinação da fracção de ejeção por ecocardiografia, por angiocardiógrafia de radionúclidos, ou por angiocardiógrafia de contraste. Nenhum ensaio abrangeu mais de 1.000 doentes, excepto o ramo angiográfico do GUSTO<sup>86</sup>. Os resultados desses ensaios foram apresentados resumidamente nos artigos de Cairns et al<sup>56</sup> e de Soares-Costa<sup>55</sup>. A fracção de ejeção foi significativamente maior no grupo de doentes que recebeu trombolítico por via intravenosa que no grupo testemunha, quer em três estudos em que foi administrada SK<sup>19-21</sup>, quer em cinco estudos em que foi administrado tPA<sup>28,30-32</sup>. No GISSI-2, a prevalência de FE  $\leq 35\%$  não foi significativamente diferente entre o grupo SKIV (2,2%) e o grupo tPAIV (2,5%)<sup>45</sup>.

Dos resultados destes estudos, e principalmente do ramo angiográfico do GUSTO<sup>86</sup> (Quadro XI), parece razoável concluir que existe um benefício, embora modesto, do tratamento trombolítico sobre a função do VE no EAM. A administração de tPA, em regime «acelerado», parece ser mais benéfica na preservação da função do VE do que a administração de SK<sup>86</sup>.

### MARCADORES NÃO INVASIVOS DE REPERFUSÃO

No momento presente, a determinação rigorosa da existência de recanalização e do grau de permeabilidade da artéria relacionada com o enfarte só é possível por meio da angiografia coronária<sup>92,93</sup>. Todavia, não parece desejável nem exequível que se realize uma coronariografia, por rotina, logo após a terapêutica trombolítica. Por um lado, a angiografia coronária comporta (mesmo em centros com grande experiência) morbidade e mortalidade e, se efectuada imediatamente depois da trombólise, associa-se a um risco não desprezível de hemorragia no local de introdução do cateter. Por outro lado, a maioria dos estabelecimentos de saúde onde se administra a terapêutica trombolítica não possui (mesmo nos países industrializados de mercado livre) os meios materiais e humanos necessários para a realização de uma angiografia coronária.

Foi demonstrado, no animal de experiência, que a reperfusão de uma artéria coronária ocluída é seguida por alterações do segmento ST do electrocardiograma (ECG), do ritmo cardíaco e da actividade sérica dos en-

zimas cardíacas. Por outro lado, verificou-se que a recanalização coronária, no homem, era seguida pelo desaparecimento da característica dor torácica do EAM. Estes dados experimentais e clínicos constituem a base para o reconhecimento da reperfusão à *beira da cama do doente*<sup>46</sup>. Têm sido descritos os seguintes **marcadores não invasivos de reperfusão**:

1. Melhoria ou desaparecimento da dor torácica<sup>94,95</sup>.
2. Diminuição ou normalização do supradesnivelemento do segmento ST<sup>92,93</sup>.
3. Aparecimento de arritmias de reperfusão<sup>93-95</sup>.
4. Libertação acelerada de enzimas cardíacos<sup>92,93</sup>.

É controverso o valor destes marcadores não invasivos para predizer com rigor se houve ou não reperfusão. Foram efectuados diversos estudos com o objectivo de determinar esse valor, usando como referencial a existência ou não de permeabilidade na angiografia da artéria relacionada com o enfarte, realizada imediatamente após a terapêutica trombolítica<sup>92-95</sup>. A combinação de diversos marcadores não invasivos de reperfusão parece aumentar a probabilidade de predizer com rigor se houve ou não reperfusão<sup>92,93</sup>. Uma revisão deste tema encontra-se em um artigo de Soares-Costa<sup>55</sup>. No Quadro XIII é referido o valor predizente de diversos marcadores não invasivos de reperfusão coronária, usando como referencial os dados fornecidos pela arteriografia coronária<sup>92</sup>. A melhoria (ou desaparecimento) da dor torácica é muito subjectiva e pode frequentemente resultar do efeito da terapêutica analgésica. Hoje em dia, na prática clínica, convém usar o registo da derivação com maior supradesnivelemento do segmento ST que será repetido cada 10 minutos. Se houver uma rápida descida  $\geq 50\%$ , nas primeiras três horas após a trombólise, é provável que tenha ocorrido reperfusão coronária, se tal descida não se der nesse período de tempo é muito possível que a oclusão persista. Nas situações de enfarte com elevações ligeiras do segmento ST pode ser útil o uso do somatório dos supradesnivelementos de ST.

**Quadro XIII - Valor Preditor de Marcadores Não Invasivos de Reperfusão Coronária**

Marcador	Sensibilidade	Especificidade%	Valor Preditor %	
			Positivo	Negativo
PicodaCK <12h	84	95	98	64
XX Elevação de ST > 50%	60	95	97	42
Arritmias de Reperfusão	63	89	97	43
Pico da CK + XX ST	97	90	95	90
Pico da CK + XX ST + AR	100	90	97	100

XX diminuição. ST - segmento ST. AR-arritmias de reperfusão.

Hohnloser et al<sup>92</sup>

Estão em estudo outros marcadores da reperfusão coronária tais como o doseamento das isoformas das CK-MM e CK-MB, da mioglobina, da troponina T e da troponina I para além da electrocardiografia de Holter, do registo contínuo das doze derivações do ECG e da vectocardiografia contínua<sup>55</sup>.

**Conclusões:** A análise conjunta de diversos marcadores não invasivos de reperfusão parece aumentar a possibilidade de se predizer com rigor a existência ou não existência de reperfusão da artéria relacionada com o enfarte. Dos marcadores não invasivos de reperfusão que entraram na prática clínica, a redução do supradesnivelemento do segmento ST e a elevação precoce da actividade plasmática das CK e CK-MB parecem ser os mais eficazes em predizer a existência ou não existência de recanalização<sup>92,94</sup>. É possível que a vigilância contínua com multiderivações e tempo real do supradesnivelemento do segmento ST e o doseamento rápido e simples de substâncias libertadas mais precocemente pela reperfusão coronária melhorem a probabilidade de classificação correcta, por marcadores não invasivos, dos doentes reperfundidos e não reperfundidos, tendo em vista a eventual aplicação de terapêutica invasiva a estes últimos.

## O MOMENTO ADEQUADO PARA A TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA

A demonstração experimental no animal<sup>96</sup> e em ensaios clínicos<sup>17</sup> da relação inversa entre a duração da oclusão coronária e a redução da mortalidade, levou ao estudo da administração de fármacos trombolíticos antes do doente chegar ao hospital. Foram publicados cinco estudos<sup>97-101</sup> comparando o efeito sobre a mortalidade da administração pré-hospitalar de terapêutica trombolítica, com a mesma em contexto hospitalar (Quadro XIV). Em nenhum estudo houve diferença significativa

**Quadro XIV - Comparação entre a Terapêutica Trombolítica Pré-Hospitalar e Hospitalar**

Estudo	Fármaco	Intervalo *	Mortalidade Hospitalar		p
			Grupo Pré-Hospitalar	Grupo Hospitalar	
Castaigne (97)	APSAC	60	3/50	2/50	0,60
Schofer (98)	UK	43	1/40	2/38	0,50
GREAT (99)	APSAC	130	11/163	17/148	0,10
MITI(100)	tPA	33	10/175	15/185	0,40
EMIP (101)	APSAC	55	266/2.750	303/2.719	0,08
Redução de risco	17%	0,03			

\* Intervalo médio entre as injeções pré-hospitalar e hospitalar.

da mortalidade, sendo aquela diferença significativa só quando se combina os cinco ensaios (redução da mortalidade de 17%,  $p < 0,03$ ). De notar as pequenas amostras dos estudos, englobando apenas um deles mais de 1.000 doentes, isto é, permitindo a existência de *erro tipo II* (resultado falso negativo).

Vários estudos procuram determinar o intervalo máximo após o início do EAM em que a terapêutica trombolítica é ainda benéfica. Os resultados de duas meta-análises<sup>15,23</sup> e do estudo ISIS-2<sup>23</sup> mostram uma redução significativa da mortalidade de 11 a 14% em doentes tratados entre 6 e 24 horas após o início dos sintomas. O EMERAS<sup>102</sup> e o LATE<sup>103</sup> estudaram o efeito da administração de SK e rTPA, de forma aleatorizada, em 3.871 e 5.711 doentes, respectivamente, entre as 6 e as 24 horas de evolução de EAM. Em ambos os estudos observou-se que existia uma redução de mortalidade no subgrupo de intervenção tratado entre as 6 e 12 horas, sendo aquela significativa apenas no estudo LATE (redução de 25,6%,  $p = 0,02$ ). Os resultados dos estudos ISIS-2<sup>23</sup> e LATE<sup>103</sup> sugerem que os doentes com EAM podem beneficiar de tratamento trombolítico até às 12 horas de evolução. É possível que o benefício da trombólise tardia seja devido, não à preservação de miocárdio, mas à redução da dilatação ventricular esquerda, à menor ocorrência de arritmias e ao desenvolvimento de circulação colateral, mediados pela recanalização da artéria relacionada com o EAM.

## EFEITOS SECUNDÁRIOS E CONSEQUÊNCIAS ADVERSAS

### A - EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os principais efeitos secundários da terapêutica trombolítica são as hemorragias, as reacções alérgicas e a hipotensão arterial.

**Hemorragias** - As hemorragias associadas à terapêutica trombolítica são habitualmente descritas como hemorragias *minor* e *major*, incluindo-se neste último grupo a necessidade de transfusão de sangue, a descida significativa de hemoglobina e a hemorragia cerebral. Esta última é uma complicação geralmente grave pela mortalidade e pelas sequelas neurológicas associadas.

Nos estudos de SK iv, as hemorragias foram observadas em cerca de 4% dos doentes contra cerca de 1% no grupo de controlo<sup>56</sup>. As hemorragias com necessidade de transfusão ocorreram apenas em 0,5% dos doentes tratados. Estudos comparando directamente vários trombolíticos descrevem resultados algo díspares. Existiram mais hemorragias com APSAC e rTPA do que com SK no

estudo ISIS-3<sup>52</sup> e GISSI-2<sup>45</sup>, mas acontecendo o inverso no GUSTO<sup>47</sup> (mais com SK do que com rTPA). Em relação a hemorragias *major* observou-se pequena (ISG<sup>46</sup>) ou nenhuma diferença (ISIS-3<sup>52</sup> e GUSTO<sup>47</sup>) entre o rTPA e a SK. Para cada trombolítico, a incidência de hemorragias *major* e cerebral é maior com o uso concomitante de heparina. Antes da introdução dos trombolíticos, a incidência de AVCs no EAM era de 1%, dos quais 0,4% eram hemorrágicos<sup>104</sup>. Numa revisão de diversos estudos<sup>104</sup>, envolvendo um total de 36.002 doentes tratados com trombolíticos e anticoagulantes, foi notado um ligeiro aumento da incidência de AVC hemorrágico, de 0,4 a 0,7%. A incidência total de AVCs manteve-se inalterada, sugerindo a existência de uma redução de acidentes tromboembólicos concomitante. No GUSTO<sup>47</sup> verificou-se o seguinte: 1) a incidência de hemorragias graves não foi significativamente diferente entre os quatro regimens terapêuticos; 2) as hemorragias moderadas foram significativamente menos frequentes no grupo tPA acelerado + heparina IV do que em ambos os grupos SK; 3) os acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos foram significativamente mais frequentes no grupo tPA acelerado+heparina IV e no grupo tPA+SK+heparina IV do que em ambos os grupos SK (Quadro IX).

Um inibidor directo de trombina, a hirudina, foi administrado a doentes com EAM em dois ensaios clínicos: o TIMI-9A<sup>105</sup> e HIT III<sup>106</sup>. Os ensaios foram suspensos em virtude da elevada incidência de hemorragias intracraneeanas. Esperam-se os resultados de dois estudos (GUSTO II b e TIMI-9B) em que a hirudina foi administrada em doses inferiores às usadas no TIMI-9 e no HIT III.

Do atrás exposto, pode-se concluir que as hemorragias no seu conjunto e as hemorragias cerebrais são mais frequentes quando se associa a heparina à terapêutica trombolítica<sup>46,52</sup>. É possível que a SK seja o trombolítico que menos se acompanhe de hemorragias cerebrais<sup>46,47,52</sup>.

**Reacções alérgicas** - A SK é uma proteína produzida por estreptococos grupo B de Lancefield. A presença de anticorpos contra a SK é um fenómeno quase ubíquo. Como as doses terapêuticas habituais são elevadas, a fracção neutralizada pelos anticorpos é usualmente desprezível. No entanto, após este estímulo antigénico, os níveis de anticorpos sobem, podendo ser suficientes para neutralizar a dose habitual de SK ou APSAC a partir do terceiro dia e durante um período que se pode prolongar durante anos<sup>107</sup>. É assim razoável a utilização rTPA em eventuais tratamentos futuros.

As reacções alérgicas, tais como febre, urticária, erupção cutânea e broncoespasmo, podem ocorrer mesmo com baixos títulos de anticorpos, e são provavelmente menos frequentes com as preparações purificadas actuais. Em doentes tratados com SK<sup>17,19,23,52</sup> ou APSAC<sup>25</sup>, a incidência de reacções alérgicas é cerca de 5% e a anafilaxia é inferior a 1%. É duvidoso que o rtPA cause verdadeiras reacções alérgicas<sup>56</sup>.

**Hipotensão arterial** - A descida de pressão arterial durante a infusão de agentes trombolíticos é comum, em particular com a SK e o APSAC. O mecanismo é mal compreendido, e possivelmente envolve a produção de bradicinina, que possui propriedades vasodilatadoras, mediada pela plasmina libertada para a circulação. A presença de hipotensão acentuada persistente deve ser tratada com suspensão de infusão, colocação do doente em posição de Trendelenburgo, infusão de fluidos e atropina. É habitualmente possível retomar a infusão de trombolítico após a normalização da pressão arterial. A incidência de hipotensão arterial persistente é cerca de 10%<sup>17,19,20,23,25,29</sup> sendo menor em doentes tratados com rtPA.

## B - CONSEQUÊNCIAS ADVERSAS

**Reenfarte do miocárdio** - Após recanalização, a artéria relacionada com o enfarte permanece em geral estenosada, resultado da lesão aterosclerótica e do trombo residual, e exposta ao risco de reoclusão e consequente reenfarte. A incidência de reoclusão varia entre 5 a 30%, não sendo previsível a partir das características angiográficas da lesão residual<sup>108</sup>. A incidência de reenfarte em diversos estudos com SK iv é muito constante, sendo cerca de 4 %, mais 1 a 2% do que a dos doentes de controlo<sup>56</sup>. Os estudos ISIS-3<sup>52</sup> e GISSI<sup>45</sup>, comparando directamente SK e rtPA, documentaram uma menor incidência de reenfartes nos doentes tratados com rtPA, embora aquela diferença fosse significativa apenas no ISIS-3 (SK 3,5 e rtPA - 2,9%,  $p < 0,05$ ). No estudo GUSTO<sup>47</sup> não foi observada diferença significativa entre os vários regimens de tratamento com SK e rtPA em relação ao reenfarte. É importante notar que a taxa de reenfarte é superior nos doentes submetidos a trombolise, do que nos doentes de controlo, durante um período que se prolonga até aos seis meses após o EAM<sup>25,29</sup>. Pode ser assim necessário o recurso a terapêuticas complementares como a angioplastia ou o uso de antitrombóticos.

**Angina pós-enfarte.** A recanalização coronária consequente à terapêutica fibrinolítica não é perfeita, ficando geralmente o vaso com uma estenose significativa o que

predispõe à ocorrência de angina pós-enfarte. Todavia, a sua incidência não foi significativamente diferente entre os doentes tratados com SK ou com o tratamento convencional<sup>17</sup>, com APSAC ou com placebo e com tPA ou com placebo<sup>29</sup>. No GUSTO<sup>47</sup> verificou-se que a isquemia recorrente não era significativamente diferente entre os quatro regimens terapêuticos: SK + heparina subcutânea- 19,9%; SK + heparina IV- 19,6%; SK + tPA + heparina IV - 18,8%; tPA *acelerado* + heparina intravenosa - 19,0%. A utilização de revascularização coronária foi semelhante nos quatro grupos de tratamento: angioplastia em 15% dos doentes e cirurgia coronária directa em 9%.

**Outras Complicações do Enfarte** - A rotura cardíaca é uma complicação gravíssima do EAM, embora actualmente possa ter solução cirúrgica. Surge em cerca de 3% dos doentes com EAM que chegam ao hospital, onde constitui a segunda causa de morte do EAM (cerca de 20% a 36%), sendo a primeira a falência mecânica do coração, traduzida clinicamente por insuficiência cardíaca congestiva e/ou choque. A taxa de incidência da rotura cardíaca não parece ser significativamente diferente entre os doentes tratados e não tratados com fibrinolíticos e entre o uso de diversos fármacos trombolíticos<sup>47,52</sup>. No GISSI<sup>17</sup>, a taxa de incidência de rotura cardíaca aumentou progressivamente com o tempo até ao tratamento: 0,7% das 0 às 3 horas, 1,2% das 3 às 6 horas, 1,3% das 6 às 9 horas e 2,0% das 9 às 12 horas. O estudo de Honan et al<sup>109</sup> sugere a existência de uma *janela* de tempo (cerca das 11 às 21 horas após o início dos sintomas de EAM) durante a qual se mantém o efeito benéfico da terapêutica trombolítica sobre a mortalidade, embora aumente o risco de rotura cardíaca. Note-se que o estudo de Honan et al<sup>109</sup> é uma meta-análise (método passivo de críticas) de quatro ensaios que abrangeram um número reduzido de doentes tratados com SK, em doses muito diferentes de estudo para estudo, e quando ainda não havia grande experiência da terapêutica trombolítica (1969; 1971; 1979; 1981).

De um modo geral, pode-se afirmar que as principais complicações do EAM, exceptuando algumas arritmias, são menos frequentes nos doentes tratados com fármacos trombolíticos do que nos doentes sujeitos à terapêutica convencional e/ou placebo. A incidência das seguintes complicações é significativamente inferior no grupo tratado com fibrinolítico do que no grupo testemunha: insuficiência do VE<sup>17</sup>, choque<sup>29</sup>, embolia pulmonar ou sistémica<sup>17</sup> e pericardite<sup>17,25,30</sup>. Pelo contrário, as seguintes arritmias são significativamente mais frequentes nos doentes sujeitos a terapêutica trombolítica

do que no grupo testemunha: bradicardia sinusal<sup>23,25</sup>, taquicardia ventricular ( $\leq 120$  pulsações/minuto)<sup>25</sup>, extra-sístoles ventriculares aos pares e isoladas<sup>25</sup>. No GISSI -2<sup>45</sup> (SK vs tPA), no International Study Group<sup>46</sup> (SK vs tPA) e no ISIS-3<sup>52</sup> (SK vs tPA vs APSAC) compararam-se as incidências de diversas complicações do EAM nos doentes tratados com vários trombolíticos, não se tendo encontrado diferenças significativas, designadamente em relação às incidências das seguintes complicações: insuficiência do VE<sup>52</sup>, choque<sup>45,46,52</sup>, embolia pulmonar ou sistémica<sup>45,52</sup>, ruptura cardíaca<sup>52</sup>, assístole<sup>45,52</sup>, bloqueio auriculoventricular completo<sup>45</sup>, fibrilhação ventricular<sup>45,46,52</sup> e taquicardia ventricular<sup>45</sup>. Pelo contrário, no GUSTO<sup>47</sup> verificou-se que diversas complicações do EAM eram significativamente menos frequentes no grupo tPA *acelerado* do que em ambos os grupos SK (Quadro XV).

Dos resultados de dois estudos<sup>110,111</sup>, parece poder-se concluir que o significativo benefício da terapêutica trombolítica na mortalidade do EAM não está relacionado com uma causa de morte particular. Todavia, é desejável que se realizem estudos abrangendo um número maior

Quadro XV - GUSTO - Outras Complicações do EAM

Complicação	SK+hepa- rina SC %	SK+hepa- rina IV %	tPA acelerado+ heparina IV %	SK+tPA+ hepa- rina IV %	p *
Reações alérgicas	5,7	5,8	1,6	5,4	<0,001
Anafilaxia	0,7	0,6	0,2	0,6	<0,001
Insuficiência cardíaca congestiva	17,5	16,8	15,2	16,8	<0,001
Choque cardiogénico	6,9	6,3	5,1	6,1	<0,001
Hipotensão mantida	13,3	12,5	10,1	12,4	<0,001
Bloqueio auriculoventricular **	9,5	8,7	7,3	8,4	<0,001
Taquicardia ventricular sustentada	6,8	6,5	5,6	6,1	0,001
Fibrilhação ventricular	7,1	6,9	6,3	6,9	0,02
Assístole	6,0	6,4	5,3	6,4	0,003
Fibrilhação ou «flutter» auriculares	9,9	9,8	8,6	9,1	0,001
Reenfarte	3,4	4,0	4,0	4,0	0,26
Isquemia recorrente	19,9	19,6	19,0	18,8	0,14
Insuficiência mitral aguda	1,6	2,6	1,3	1,4	0,11
Ruptura do septo interventricular	0,5	0,4	0,4	0,6	0,59

\* Valor de p entre o tPA acelerado e ambos os grupos SK

\*\* Bloqueio do segundo e terceiro graus.

SC- subcutânea. IV - intravenosa.

de doentes para se confirmar ou infirmar esta conclusão.