

# TRATAMENTO TROMBOLÍTICO DO ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO\*

## Primeira de três partes

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

Unidade de Tratamento Intensivo de Coronários de Arsénio Cordeiro. Hospital de Santa Maria.

Faculdade de Medicina de Lisboa. Unidade de Cardiologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil.

Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

### RESUMO

- I - Fundamentos da terapêutica trombolítica no enfarte agudo do miocárdio (EAM).
- II- Fármacos activadores da fibrinólise.
- III- Efeito dos fibrinolíticos na mortalidade do EAM
- IV - Comparação dos efeitos de diversos trombolíticos na mortalidade do EAM.

### SUMMARY

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

- I- Rationale of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction (AMI).
- II- Thrombolytic drugs.
- III- Effects of thrombolytic therapy on mortality.
- IV- Studies comparing the effects of various thrombolytic agents on mortality.

#### I - FUNDAMENTOS DA TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA NO ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

O tratamento do enfarte agudo do miocárdio com fármacos trombolíticos baseou-se essencialmente nas verificações seguintes:

**1. A maioria dos EAM é provocada por trombose recente da placa aterosclerótica após a sua ruptura.** A prevalência de trombose coronária no EAM foi avaliada por meio da autópsia e da coronariografia efectuada nas primeiras horas da sua evolução. Os trabalhos pioneiros de Friedberg e Horn<sup>13</sup> demonstraram que, no exame necrópsico, o EAM transmural estava quase sempre associado a um trombo que obstruía a artéria epicárdica responsável pela irrigação da zona de necrose;

pelo contrário, os EAM não transmuralis (ditos subendocárdicos) raramente se associavam a trombos coronários oclusivos. De Wood et al, verificaram que a prevalência de oclusões coronárias e trombos intraluminais, nos doentes com EAM transmural, era 87% quando a angiografia coronária tinha sido realizada dentro de 4 horas após o início dos sintomas<sup>17</sup>.

**2. O EAM é uma situação evolutiva, levando horas a se estabelecer o tamanho definitivo do enfarte.** O EAM parece ser uma situação evolutiva e dinâmica e não um processo que surge e se completa no mesmo momento. Por outras palavras, a quantidade total de miocárdio necrosado, conseqüente à trombose coronária, não se atinge no instante da oclusão coronária, existindo um lapso de tempo (4 a 6 horas?) que permite modificar a

\* Resumo actualizado dos artigos: Soares-Costa JTS: Trombólise no enfarte agudo do miocárdio. Uma nova era do seu tratamento.

Rev Interno 1994; 1:31-48 (I Parte) e 1994; 3: 175-222 (II Parte) e H. Mesquita Gabriel e JTS Soares-Costa. Trombólise no enfarte agudo do miocárdio. Rev Port Cardiol 1996; 15:507-521.

extensão do processo por meio da repermealização do vaso obstruído.

Após a oclusão coronária, as lesões motivadas pela isquemia não ocorrem instantaneamente, nem surgem simultaneamente em todas as células miocárdicas potencialmente comprometidas. A lesão progride, com o decorrer do tempo, estendendo-se das regiões subendocárdicas às subepicárdicas. Alguns minutos depois da obstrução coronária, alteram-se primeiramente as propriedades lusitrópicas do miocárdio, com redução da complacência ventricular, surgindo posteriormente a disfunção contráctil. As anormalidades bioquímicas evidenciam-se nos primeiros minutos da isquemia, sendo seguidas pelas alterações ultraestruturais. Na região miocárdica sujeita a isquemia, a extensão da lesão depende de diversos factores designadamente dos seguintes: perfusão residual e circulação colateral; conteúdo em oxigénio do sangue; eliminação de metabólitos; redução da reserva de nucleótidos adenílicos intracelulares; grau de disfunção mitocondrial; perda da integridade do sarcolema; acumulação de radicais livres de oxigénio; edema das células endoteliais dos vasos, impedindo o refluxo; lesão microvascular. Deste modo, as alterações do miocárdio isquemiado, em especial na sua zona marginal, não são homogéneas. À medida que se prolonga a oclusão coronária, as lesões tornam-se irreversíveis e estendem-se. A repermeabilização das artérias epicárdicas, principalmente se é tardia, não se associa sempre à restauração da perfusão tissular e do funcionamento bioquímico e mecânico do miocárdio irrigado pelo vaso anteriormente ocluído. O fenómeno de nenhum refluxo pode impedir a recuperação do miocárdio isquémico, apesar da eliminação da obstrução coronária. As possíveis causas do *fenómeno de nenhum refluxo* são a lesão do endotélio vascular, o edema dos miócitos, o edema intersticial com compressão dos pequenos vasos e o possível entupimento dos capilares por granulócitos, plaquetas e eritrócitos com diminuta deformabilidade<sup>3</sup>. Contudo, apesar dos efeitos prejudiciais do nenhum refluxo, foi demonstrada que a reperusão precoce reduz a extensão final da necrose<sup>4</sup>.

**3. A terapêutica trombolítica é eficaz na lise do trombo coronário** - Os resultados de vários estudos baseados em exames coronariográficos, efectuados antes e após a administração de estreptocínase, permitiram demonstrar a eficácia da terapêutica trombolítica na repermeabilização das artérias coronárias que estavam ocluídas por um trombo recente. Sherry<sup>5</sup>, numa revisão de cinco estudos clínicos, encontrou uma frequência de

reperusão de 75%, quando a estreptocínase era administrada por via intracoronária dentro das primeiras três horas a contar do momento do início dos sintomas de EAM. O mesmo autor<sup>5</sup>, numa revisão de cinco estudos com angiogramas realizados antes e após o tratamento, encontrou uma frequência de reperusão de 56%, quando a estreptocínase era administrada, por via intravenosa, menos de quatro horas após o início dos sintomas.

**4. As complicações da terapêutica trombolítica são raras** (ver à frente).

### III- FÁRMACOS ACTIVADORES DA FIBRINÓLISE

A finalidade principal da terapêutica trombolítica consiste na dissolução dos trombos formados recentemente, de modo a repermeabilizar o vaso obstruído. A fibrinólise é o conjunto de processos que têm por objectivo solubilizar os coágulos de fibrina por meio de um enzima específico, a plasmina. O sistema fibrinolítico contém um proenzima, o plasminogénio, que pode ser convertido em enzima activo, a plasmina, por diversos tipos de activadores do plasminogénio. O plasminogénio, que é englobado na rede de fibrina durante a coagulação, irá ser activado para formar o derivado activo, a plasmina, um enzima proteolítico do tipo da tripsina<sup>22,23</sup>. *Em condições fisiológicas*, o sistema plasminogénio-plasmina, tal como o sistema de coagulação, pode ser activado por duas vias principais: o sistema extrínseco gerado pelos activadores libertados de fontes celulares e o sistema intrínseco gerado dentro do próprio sangue<sup>6</sup>. *O sistema extrínseco*, que é biologicamente mais activo, origina-se com a lesão do endotélio vascular e consequente produção do activador tissular do plasminogénio (tPA) que converte o plasminogénio, ligado à fibrina do trombo, em plasmina. Esta reacção estimula a degradação da fibrina e atrai a prourocínase que é convertida pela plasmina em urocínase que vai activar tanto o plasminogénio circulante como o ligado à fibrina. Os inibidores do activador do plasminogénio (PAI-1 e PAI-2) produzidos pelas células endoteliais e pelas plaquetas, são os principais inibidores do sistema extrínseco<sup>6</sup>. No *sistema intrínseco*, a lesão ou inflamação do endotélio vascular activa o factor XII que, em presença de cininogénio de alto peso molecular, converte a pré-caliceína que, por sua vez, converte o plasminogénio ligado à fibrina em plasmina. Os inibidores do sistema intrínseco incluem os PAI-1 e PAI-2, que inibem a conversão da pré-caliceína em caliceína, e o inactivador do complemento que inibe a activação do plasminogénio<sup>6</sup>.

Os trombolíticos fomentam a actividade fibrinolítica endógena ao activarem a formação de plasmina. A intensa activação do sistema fibrinolítico, que ocorre durante a terapêutica trombolítica por via intravenosa, provoca geralmente um *estado fibrinolítico sistémico* que é caracterizado pela activação do plasminogénio, pela depleção da alfa-2 antiplasmina (o inibidor fisiológico da plasmina) e pela degradação do fibrinogénio. Pelo contrário, a fibrinólise fisiológica (responsável pela remoção dos depósitos de fibrina da rede vascular) é acentuadamente específica da fibrina e não se acompanha de um «estado fibrinolítico sistémico»<sup>6</sup>. No plasma, sob o efeito dos activadores, o plasminogénio transforma-se em plasmina que é imediatamente inibida pelas alfa-2 antiplasminas. Só quando a plasmina é formada em excesso é que surge degradação do fibrinogénio (fibrinogenólise). Os produtos de degradação do fibrinogénio possuem uma actividade antitrombina, originando um risco hemorrágico. O excesso de formação de plasmina ocorre durante a terapêutica trombolítica ou em certas situações patológicas (fibrinólise aguda e coagulação intravascular disseminada<sup>7,8</sup>).

O estímulo inicial para a formação de um trombo consiste na lesão focal do endotélio da parede arterial de que resulta a exposição do tecido conjuntivo subendotelial às plaquetas circulantes. A aderência das plaquetas aos elementos do tecido conjuntivo (colagénio e microfibrilas) estimula a reacção de libertação plaquetar que produz difosfato de adenosina (ADP), serotonina e agentes vasoactivos. O ADP provoca intensa agregação plaquetar com formação de microtrombos. A activação das vias intrínseca e extrínseca da coagulação conduz à deposição de fibrina que vai estabilizar o trombo plaquetar. O trombo arterial é formado por uma massa heterogénea constituída por um núcleo branco de plaquetas e leucócitos, que aderem à superfície lesada, e por uma cauda vermelha composta por fibrina e eritrócitos que tende a crescer dentro lume arterial. Por vezes, o trombo plaquetar é suficientemente grande para, por si só, obstruir o lume da artéria, embora seja quase sempre o trombo vermelho o responsável pela oclusão arterial e pela origem de êmbolos<sup>9</sup>.

Ao se administrar, com fins terapêuticos, um activador do plasminogénio forma-se plasmina em quantidade superior à capacidade de neutralização das antiplasminas. A plasmina, assim produzida, vai actuar nos trombos, digerindo a fibrina e consequentemente dissolvendo os trombos, tanto os patológicos como os coágulos hemostáticos eventualmente existentes para colmatar locais de efracção da parede vascular. Este último efeito é a causa

mais frequente das complicações hemorrágicas do tratamento trombolítico. O excesso de formação de plasmina provoca o atrás referido «estado fibrinolítico sistémico»: redução acentuada do fibrinogénio circulante e diminuição dos factores V e VIII, originando-se um estado de hipocoaguabilidade<sup>9</sup>.

Os activadores do plasminogénio actuam essencialmente por provocarem a lise da fibrina que, por sua vez, leva ao aumento da actividade da trombina, fenómeno este que se traduz pela elevação dos níveis de fibrinopéptido A. A trombina é um dos mais potentes, senão o mais potente, activador biológico das plaquetas. Assim, o trombo plaquetar é resistente à terapêutica fibrinolítica. Os receptores GP IIb/IIIa das plaquetas actuam como via final da agregação plaquetar. A administração de inibidores desses receptores (por exemplo, o abciximab) mostrou ter um efeito benéfico (redução da mortalidade e de evolução para EAM com onda Q), quer nos doentes com angina instável ou EAM sem onda Q, quer nos doentes sujeitos a angioplastia coronária transluminal percutânea<sup>9a</sup>.

A estreptocínase foi descoberta, em 1933, por Tillet e Garner, e a urocínase, em 1946, por MacFarlane e Pilling. Estes agentes trombolíticos, embora com mecanismos de acção diferentes, são activadores do plasminogénio em plasmina. De início, a terapêutica trombolítica foi introduzida para o tratamento da trombose venosa profunda e da sua complicação mais grave, a embolia pulmonar. No Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial foi demonstrado que os efeitos da urocínase e da estreptocínase, na dissolução dos êmbolos pulmonares, eram superiores aos da heparina<sup>10</sup>. Rapidamente surgiram novas indicações para a terapêutica trombolítica, designadamente a trombose coronária aguda. A demonstração da eficácia da trombólise, na desobstrução de vasos sanguíneos trombosados repentinamente, relançou a pesquisa de novos fármacos fibrinolíticos com maior especificidade para o coágulo. Surgiram, assim, novos grupos de trombolíticos, a saber<sup>11</sup>:

### 1. Primeira Geração

- 1.1. Estreptocínase (SK)
- 1.2. Urocínase (UK)

### 2. Segunda Geração

- 2.1. Activador tissular do plasminogénio (tPA)
- 2.2. Prourocínase (p UK)

### 3. Terceira Geração

- 3.1. Complexo activador estreptocínase-plasminogé-

nio acilado (APSAC), no qual existe um bloqueio reversível por acilação.

3.2. Por recombinação genética: rt PA e r pro-UK

3.3. Criação de moléculas híbridas: t PA e scu PA.

3.4. Criação de mutantes

3.5. Criação de anticorpos monoclonais e policlonais.

Os agentes trombolíticos da primeira, da segunda e alguns da terceira geração (3.1., 3.2. e 3.3.) já entraram na prática clínica.

Como se pode observar na Figura 1, os mecanismos íntimos de acção dos diversos fibrinolíticos não são idên-

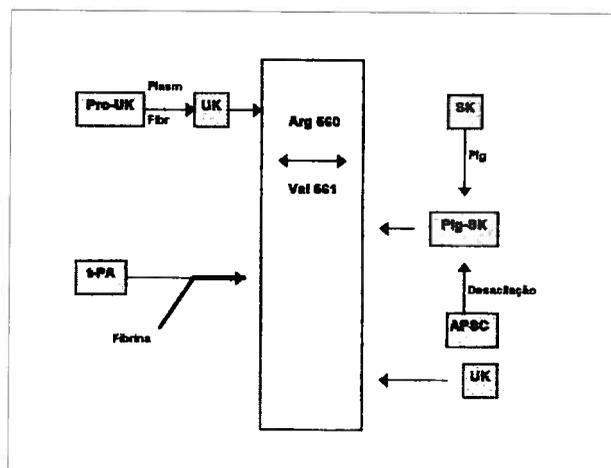


Fig. 1 - O plasminogénio (Plg), após ser hidrolisado ao nível da ligação Arg 560/Vai 561, é transformado em plasmina (Plasm) que vai actuar sobre o fibrinogénio circulante e a fibrina (Fib) do trombo. A estreptocínase (SK) toma-se activa após a formação do complexo Plg-SK. O complexo activador estreptocínase-plasminogénio acilado (APSAC), após a desacilação, liberta o complexo Plg-SK. A urocínase (UK) é um activador directo do plasminogénio. A pró-urocínase (pró-UK) inactiva é transformada em UK sob a acção de pequenas quantidades de plasmina em presença da fibrina. A acção do activador tissular do plasminogénio (tPA) é potenciado pela fibrina. Os dois últimos fibrinolíticos têm alguma especificidade para a fibrina.

tics<sup>12,13</sup>. Por exemplo, o tPA é relativamente específico para a fibrina e raramente causa um estado fibrinolítico sistémico<sup>12,13</sup>. No Quadro I resumem-se algumas das características dos fármacos trombolíticos que têm sido mais utilizados no tratamento do EAM: SK, APSAC e tPA.

### III- EFEITO DOS FIBRINOLÍTICOS NA MORTALIDADE DO EAM

A - Estudos Publicados até 1986 - O primeiro ensaio clínico da terapêutica trombolítica no EAM foi publicado, em 1959, por Fletcher et al, que usaram a via intravenosa<sup>14</sup>. Yussuf et al publicaram, em 1985, uma revisão de 33 ensaios clínicos aleatorizados cujo objectivo prin-

### Quadro I - Características dos Fármacos Trombolíticos

Características	SK	APSAC	tPA
Tempo de duração plasmática (min)	15-25	50-90	4-8
Especificidade para a fibrina	Mínima	Mínima	Moderada
Ligação ao plasminogénio	Indirecta	Indirecta	Directa
Reacções alérgicas potenciais	Sim	Sim	Não
Dose típica	1.5 milhão de unidades	30 unidades	100 mg
Administração	1 h infusão IV	5 min IV	-10 mg em bolus IV; resto em 90 min - tPA acelerado*
Heparina obrigatória	Não	Não	Sim
Custo (dólares)	125	1.000	2.800

SK - estreptocínase. APSAC - complexo activador estreptocínase-plasminogénio acilado. tPA - activador tissular do plasminogénio. IV - via intravenosa. \* tPA acelerado: bolus: 15 mg; 30 min: 0,7 mg Kg; 60 min: 0,50 mg/Kg; dose total: < 100 mg.

cipal era apreciar o efeito da terapêutica fibrinolítica na mortalidade hospitalar do EAM. Os trombolíticos foram administrados por via intravenosa (IV) em 24 (SK em 20 e UK em 4) e por via intracoronária (IC) em nove estudos<sup>15</sup>. As características dos 24 ensaios clínicos de administração IV de agentes trombolíticos foram muito diferentes de estudo para estudo, designadamente as seguintes: número de doentes aleatorizados, dose do trombolítico utilizado, intervalo entre o início do EAM e a administração do trombolítico, terapêutica do grupo testemunha, etc.<sup>12,15</sup>. A mortalidade dos grupos de doentes sujeitos a terapêutica trombolítica só foi significativamente inferior à dos grupos testemunhas em cinco ensaios clínicos (quatro com SK e um com UK). Na meta-análise dos 24 estudos, Yussuf et al verificaram que a mortalidade do grupo de doentes sujeito a trombólise foi significativamente inferior à do grupo testemunha ( $p > 0,001$ ), sendo de 18% a redução da mortalidade<sup>15</sup>. As características dos nove ensaios clínicos de administração intracoronária (IC) de SK também foram muito diferentes de estudo para estudo. A taxa de mortalidade dos grupos de doentes sujeitos à terapêutica fibrinolítica foi superior à dos grupos testemunhas em quatro ensaios clínicos e inferior nos restantes cinco estudos, embora as diferenças de mortalidade nunca fossem significativas. Na meta-análise dos nove estudos, Yussuf et al verificaram que a diferença de mortalidade entre o grupo intervencionado e o grupo testemunha não era significativa<sup>12,15</sup>. O Interuniversity Cardiology Institute in The Netherlands realizou um ensaio clínico que englobou 533 doentes com EAM: 264 foram sujeitos a terapêutica convencional, 152 a trombólise IC e 117 a trombólise IV seguida de trombólise IC. A taxa de mortalidade, no 14º dia de evolução, foi de 5% no conjunto de doentes submetidos a fibrinólise e de 10% no grupo

testemunha, sendo esta diferença significativa ( $p < 0,05$ )<sup>16</sup>.

Embora os resultados dos 24 ensaios clínicos com fibrinolíticos IV, publicados até 1986, fossem fortemente sugestivos de existir redução da mortalidade do EAM com a terapêutica trombolítica IV, a grande variabilidade das características desses ensaios não foi favorável à generalização do uso do tratamento fibrinolítico no EAM.

**B - Estudos Publicados desde 1986** - Pode-se incontestavelmente afirmar que a terapêutica trombolítica do EAM se generalizou na prática clínica após a publicação, em 1986 dos resultados do estudo **GISSI** (*Gruppo italiano per lo studio della streptoquinase nell infarcto miocárdico*) que permitiram demonstrar que a administração precoce de estreptocínase, por via intravenosa, reduzia significativamente a mortalidade do EAM<sup>17</sup>. De 1986 até ao presente foram publicados treze ensaios clínicos aleatorizados que englobavam mais de 100 doentes e que tinham como objectivo avaliar o efeito da terapêutica trombolítica IV na mortalidade do EAM<sup>12</sup>. A SK foi administrada em cinco<sup>17-23</sup>, o APSAC em três<sup>24-27</sup> e o tPA nos restantes cinco ensaios clínicos<sup>28-32</sup>.

O uso da mortalidade nos ensaios clínicos é o resultado mais objectivo e dicotómico que pode ser avaliado<sup>33</sup>. A mortalidade constitui o *padrão ouro* para todos os ensaios clínicos, visto ser o resultado mais inequívoco e mais fácil de avaliar<sup>34</sup>. Para se detectarem diferenças de mortalidade no EAM, por efeito de determinada terapêutica, é necessária uma ampla amostra, pois quando assim não acontece pode surgir um *erro tipo II* (resultado falso negativo)<sup>35</sup>. Por exemplo: quando se considera que a mortalidade no grupo testemunha é de 10% e que a terapêutica reduz a mortalidade em 25%, a probabilidade de erro tipo II diminui com o aumento da amostra: para amostras de menos de 500, 1.000, 3.000, 6.000 e 10.000 doentes, a probabilidade de erro tipo II é de mais de 90%, 70-90%, 30-70%, 10-30% e inferior a 10%, respectivamente<sup>34</sup>. Assim, nas condições exemplificadas, o tama-

nho da amostra mais adequado seria entre 5.000 a 10.000 doentes<sup>36</sup>, o que nem sempre aconteceu nos treze ensaios clínicos aleatorizados que foram publicados desde 1986<sup>12</sup>. No *Quadro II* apresentam-se as principais características e os resultados dos cinco estudos que englobam mais de 1.000 doentes com EAM<sup>17,19,23,24,29</sup>.

Tem interesse referir alguns dos aspectos principais do GISSI<sup>17,18</sup>, marco miliário da terapêutica trombolítica do EAM, e do ISIS-2<sup>23</sup>, ensaio em que foi estudado também o efeito do ácido acetilsalicílico na mortalidade do EAM. O GISSI, um estudo aberto, decorreu em 176 unidades coronárias de Itália, tendo sido englobados 11.712 doentes que foram aleatorizados ou para tratamento com SK ou para terapêutica convencional. Verificou-se que existia uma redução significativa da mortalidade nos doentes tratados com SK nas primeiras 6 horas de evolução do EAM, e que essa redução era tanto maior quanto mais cedo era administrada a SK (*Quadro III*). Assim, quando a SK foi administrada na primeira hora de evolução, a redução da mortalidade era de 47%<sup>17</sup>.

*Quadro III - GISSI - Mortalidade e intervalos desde o início dos sintomas de EAM*

Horas	GSK%	GT%	P	Redução da Mortalidade
< 1	8,2	15,4	0,0001	47%
< 3	9,2	12,0	0,0005	23%
> 3-6	11,7	14,1	0,03	17%
> 6-9	12,6	14,1	NS	-
> 9-12	15,8	13,6	NS	-

GSK% - taxa de mortalidade no grupo de doentes a quem foi administrado estreptocínase; GT% - taxa de mortalidade no grupo testemunha; NS - não significativo.

**O Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)** abrangeu 17.187 doentes com o diagnóstico provável de EAM e cuja dor se tinha iniciado menos de 24 horas antes da aleatorização, não sendo necessário existirem alterações electrocardiográficas para a inclusão no estudo. Esses doentes foram distribuídos aleatoria-

*Quadro II - Trombólise Intravenosa no EAM (1986-1990)*

Estudo	Fibrinolítico	Número de doentes	Dose (IV)	Intervalo (horas)	Seguimento	GI%	GT%	Redução de Risco	p
GISSI (17)	SK	11.712	1,5 M U/h	< 12	Intern.	10,7	13,0	18	0,0002
ISAM (19)	SK	1.741	1,5 M U/h	< 6	21 dias	6,3	7,1	11	NS
ISIS (23)	SK	17.187	1,5 M U/h	< 24	35 dias	9,2	12,0	23	<0,0001
AIMS (24)	APSAC	1.258	30 U	< 6	30 dias	6,4	12,1	47	0,0006
ASSET (29)	rtPA	5.011	100 mg/3h	< 5	30 dias	7,2	9,8	26	0,0011

Ver também legenda do Quadro I. EAM - enfarte agudo do miocárdio; Intervalo - intervalo, em horas, entre o início do quadro clínico de EAM e a administração do trombolítico; GI% - taxa de mortalidade no grupo de intervenção, isto é, no grupo de doentes que serviu de comparação; Intern. - seguimento durante o internamento hospitalar. NS - não significativo.

mente pelos seguintes quatro grupos: a) infusão, durante 1 hora, de 1,5 milhão de UI de estreptocínase; b) administração diária, durante 1 mês, de 160 mg de ácido acetilsalicílico; c) administração de ambas as terapêuticas (SK e aspirina); d) placebo (infusão-placebo e/ou comprimidos placebo)<sup>23</sup>. O ISIS-2 é, portanto, um estudo prospectivo, controlado com placebo e com ocultação dupla. As alterações dos electrocardiogramas registados antes da aleatorização foram as seguintes: elevação de ST em DII, DIII e a VF (29%); elevação de ST nas derivações precordiais e/ou DI e aVL (25%); elevação de ST tanto nas derivações anteriores como nas inferiores (2%); depressão de ST (8%); ondas Q patológicas (16%); ondas T negativas (11%) sem ser em aVR e V<sub>1</sub>; arritmias 1%; bloqueio de ramo (6%); electrocardiograma normal (2%). Pode-se afirmar que existiam sinais electrocardiográficos sugestivos de EAM (elevação ST ou onda Q patológica) em 72% dos doentes. A alta dos doentes ocorreu, em média, ao décimo dia. O tempo de seguimento foi, em média, 15 meses com um máximo de 34 meses. As causas de morte foram classificadas em *não-vascular* e *vascular* (definitivamente ou possivelmente vascular). A causa de morte *vascular* incluía as mortes de origem cardíaca, cerebral ou hemorrágica, qualquer outra de causa vascular e as mortes de causa desconhecida. Os principais *resultados* do ISIS-2 podem ser resumidos do modo seguinte:

1. *Comparação dos 8.592 doentes designados para a infusão de SK com os 8.595 doentes designados para a infusão de placebo.*

1.1. No grupo SK houve uma redução significativa ( $2p < 0,0001$ ) da mortalidade, designada pleonasticamente por *global* (todas as causas de morte), quer às 5 semanas, quer aos 15 meses.

1.2. No grupo SK, em relação ao grupo placebo, verificou-se uma redução significativa ( $2p < 0,0001$ ) da mortalidade vascular, tanto ao fim de 5 semanas como ao fim de 15 meses. Às 5 semanas, a redução da mortalidade vascular era de 25%.

1.3. Nos doentes aleatorizados 0-4, 5-12 e 13-24 horas após o início da dor, a redução da mortalidade vascular, no grupo SK, foi de 35% ( $2p < 0,00001$ ), 16% ( $2p < 0,02$ ) e 21% ( $2p < 0,08$ ), respectivamente.

2. *Comparação dos 8.587 doentes designados para aspirina oral com os 8.600 doentes designados para comprimidos de placebo.*

2.1. No grupo aspirina houve uma redução significativa ( $2p < 0,001$ ) da mortalidade, quer às 5 semanas, quer aos 15 meses.

2.2. No grupo aspirina, em relação ao grupo placebo,

houve uma redução significativa ( $2p < 0,001$ ) da mortalidade vascular, tanto ao fim de 5 semanas como ao fim de 15 meses. Às 5 semanas, a redução da mortalidade vascular era de 23%.

2.3. Nos doentes aleatorizados 0-4, 5-12 e 13-24 horas após o início da dor, a redução da mortalidade vascular, no grupo aspirina, foi de 25% ( $2p < 0,05$ ), 21% ( $2p < 0,05$ ) e 21% ( $2p > 0,05$ ), respectivamente.

3. *Comparação dos 4.292 doentes designados para o tratamento combinado com SK e aspirina com os 4.300 doentes designados para placebo (infusão e comprimidos).*

3.1. No grupo SK-aspirina houve uma redução significativa ( $2p < 0,0001$ ) da mortalidade, quer às 5 semanas, quer aos 15 meses.

3.2. No grupo SK-aspirina, em relação ao grupo placebo, houve uma redução significativa ( $2p < 0,0001$ ) da mortalidade vascular, tanto às 5 semanas como aos 15 meses. Ao fim de 5 semanas a redução da mortalidade foi de 42%.

3.3. Os efeitos benéficos da SK e da aspirina sobre a mortalidade parecem ser independentes um do outro: a SK reduziu a mortalidade, tanto nos doentes designados para o grupo aspirina como para o grupo placebo (28% e 23% respectivamente;  $2p < 0,0001$ ); a aspirina reduziu a mortalidade quer nos doentes designados para o grupo SK, quer para o grupo placebo (25% e 21%, respectivamente;  $2p < 0,001$ ).

3.4. Nos doentes aleatorizados 0-4, 5-12 e 13-24 horas após o início da dor, a redução da mortalidade vascular no grupo SK-aspirina, foi de 53% ( $2p < 0,00001$ ), 32% ( $2p < 0,0001$ ) e 38% ( $2p = 0,01$ ), respectivamente.

4. *Resumo.* As principais conclusões que se podem tirar do ISIS-2 são as seguintes<sup>23</sup>:

a) Pela primeira vez se demonstrou que o ácido acetilsalicílico reduz significativamente a mortalidade no EAM.

b) A combinação de SK e ácido acetilsalicílico causa uma redução da mortalidade, às 5 semanas de evolução, que é significativamente maior que a produzida por cada um dos fármacos administrados isoladamente. (*Figura 2*).

c) Apesar de existir gradual diminuição do benefício sobre a mortalidade, à medida que aumenta o intervalo entre o início da dor e a administração do trombolítico, existe ainda um benefício significativo nos doentes tratados até 12 horas após o início clínico do EAM.

**C- Subgrupos dos Ensaios Clínicos.** O Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group efectuou uma revisão de nove estudos clínicos que englobavam mais de 1.000 doentes<sup>37</sup>. O conjunto desses ensaios

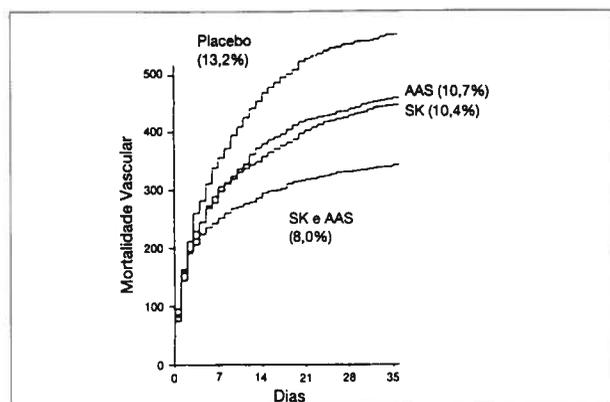


Figura 2 - Mortalidade vascular cumulativa. SK-estreptocinase. AAS-ácido acetilsalicílico

abrangeu 58.600 doentes com EAM. O número de vidas salvas por cada 1.000 doentes e em relação ao intervalo entre o começo dos sintomas e o início da terapêutica trombolítica foi o seguinte: 0 a 1 hora - 35%; 2 a 3 horas - 25%; 4 a 6 horas - 19%; 7 a 12 horas - 16%. Existia uma redução significativa da mortalidade até ao intervalo de 12 horas. No FTT verificou-se que existia uma redução significativa da mortalidade com tratamento fibrinolítico em muitos subgrupos de doentes com EAM, entre eles nos seguintes: bloqueio do ramo esquerdo; pressão arterial sistólica até 174 mm Hg; enfarte do miocárdio prévio; diabetes mellitus. Existia redução de mortalidade, embora não estatisticamente significativa, nos seguintes subgrupos: elevação do segmento ST em derivações inferiores; doentes com idade superior a 74 anos; doentes com pressão arterial sistólica superior a 174 mmHg. Havia aumento da mortalidade nos doentes com depressão do segmento ST<sup>37</sup>. Quando se consideram muitos subgrupos num ensaio clínico com um resultado global favorável à administração de um trombolítico, deve-se esperar que ocorram resultados falsos negativos em alguns subgrupos. Assim, se compararmos o mesmo subgrupo de diversos ensaios clínicos verifica-se que os resultados da comparação nem sempre são concordantes (Quadro IV)<sup>17,23,25</sup>.

Quadro IV - Redução da Mortalidade em Alguns Subgrupos do EAM

Subgrupos	Mortalidade (%)								
	GISSI (21)			ISIS-2 (43)			AIMS (43)		
	SK	GP	p	SK	GP	p	APSAC	GP	p
EnfartesPrévios	17	17	NS	13	17	S	12	21	S
EnfartesAnteriores	14	18	S	11	18	S	10	17	S
Enfartes Inferiores	7	7	NS	7	9	S	3	8	S

GP- grupo placebo. SK- grupo estreptocinase. APSAC grupo complexo activador estreptocinase-plasminogénio acuaado. GP - grupo placebo. S - significativo (p<0,005). NS - não significativo.

Os investigadores do GUSTO I desenvolveram um modelo de regressão que ilustra a importância relativa das características clínicas na mortalidade nos primeiros 30 dias de evolução dos doentes com EAM que foram sujeitos a trombólise<sup>38</sup>. A proporção de risco foi a seguinte: idade superior a 70 anos-31%; hipotensão arterial - 24%; classe III de Killip - 15%; taquicardia sinusal - 12%; etc. A escolha do agente trombolítico foi de longe menos importante que as características clínicas atrás referidas - 0,8%<sup>38</sup>.

**D - Redução da mortalidade a longo termo** - O benefício da administração dos trombolíticos sobre a mortalidade do EAM mantém-se, pelo menos, ao fim de um ano de evolução (Quadro V)<sup>18,23,25,39</sup>. Durante um ano de seguimento, a incidência de cirurgia coronária directa e de angioplastia coronária transluminal percutânea foi bastante baixa nos doentes englobados no GISSI (SK: 3,3%; placebo 3%)<sup>38</sup>, no AIMS (APSAC: 4,3%; placebo:3,9%)<sup>45</sup> e no ASSET (rtPA: 4,9%; placebo: 4,8%)<sup>55</sup>. Assim, parece que os meios invasivos de tratamento pouco contribuíram para a manutenção dos benefícios iniciais da terapêutica trombolítica.

Quadro V - Redução da Mortalidade a Longo Prazo

Estudos	Trombolítico	Prazo	Mortalidade (%)			
			GT	GP	Redução	p
GISSI (17)	SK	1 ano	17	19	10	< 0,008
ISIS-2 (23)	SK	1 ano	13	16	20	< 0,0001
AIMS (24)	APSAC	1 ano	11	18	38	< 0,0007
ASSET <sup>(39)</sup>	rtPA	1 ano	13	15	13	< 0,05

GT-grupo trombolítico. GP - grupo placebo. SK-streptocinase. APSAC - complexo activador estreptocinase-plasminogénio acilado.rtPA - activador tissular do plasminogénio recombinado.

No European Cooperative Study Group verificou-se que o benefício do tratamento trombolítico se mantinha ao fim de 5 anos. O tamanho do EAM (avaliado pelo doseamento dos enzimas) os indicadores da função do ventrículo esquerdo e o número de vasos lesados foram factores predizentes da mortalidade aos 5 anos, para além do grau de permeabilidade do vaso responsável pelo EAM. A sobrevivência foi significativamente maior nos doentes com fluxo grau 3 (fluxo normal) da classificação TIMI (95%) do que nos doentes com fluxo dos graus 0 a 2 (84%) da mesma classificação (ver graus da classificação TIMI à frente).

#### IV - COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DE DIVERSOS TROMBOLÍTICOS NA MORTALIDADE DO EAM

A introdução, na prática clínica, do APSAC e do tPA

baseou-se no pressuposto que esses fármacos seriam mais eficazes que a SK na redução da mortalidade do EAM. O APSAC, por ser administrado mais rapidamente, motivaria uma reperfusão mais precoce; por outro lado, teria uma especificidade maior para o trombo, provocando menos hemorragias. O tPA não só causaria reacções alérgicas e hipotensão arterial como seria mais eficaz na dissolução do trombo com consequente maior taxa de reperfusão coronária.

Deste modo, surgiram inúmeros estudos com o objectivo de comparar directamente a eficácia relativa dos diversos trombolíticos, administrados por via IV, sobre a mortalidade do EAM: SK *versus* rt-PA (activador tissular do plasminogénio recombinado)<sup>41-47</sup>; rtPA *versus* UK<sup>48</sup>; SK *versus* pro-UK (prourocínase ou activador do plasminogénio tipo urocínase de cadeia única<sup>49</sup>); APSAC *versus* rt-PA<sup>50</sup>; SK *versus* APSAC<sup>51</sup>; SK *versus* tPA *versus* APSAC<sup>52</sup>; reteplase *versus* SK<sup>53</sup>; reteplase *versus* tPA<sup>54</sup>. O resumo destes estudos, excepto dos dois últimos, encontra-se publicado em dois artigos<sup>55,56</sup>. A maioria destes estudos englobou menos de 500 doentes. Seis ensaios clínicos merecem particular destaque pelo número de doentes que foram abrangidos: GISSI-2<sup>45</sup>, International Study Group<sup>46</sup>, ISIS-3<sup>52</sup>, GUSTO<sup>47</sup>, INJECT<sup>53</sup> e GUSTO III<sup>54</sup>.

O GISSI-2<sup>45</sup> é um estudo multicêntrico aleatorizado e aberto com um projecto factorial 2x2 e que teve como finalidade principal comparar os benefícios e riscos de dois fármacos trombolíticos, SK (1,5 MU por via IV em 0,5-1h) e rtPA (100mg por via IV em 3h). Os doentes foram também aleatorizados para receberem ou a terapêutica usual ou heparina (12.500 U subcutaneamente, duas vezes por dia até à alta hospitalar, iniciando-se a administração da heparina 12 horas após o início da administração de SK ou do tPA). Todos os doentes, excepto se existiam contraindicações específicas, receberam atenolol (5-10mg, via IV) e aspirina (300-325 mg por dia). Os doentes em estudo tinham sido admitidos em unidades coronárias nas 6 primeiras horas de evolução do EAM. O objectivo principal do estudo consistiu em avaliar conjuntamente a existência de morte e/ou acentuada disfunção do ventrículo esquerdo. Esta foi avaliada por sintomas e sinais (dispneia, galope de enchimento rápido, fervores de estase bilaterais) por evidência radiológica de congestão pulmonar, por ecocardiografia bidimensional (fracção de ejeção  $\leq 35\%$ ;  $\geq 45\%$  de segmentos miocárdicos lesados) e pelo electrocardiograma (pontuação de QRS > 10). O estudo englobou 12.490 doentes que foram aleatorizados para quatro grupos: SK isolada; SK mais heparina; rtPA isolado; rtPA mais hepa-

rina subcutânea. Os principais resultados do GISSI-2 são resumidos nas alíneas seguintes (Quadro VI):

Quadro VI - GISSI - 2<sup>(45)</sup> - SK *versus* rtPA; Heparina *versus* Sem-Heparina

	rtPA n=6.182	SK n=6.199	p	Heparina n=6.175	Sem Heparina n=6.206	p
Mortes (%)	9,0	8,6	NS	8,3	9,3	NS
Insuficiência Cardíaca Congestiva (%)	7,7	8,1	NS	8,0	7,8	NS
Fracção de Ejeção <35% (%)	2,5	2,2	NS	2,3	2,4	NS
Segmentos Miocárdicos Lesados (%)	1,7	1,5	NS	1,8	1,4	NS
Pontuação QRS > 10 (%)	2,2	2,1	NS	2,3	2,0	NS
Total (%)	23,1	22,5	NS	22,7	22,9	NS

NS- não significativo

a) A mortalidade hospitalar não foi significativamente diferente entre o grupo SK (8,6%) e o grupo tPA (9,0%). Não houve diferenças significativas entre os dois trombolíticos em relação ao objectivo principal do estudo (morte e/ou acentuada disfunção do ventrículo esquerdo).

b) A mortalidade hospitalar não foi significativamente diferente entre os grupos heparina (8,3%) e sem-heparina (9,3%). Também não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação ao objectivo principal do estudo.

c) No grupo SK, em relação ao grupo tPA, houve significativamente maior incidência de reacções alérgicas e de hipotensão arterial (2% vs 0,2% e 4% vs 2%, respectivamente). A incidência de hemorragias *major* foi significativamente mais alta no grupo SK (1%) do que no grupo tPA (0,5%) e no grupo heparina (1%) do que no grupo sem-heparina (0,6%). A incidência de acidentes vasculares cerebrais (isquémicos, hemorrágicos e indefinidos) não foi significativamente diferente entre o grupo SK e o grupo tPA.

O International Study Group (ISG)<sup>46</sup> abrangeu 20.891 doentes (11.490 já englobados no GISSI -2). O projecto do estudo foi sobreponível ao do GISSI-2<sup>45</sup>. Não se encontraram diferenças significativas, na mortalidade hospitalar, entre os grupos rtPA e SK (8,9% vs 8,5%) e entre os grupos heparina e sem-heparina (8,5% vs 8,9%). Ocorreram significativamente mais acidentes vasculares cerebrais no grupo tPA do que no grupo SK (1,3% vs 1%). Existiram significativamente mais hemorragias "major" no grupo SK (0,9%) do que no grupo tPA (0,6%) e no grupo heparina (1,0%) do que no grupo sem-heparina (0,5%). Os restantes resultados do ISG são sobreponíveis aos do GISSI-2<sup>45,46</sup>.

O ISIS-3<sup>52</sup> é um ensaio clínico multicêntrico, aleato-

rizado e com oclusão dupla. A finalidade do estudo foi avaliar directamente os benefícios e riscos de regimens diferentes de fármacos antitrombóticos e de agentes fibrinolíticos em doentes internados num hospital por suspeita de estarem nas primeiras 24 horas de evolução de um EAM. O ensaio clínico englobou 41.299 doentes que foram aleatorizados para três grupos: grupo SK (1,5 MU, por via IV, em 1 hora); rtPA (0,60MU/K, por via IV, em 4 horas); APSAC (30U em 3 minutos). Todos os doentes receberam uma aspirina (162mg/dia). Metade dos doentes foi aleatorizada para o grupo heparina (12.500 UI, via subcutânea, duas vezes ao dia, durante 7 dias) mais aspirina e a outra metade para o grupo aspirina isolada. Os objectivos principais do ISIS-3 consistiram nas comparações da mortalidade e da ocorrência de acidentes vasculares cerebrais nos diversos grupos. O protocolo especificava três comparações relevantes: a) SK vs rtPA vs APSAC, em todos os doentes; b) SK vs rtPA vs APSAC, entre os doentes aleatorizados 0-6 horas após o início da dor e com elevação do segmento ST no momento de aleatorização; c) aspirina mais heparina vs aspirina isolada, em todos os doentes. Os resultados principais do ISIS-3 são sintetizados nas alíneas seguintes (Quadro VII):

Quadro VII - ISIS - 3 (52) – Comparação dos Efeitos de Diversos Trombolíticos sobre a Mortalidade do EAM

	Comparação entre os Trombolíticos			
	SK	rtPA	APSAC	p
Todos os doentes	13.780	13.746	13.773	
Mortalidade				
a) Trombolíticos	10,6%	10,3%	10,5%	NS
b) Antitrombosantes				
Aspirina+heparina	10,5%	10,0%	10,5%	NS
Só aspirina	10,6%	10,7%	10,6%	NS
Doentes 0-6h, elevação de ST	8.643	8.571	8.622	
Mortalidade				
a) Trombolíticos	10,0%	9,6%	9,9%	NS
b) Antitrombosantes				
Aspirina+heparina	9,8%	9,1%	9,9%	NS
Só aspirina	10,2%	10,1%	9,9%	NS

Doentes 0-6h, elevação de ST- doentes internados até 6 horas do início dos sintomas com elevação de segmento ST no momento de aleatorização. NS- não significativo.

a) Ao fim de 35 dias não havia diferenças significativas de mortalidade entre os grupos SK, rtPA e APSAC, quer se considerassem todos os doentes, quer os doentes aleatorizados 0 a 6 horas após o início da dor e com elevação de segmento ST.

b) Ao fim de 35 dias não existiam diferenças significativas entre as mortalidades do grupo aspirina mais hepa-

rina (10,3%) e do grupo aspirina isolada (10,6%).

c) A ocorrência de acidentes vasculares cerebrais não foi significativamente diferente entre os seguintes grupos: aspirina mais heparina versus aspirina isolada; SK versus APSAC. Pelo contrário, ocorreram significativamente mais acidentes vasculares cerebrais no grupo rtPA (1,39%) do que no grupo SK (1,04%). Houve significativamente mais hemorragias cerebrais no grupo aspirina mais heparina do que no grupo aspirina isolada, no grupo APSAC do que no grupo SK e no grupo rtPA do que no grupo SK.

d) Ocorreram significativamente menos reacções alérgicas e quedas acentuadas da pressão arterial no grupo rtPA. Houve significativamente mais hemorragias não cerebrais nos grupos APSAC e rtPA que no grupo SK. As hemorragias não cerebrais foram significativamente mais frequentes no grupo aspirina mais heparina que no grupo aspirina isolada.

O **Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)**<sup>47</sup> é um ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado e aberto. O objectivo principal do estudo foi comparar os efeitos das quatro seguintes estratégias de terapêutica trombolítica sobre a mortalidade do EAM, durante os 30 primeiros dias de evolução: SK com heparina subcutânea; SK com heparina intravenosa; administração acelerada de tPA com heparina intravenosa; SK com tPA e heparina intravenosa (Quadro VIII). Avaliaram-se, ainda, os efeitos dos quatro tipos de terapêutica sobre as seguintes combinações: morte e acidente vascular cerebral não fatal; morte e acidente vascular cerebral

Quadro VIII - GUSTO<sup>(47)</sup>

Regimens Terapêuticos			
rtPA+Heparina IV (tPA «acelerado»)	rtPA+SK+Hepar.IV	SK+Heparina IV	SK+Heparina SC
n=10.344	n=10.327	n=10.376	n=9.796
Heparina IV	Heparina IV	Heparina IV	Heparina SC
• bolus: 5.000 U	• “bolus”: 5.000 U	• “bolus”: 5.000 U	• 4h após o início da perfusão SK
• 1.000 U/h (48h)	• 1.000 U/h (48h)	• 1.000 U/h (48h)	• 12.500 Ux2/dia (7 dias)
• Dose ajustada com TTP (60-85s)	• Dose ajustada com TTP (60-85s)	• Dose ajustada com TTP (60-85s)	
rtPA	rtPA	SK	SK
• “bolus”: 15 mg	• “bolus”: 10% do total	• 1,5 M U/h	• 1,5 M U/h
• 30 min: 0,75 mg/Kg			
• 60 min: 0,50 mg/Kg	• 1 mg/Kgr/h sem ultrapassar 90 mg		
• Dose total: ≤100mg			
		SK	
		• 1MU/1h	

hemorrágico não fatal; morte e acidente vascular cerebral com sequelas (limitação substancial de actividade e capacidades ou impossibilidade de trabalhar e viver independentemente). Foi considerado como grupo testemunha o conjunto dos dois grupos cujo trombolítico era a SK isolada. O GUSTO abrangeu 41.021 doentes admitidos num hospital por suspeita de EAM. Administrou-se aspirina (dose inicial  $\geq 160$  mg; dose diária: 160 a 325mg) a todos os doentes. Excepto quando existia contraindicação, todos os doentes foram tratados com atenolol (dose inicial: 5 mg IV, dividida em duas administrações; dose diária: 50 a 100mg por via oral). Os resultados principais do GUSTO são resumidos nas alíneas seguintes (Quadro IX):

Quadro IX - GUSTO (47) – Resultados

	Regimens Terapêuticos				p
	tPA Acel.+Hep Iv	tPA+SK +Hep.IV	SK+Hep. IV	SK+Hep. SC	
Mortalidade ao 30º dia	6,3%	7,0%	7,4%	7,2%	0,001
AVC de todos os tipos	1,55%	1,64%	1,40%	1,22%	NS
AVC hemorrágicos	0,72%	0,94%	0,54%	0,49%	0,03
Morte ou AVC com sequelas	6,9%	7,6%	7,9%	7,7%	0,006
Hemorragias graves	0,4%	0,6%	0,5%	0,3%	NS
Hemorragias moderadas	5,1%	5,6%	5,8%	5,6%	0,04

Acel-acelerado.Hep. -heparina. IV - intravenosa. SC - subcutânea.

p\* valores de p entre o grupo tPA em dose acelerada e ambos os grupos SK.

a) No 30º dia de evolução, no grupo tPA *acelerado*, em relação ao grupo testemunha (os dois grupos SK) havia menor mortalidade ( $p = 0,005$ ) mortalidade e acidentes vasculares cerebrais (AVC) não fatais ( $p = 0,001$ ) mortalidade e AVC hemorrágicos não fatais ( $p = 0,006$ ) e mortalidade e AVC não fatais com sequelas ( $p = 0,006$ ). A redução significativa da mortalidade com tPA *acelerado*, quando comparado com as duas terapêuticas com SK, saldou-se por 10 vidas salvas por 1.000 doentes tratados (redução de risco:14%; 95% de intervalo de confiança:5,9-21,3;  $p = 0,001$ ). Todavia, este benefício relativo só se verificou nos doentes tratados nas primeiras 4 horas após o início dos sintomas.

b) Existia também redução significativa da mortalidade no grupo tPA *acelerado* em relação ao grupo SK mais heparina subcutânea, ao grupo SK mais heparina intravenosa e ao grupo SK + tPA + heparina intravenosa. Não houve diferenças significativas entre as mortalidades dos três últimos grupos (SK + heparina IV; SK + heparina subcutânea; SK + tPA + heparina IV).

c) Não existiam diferenças significativas, entre o

grupo tPA *acelerado* e os grupos SK, em relação à ocorrência de AVC de todos os tipos, de AVC não hemorrágicos e de AVC de causa desconhecida; no grupo tPA houve significativamente mais AVC hemorrágicos.

d) A ocorrência de hemorragias graves não foi significativamente diferente entre os grupos tPA *acelerado* e testemunha. As hemorragias moderadas foram significativamente menos frequentes nos doentes tratados com tPA.

e) No grupo tPA *acelerado*, em relação ao grupo testemunha, as seguintes complicações foram significativamente menos frequentes: reacções alérgicas, anafilaxia, insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogénico, hipotensão sustentada, bloqueio auriculoventricular, taquicardia ventricular mantida, fibrilhação ventricular, assístole e fibrilhação ou *flutter* auriculares. Não foi significativamente diferente, entre os grupos tPA e testemunha, a ocorrência de reenfarte, isquemia recorrente, insuficiência aguda da mitral e ruptura do septo interventricular.

f) A diferença de mortalidade de cerca de 1%, nos 30 primeiros dias de evolução, entre o grupo tPA e os grupos SK, mantinha-se ao fim de um ano de evolução: grupo tPA-9,1%; grupo SK com heparina subcutânea - 10,1% ( $p = 0,011$ ); grupo SK com heparina intravenosa - 10,1% ( $p < 0,009$ ). Para além dos primeiros 30 dias de evolução e especialmente para além dos primeiros 60 dias de evolução, as taxas de mortalidade dos diferentes quatro grupos de tratamento foram quase idênticas<sup>57</sup>, isto é, as curvas de sobrevivência dos doentes tratados com tPA ou com SK permaneceram paralelas, sem divergirem<sup>58</sup>. Estes resultados mostram que, independentemente do trombolítico usado, a mortalidade entre os 30 dias e um ano de evolução foi somente de 3% nos doentes que sobreviveram para além dos primeiros 30 dias de evolução do seu EAM<sup>58</sup>.

Nos ensaios INJECT e GUSTO III foi comparado o efeito de reteplase com os efeitos de SK e do tPA, respectivamente, sobre a mortalidade dos doentes com EAM. A reteplase é um trombolítico produzido por modificação do tPA nativo. Estas modificações moleculares permitem que a reteplase, quando comparada ao tPA, possa penetrar mais facilmente no coágulo e tenha uma vida-média mais longa, podendo ser administrada intravenosamente em duas doses com um intervalo de 30 minutos<sup>59,60</sup>. O **International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT)**<sup>53</sup> abrangeu 6.010 doentes com EAM que foram aleatorizados, com oclusão dupla, para o grupo SK (1,5 MU, por via IV, em 60 minutos) e para o grupo reteplase (duas doses em *bolus*, por via IV, com intervalo de 30 minutos). Foram admi-

nistradas heparina e aspirina a todos os doentes. Ao fim de 35 dias, a mortalidade foi de 9,53% no grupo SK e de 9,02% no grupo reteplase, não sendo a diferença significativa. Ao fim de 6 meses de evolução a mortalidade foi de 12,05% no grupo SK e de 11,02% no grupo reteplase, não sendo a diferença significativa. Pode-se, portanto, concluir que o efeito da reteplase sobre a mortalidade do EAM foi equivalente ao da SK. No grupo reteplase, em relação ao grupo SK, ocorreram significativamente menos reacções alérgicas e hipotensão arterial.

O GUSTO III<sup>54</sup> englobou 15.059 doentes com EAM nas primeiras 6 horas de evolução. Os doentes foram aleatorizados para o grupo reteplase (dois bolus de 10 MU, por via intravenosa, com um intervalo de 30 minutos) e para o grupo rtPA (100 mg infundidos em 40 minutos). Ao fim de 30 dias de evolução, a mortalidade foi de 7,47% no grupo reteplase e de 7,24% no grupo rtPA, não sendo a diferença significativa. O resultado combinado de morte e acidente vascular cerebral com sequelas também não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Pode-se, pois, concluir que a eficácia dos dois trombolíticos foi semelhante.

## CONCLUSÕES

Os resultados dos seis ensaios clínicos atrás referidos, com excepção do GUSTO I, não foram favoráveis à existência de diferenças significativas dos efeitos dos diversos fibrinolíticos sobre a mortalidade do EAM. Destes seis ensaios clínicos só o ISIS-3 e o INJECT foram realizados com ocultação dupla, sendo abertos os restantes três. No GUSTO I verificou-se que o tPA, administrado mais rapidamente do que em estudos anteriores (100 mg em 90 min vs 100 mg em 180 min) reduzia significativamente a mortalidade em relação à SK, embora o benefício não fosse muito acentuado: 10 vidas salvas por 1.000 doentes tratados. O benefício do tPA *acelerado* só se verificou nos doentes tratados nas primeiras 4 horas após o início dos sintomas de EAM. Em virtude do GUSTO ser um estudo aberto não se pode excluir totalmente a ocorrência de enviesamentos inadvertidos.

*Na fase actual do conhecimento, parece razoável se concluir que, para aumentar a sobrevivência dos doentes com EAM, é menos importante a escolha do tipo de fármaco fibrinolítico a utilizar do que o mais amplo uso da terapêutica trombolítica, principalmente nas primeiras 6 horas de evolução do EAM<sup>61</sup>.*