

ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA NO
ENFARTE AGUDO DO
MIOCÁRDIO COM SUPRA ST

INÊS MARTINS MALVA CORREIA

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, Portugal

ÍNDICE

Resumo/ Abstract	4
Palavras-Chave	6
Introdução	7
Objectivos	7
Desenvolvimento	8
1. Epidemiologia	8
2. História Natural do STEMI	10
3. Fisiopatologia do STEMI	11
4. Técnicas de Reperusão no STEMI	13
5. Angioplastia Primária no STEMI – O Procedimento	14
6. Mecanismo de Actuação da Angioplastia Primária	17
7. Complicações	19
7.1 Oclusão Aguda	19
7.2 Perfuração da Artéria Coronária	21
7.3 Hemorragia	21
7.4 Efeito <i>Snowplow</i>	22
7.5 Reestenose	22
7.6 Complicações Específicas do Uso de <i>Stents</i>	23
7.7 Endarterite Bacteriana	24
8. Evolução da Angioplastia Primária	25
8.1 Angioplastia Primária versus Fibrinólise	26
8.2 Desenvolvimento de <i>Stents</i>	31

8.3 Outros Dispositivos Complementares	39
9. Candidatos a Angioplastia Primária	41
9.1 Contra-indicações	41
9.2 Idade Avançada	41
9.3 Presença de Contra-indicação à Realização de Fibrinólise	42
9.4 Choque Cardiogénico	44
9.5 CABG Prévia	48
10. Dinâmica Temporal	48
11. Estratégia de Actuação	57
12. Realidade Portuguesa	60
13. Perspectivas Futuras	65
Conclusão	65
Referências	66

RESUMO:

Introdução: O enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST é uma importante causa de mortalidade e morbidade em todo o Mundo sendo, actualmente, a angioplastia primária o tratamento preferencial.

Objectivos: Fazer uma revisão bibliográfica relativa ao papel da Angioplastia Primária no tratamento do Enfarte Agudo do Miocárdio com Supra ST.

Desenvolvimento: O enfarte agudo do miocárdio foi em 2004 a terceira principal causa de morte em Portugal. É maioritariamente causado pela oclusão súbita de uma artéria coronária *major* após disrupção de uma placa aterosclerótica. A reperfusão pode salvar o tecido miocárdico em risco de necrose, com melhoria da função ventricular esquerda e sobrevivência. Pode ser efectuada com recurso a fibrinólise, angioplastia primária ou a cirurgia de bypass coronário. A dilatação da artéria coronária através da angioplastia provoca alterações morfológicas no vaso e, sendo um procedimento invasivo, tem várias complicações associadas. Ao longo do tempo, este procedimento tem evoluído consideravelmente, com o desenvolvimento de novos aparelhos para melhorar os resultados obtidos. Dentro destes destacam-se os *stents*, que demonstraram estar associados a diminuição da taxa de mortalidade e de complicações a longo termo. A única contra-indicação absoluta da angioplastia primária é a recusa por parte do doente. Muitos estudos demonstraram a superioridade da angioplastia primária face à fibrinólise com redução da mortalidade, complicações e melhoria da sobrevivência. A eficácia da reperfusão relaciona-se com a rapidez com que é realizada. Assim, tem sido debatido qual o tempo porta-balão aceitável, hoje considerado duas horas pela Sociedade Europeia de Cardiologia, bem como com o tempo de evolução, sendo consensuais os benefícios da reperfusão até às doze horas. Actualmente, a angioplastia primária é considerada o tratamento preferencial nestes doentes se realizada em

tempo útil, sendo recomendada a implementação de sistemas de emergência que permitam a otimização do tratamento do enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

Conclusão: Cerca de três décadas de progresso baseado na evidência têm demonstrado a eficácia da angioplastia primária, pelo que hoje constitui a terapêutica de reperfusão preferencial no enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

ABSTRACT:

Introduction: Acute myocardial infarction with ST-segment elevation is a major cause of death and disability worldwide and primary angioplasty is the main treatment in these patients nowadays.

Objectives: Make a bibliographical review of the primary angioplasty's role in the treatment of acute myocardial infarction with ST-segment elevation.

Development: In 2004, myocardial infarction was the third major cause of death in Portugal. It is mainly caused by sudden thrombotic occlusion of a major coronary artery caused by disruption of an atherosclerotic plaque. Reperfusion therapy may salvage myocardium at risk of necrosis, with improvement of left ventricular function and survival. It can be done by fibrinolytic therapy, primary angioplasty or coronary artery bypass graft. The enlargement of the coronary artery lumen by angioplasty causes morphological changes of the vessel and, since it is an invasive procedure, it has several complications associated. This procedure has undergone major advances with development of new devices to improve the outcomes. Among them, coronary stents stand out, with decreased rate of mortality and complications in long term. Denial of the patient is the only absolute contraindication to

primary angioplasty. Many studies have demonstrated the superiority of primary angioplasty over thrombolysis, with reduced mortality, complications and improved survival. The beneficial effects of reperfusion therapy are greater when performed soon after presentation. Therefore, it has been discussed the acceptable door-to-balloon time, which is now considered two hours by the European Society of Cardiology, as well the duration of symptoms, with recognition of reperfusion benefits until twelve hours. Today, primary angioplasty is considered the reperfusion therapy of choice in most patients if performed in timely fashion and the implementation of a system of care network is recommended to allow the optimization of acute myocardial infarction with ST-segment elevation treatment.

Conclusion: Almost three decades of progress based on evidence have demonstrated the efficiency of primary angioplasty making it, nowadays, the preferable reperfusion therapy in acute myocardial infarction with ST-segment elevation.

PALAVRAS-CHAVE:

Enfarte Agudo do Miocárdio com Supra ST; Reperusão; Angioplastia Primária; Fibrinólise; *Stent*; Tempo Porta-Balão.

INTRODUÇÃO:

O enfarte agudo do miocárdio (EAM) é uma importante causa de mortalidade e morbidade em todo o Mundo, segundo Thygesen et al. (2007).

De acordo com Baim (2006), o tratamento do EAM com supradesnivelamento do segmento ST (*ST-segment elevation myocardial infarction* - STEMI) tem sido alvo de inúmeros avanços nas últimas duas décadas desde o reconhecimento da trombose coronária enquanto responsável pela oclusão arterial e do indubitável benefício clínico com a rápida reperfusão.

Segundo Keeley et al. (2007) a angioplastia primária consiste numa angioplastia urgente com balão durante um STEMI, com a colocação ou não de *stent* e sem a administração prévia de fibrinólise, de forma a permitir a abertura da artéria relacionada com o enfarte.

Van de Werf et al. (2008) defende que a angioplastia primária é o tratamento preferencial em doentes com STEMI, caso seja efectuada por uma equipa experiente o mais rapidamente possível após o primeiro contacto médico (PCM).

Assim, nas mais recentes *guidelines* da European Society of Cardiology (ESC) publicadas por Wijns et al. (2010), recomenda-se a execução de angioplastia primária nos doentes com STEMI nas primeiras doze horas após o início dos sintomas, caso o intervalo de tempo desde a admissão hospitalar até à sua realização seja inferior a duas horas.

OBJECTIVOS:

Fazer uma revisão bibliográfica relativa ao papel da angioplastia primária no tratamento do enfarte agudo do miocárdio com supra ST.

DESENVOLVIMENTO:

1. Epidemiologia

De acordo com Stone (2008), as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte na maioria dos países desenvolvidos.

Na Europa, segundo Widimisk et al. (2009), a incidência anual de admissão hospitalar devido a STEMI é de 800 por milhão de habitantes, sendo a mortalidade precoce (até 30 dias), de 5.6% em muitos centros, de acordo com Mandelzweig et al. (2006).

Lloyd-Jones et al. (2010) refere que em 2006, nos Estados Unidos da América, a doença coronária foi causa de morte em 1 por cada 6 pessoas, estimando-se que por cada 34 segundos 1 americano sofre um EAM e por cada minuto este é causa de morte em 1 indivíduo. De acordo com os dados do National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) 4, a incidência anual de EAM é estimada em 610 000 novos casos e 325 000 recorrências, sendo STEMI em cerca de 29% dos casos.

Em Portugal, Santos et al. (2009) refere que as doenças cardiovasculares continuam entre as principais causas de morte, sendo em 23% dos casos devidas a doença cardíaca isquémica.

De acordo com o Alto Comissariado da Saúde (2007), em 2004 a taxa de mortalidade padronizada em Portugal Continental para doença cardíaca isquémica foi 54.2 por 100 000 habitantes.

Segundo Santos et al. (2009), na doença cardíaca isquémica destacam-se as Síndromes Coronárias Agudas (SCA) e do total de casos registados entre 1 de Janeiro de 2002 e 31 de Dezembro de 2008, 45.5% corresponderam a STEMI. O tipo de SCA e distribuição ao longo do tempo em Portugal entre 2002 e 2008 estão descritos na Figura 1.

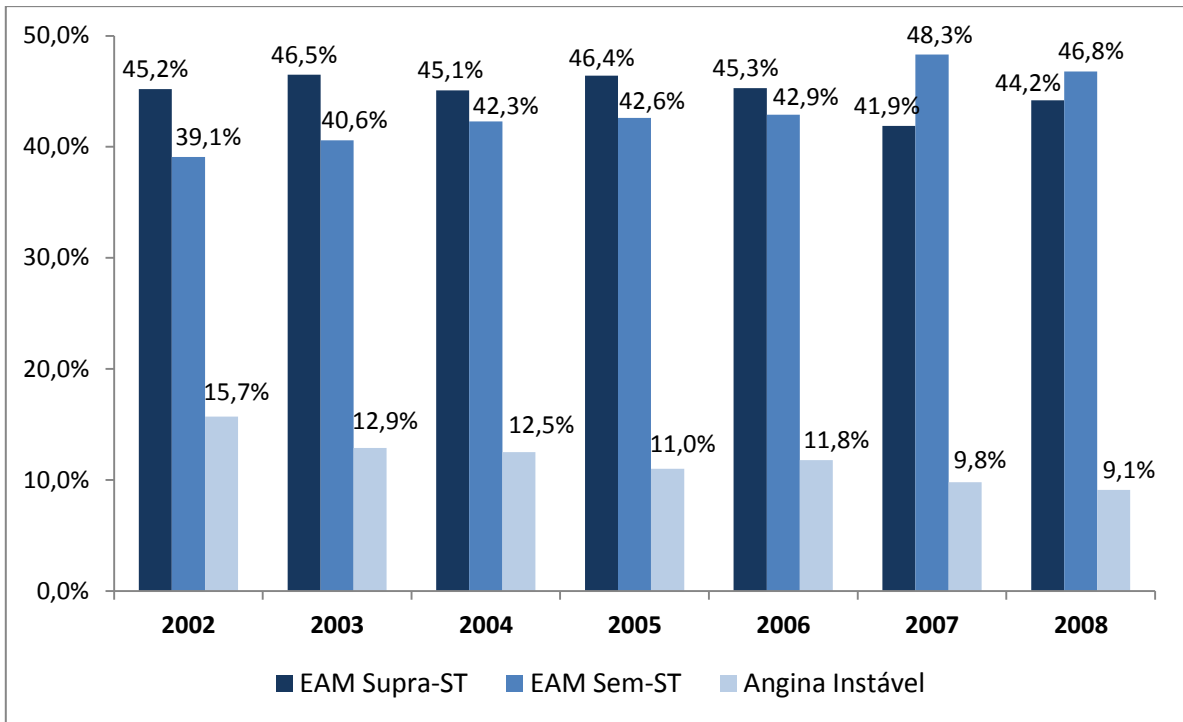


Figura 1. Tipo de SCA e distribuição ao longo do tempo em Portugal. Adaptado de Santos et al. (2009)

De facto, Widimisk et al. (2009) refere que em Portugal ocorrem 104 casos de STEMI por cada 100 000 habitantes por ano, tendo sido hospitalizados cerca de 11 104 doentes em 2008. Segundo o Alto Comissariado da Saúde (2007), o EAM foi em 2004 a terceira principal causa de morte em Portugal (8.7%), a seguir às neoplasias (22.3%), e ao acidente vascular cerebral (AVC) (16.4%), pelo que constitui a manifestação mais grave da doença coronária.

Apesar do exposto, segundo Stone (2008), a mortalidade associada ao STEMI tem diminuído drasticamente nas últimas três décadas, em parte devido à difusão da terapêutica de reperfusão.

Santos et al. (2009) refere que a população atingida apresenta uma idade média de 66 anos, com predomínio do sexo masculino.

2. História Natural do STEMI

De acordo com Van de Werf et al. (2008), a história natural do STEMI é difícil de estabelecer, na medida em que há casos de enfarte silencioso, morte súbita frequente fora do hospital, bem como os variados métodos e definições utilizados para diagnosticar esta condição.

De facto, segundo Thygesen et al. (2007), o EAM pode ser um evento *minor* numa doença crónica ao longo da vida, pode não ser detectado mas pode, também, ser um acontecimento catastrófico levando a morte súbita ou a deterioração hemodinâmica grave. Pode ser a primeira manifestação de doença arterial coronária ou pode ocorrer repetidamente em doentes com doença arterial coronária estabelecida.

Van de Werf et al. (2008) refere que estudos da comunidade têm consistentemente demonstrado uma taxa de mortalidade de 50% durante o primeiro mês em doentes com presumível EAM ou síndrome coronário agudo, com cerca de metade dos óbitos durante as primeiras duas horas.

Esta mortalidade a nível comunitário parece ter alterado pouco nos últimos anos, em contraste com a mortalidade verificada em doentes tratados a nível hospitalar, em que houve uma intensa diminuição.

Após a introdução de Unidades de Cuidados Coronários durante os anos 60, a mortalidade intra-hospitalar rondava os 25 a 30%, diminuindo para cerca de 16% durante os anos 80.

Com a generalização das intervenções coronárias, fibrinolíticos, terapêutica antitrombótica e prevenção secundária, a mortalidade no primeiro mês reduziu para 4 a 6% nos grandes ensaios randomizados.

Contudo, as taxas de mortalidade verificadas em estudos com dados baseados em registos são superiores.

3. Fisiopatologia do STEMI

De acordo com Thygesen et al. (2007), o EAM consiste num quadro clínico consistente com isquémia miocárdica no qual se verifica evidência de necrose miocárdica. Pode ser definido por diversos critérios relacionados não só com a sintomatologia mas também electrocardiográficos, bioquímicos e anatomopatológicos. Neste contexto, o STEMI é aquele em que se verifica uma elevação persistente do segmento ST a nível electrocardiográfico.

Pelo descrito por Antman et al. (2004), Keeley et al. (2007), Van de Werf et al. (2008) e Nallamothu et al. (2008), a maioria dos STEMI é causada pela oclusão de uma artéria coronária *major* provocada pela ruptura de uma placa aterosclerótica (Figura 2).

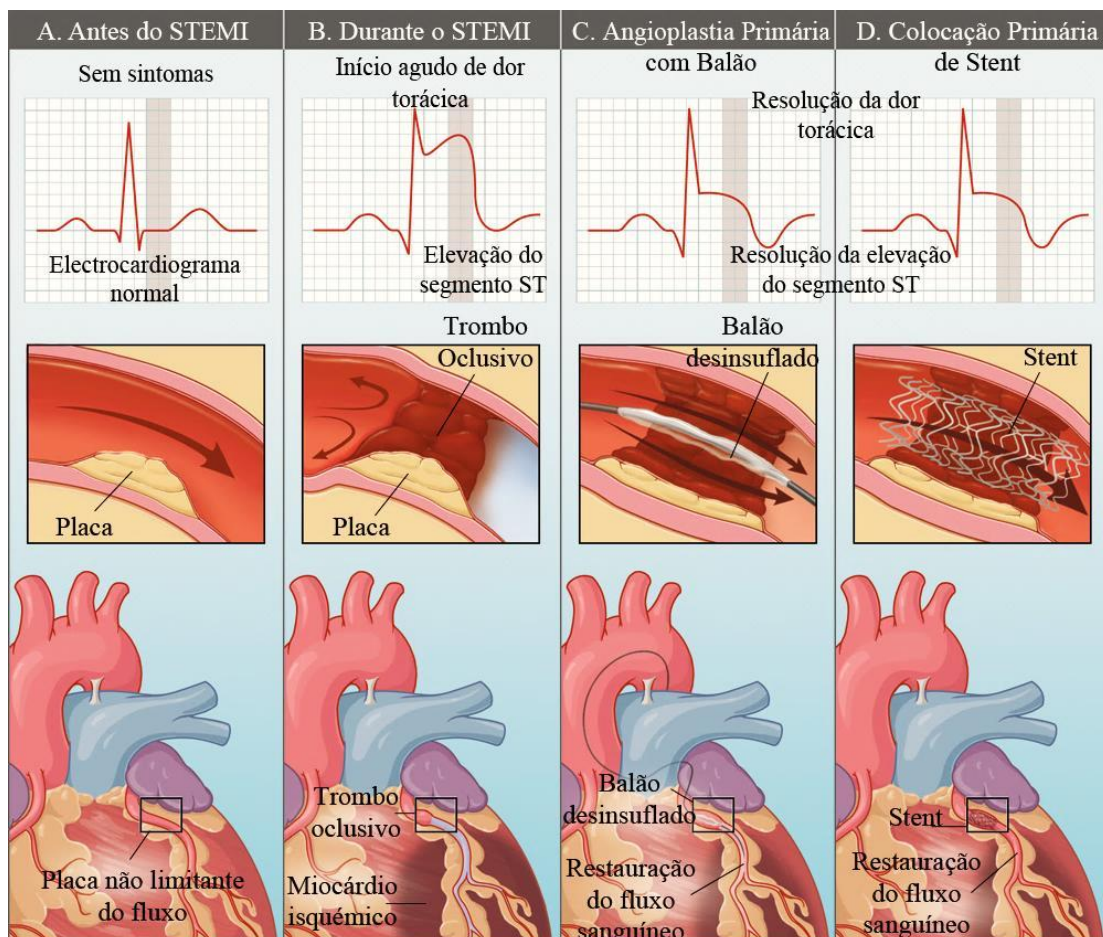


Figura 2. Alterações clínicas, electrocardiográficas e morfológicas num doente com STEMI antes (A) e durante (B) o EAM e após angioplastia primária com balão (C), ou com colocação de *stent* (D). Adaptado de Keeley et al. (2007).

O risco de disrupção é influenciado pela composição e vulnerabilidade da placa aterosclerótica, bem como pelo grau de estenose. A patogénese da aterosclerose coronária é multifactorial, sabendo-se que a inflamação contribui para a instabilidade da placa e, portanto, para a patogénese das síndromes coronárias agudas.

Após a disrupção da placa há exposição de substâncias que promovem a activação e agregação plaquetares, formação de trombina e do trombo, podendo este ocluir completamente a artéria epicárdica em causa. Concomitantemente, pode estar envolvida vasoconstricção coronária e microembolização, sendo menos frequente a formação de trombo na superfície de células endoteliais. Devido a insuficiente fluxo colateral, após 15 a 30 minutos de isquémia grave instala-se a necrose miocárdica, progredindo do subendocárdio para o epicárdio de acordo com o fenómeno de *wave-front*, que se completa em 6 horas. Este tempo pode ser prolongado dependendo de vários factores clínicos, tais como períodos intermitentes e transitórios de reperfusão, a extensão da circulação colateral e comorbilidades.

Após o STEMI ocorre *remodeling* ventricular com alterações do tamanho, forma e espessura do ventrículo esquerdo, envolvendo segmentos da área de enfarte bem como da restante. A dilatação aguda e diminuição da espessura da área de enfarte que não é devida a necrose miocárdica adicional são referidas como resultantes de expansão do enfarte. O aumento de carga a que o restante miocárdio é sujeito leva a hipertrofia compensatória.

Como está exemplificada na Figura 2, a reperfusão, incluindo o recrutamento de vasos colaterais, pode salvar o tecido miocárdico em risco de necrose e o fluxo sanguíneo sub-crítico mas persistente pode aumentar a janela de tempo de salvamento de tecido miocárdico. Este facto é de extrema importância, na medida em que, como ficou descrito no trabalho de Keeley et al. (2007), a morbidade e mortalidade que advém de um EAM estão correlacionadas com a dimensão da zona afectada e, assim, conclui-se que a rápida reperfusão associa-se a melhoria da função ventricular esquerda e sobrevivência.

4. Técnicas de Reperusão no STEMI

Segundo Farto e Abreu (2003), desde os anos 80 é reconhecida a eficácia da terapêutica de reperusão em doentes com STEMI, com diminuição da mortalidade e ocorrência de eventos cardíacos *major*.

Actualmente, segundo Wijns et al. (2010), a reperusão pode ser efectuada farmacologicamente com recurso a fibrinólise sistémica intravenosa, ou de forma mecânica usando angioplastia primária ou a cirurgia de bypass coronário (*coronary artery bypass graft* – CABG).

De facto, foram efectuadas tentativas de combinação das duas primeiras técnicas – angioplastia facilitada – tendo sido obtidos resultados desencorajadores, sem vantagens significativas face a angioplastia primária isolada, verificando-se maior número de complicações em alguns estudos, com aumento de isquémia, hemorragia e maior mortalidade associada.

Deste modo, estas duas formas terapêuticas têm sido vistas como mutuamente exclusivas, salvo os casos em que a fibrinólise falha e a angioplastia de salvamento é executada de forma *life-saving*.

A abordagem por CABG é apenas recomendada em casos de anatomia desfavorável para o uso de angioplastia, quando está em risco uma grande área de tecido miocárdico e a revascularização cirúrgica pode ser realizada e completada antes do estabelecimento de necrose nessa área, isto é, nas primeiras 3 a 4 horas.

5. Angioplastia Primária no STEMI – O Procedimento

Segundo Wijns et al. (2010), a American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) recomenda que a angioplastia primária seja realizada por operadores que realizem mais de 75 procedimentos por ano e pelo menos 11 procedimentos para STEMI, em instituições com um volume anual de procedimentos electivos superior a 400 e de angioplastias primárias superior a 36, uma vez que a mortalidade registada de doentes submetidos a angioplastia primária é inferior em centros com grande volume de procedimentos.

De acordo com Baim (2006) e Norell et al. (2008), apesar da evolução marcada da tecnologia nos últimos 20 anos, a descrição do procedimento ainda se mantém como o original. Assim, o equipamento básico necessário consiste em três componentes: cateter guia que permite acesso ao óstio coronário, administração de contraste e passagem para o equipamento de dilatação; fio guia metálico que pode passar pela lesão em causa até à vasculatura coronária distal para servir de suporte para a passagem dos restantes equipamentos; cateter com balão de dilatação preenchido por líquido contraste.

De facto, o procedimento pode comparar-se a uma cateterização cardíaca diagnóstica, na qual são introduzidos cateteres percutâneos sob anestesia local e controlo fluoroscópico.

Contudo, uma vez que a angioplastia envolve a canulação super-selectiva com fios guia metálicos e cateteres com balão de artérias coronárias afectadas por doença aterosclerótica, bem como a oclusão temporária do fluxo arterial coronário anterógrado e a manipulação da lesão aterosclerótica com a insuflação de balão, este procedimento torna-se mais complicado, apresentando um risco 10 vezes superior ao de um simples cateterismo diagnóstico. O acesso arterial escolhido pode ter uma importante influência na mortalidade e morbidade relacionadas com o procedimento, bem como nos custos associados. Geralmente, é utilizado o acesso femoral, embora as abordagens braquial e radial também possam ser usadas.

Em seguida, são efectuadas angiografias iniciais para servirem de comparação com as imagens obtidas ao longo do procedimento, bem como para auxiliar a selecção do melhor ângulo de visualização da lesão e planeamento da estratégia da intervenção (Figura 3).



Figura 3. Angioplastia primária em doente do sexo masculino com STEMI por lesão oclusiva na Artéria Descendente Anterior proximal. Imagem em perfil esquerdo.

Após a canulação do óstio coronário com um cateter guia, atravessa-se a lesão com um fio guia metálico. Depois, o tamanho de cada lesão é calculado através da comparação com um cateter diagnóstico 6F (2 mm), ou com o cateter guia seleccionado. Então, são tomadas decisões relativamente à sequência de lesões onde se irá intervir, tendo em consideração a gravidade destas, o território de miocárdio envolvido e, se disponíveis, exames prévios, sendo definida uma estratégia de abordagem.

Um cateter com balão avança pelo fio-guia até estar colocado no local da estenose, sendo progressivamente insuflado com contraste (Figura 4). O tamanho do balão, pressão de insuflação e o número e duração das insuflações, variam de acordo com as características da lesão.

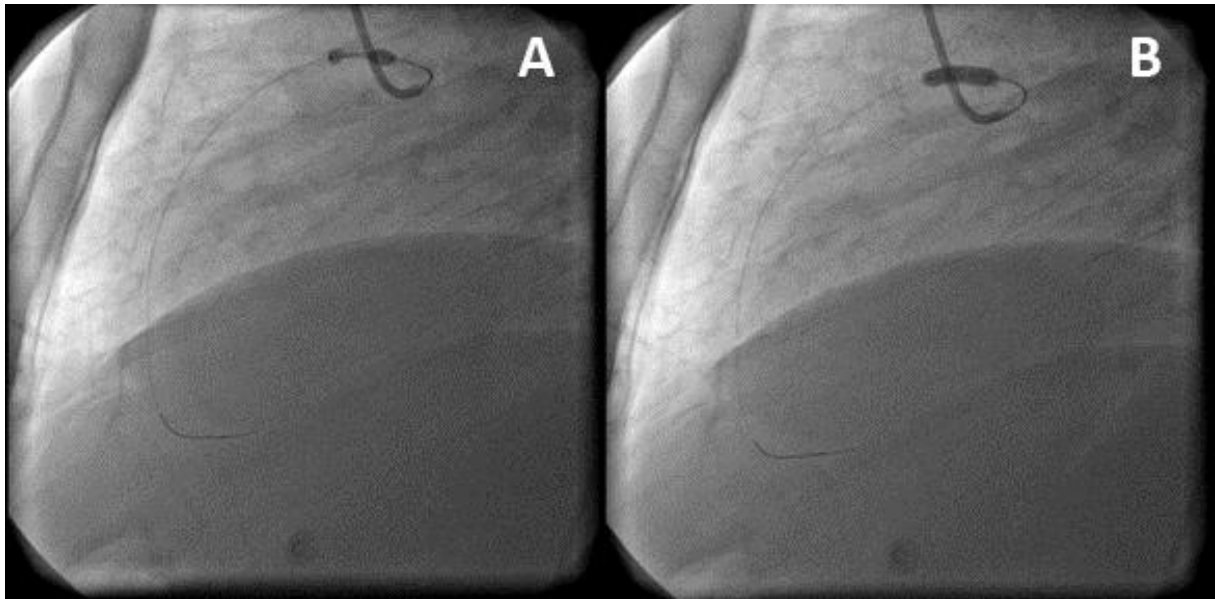


Figura 4. Mesmo doente, com inserção do cateter com balão avançando pelo fio-guia (A) e respectiva insuflação (B). Imagem em perfil esquerdo.

Posteriormente, avalia-se o resultado fazendo uma angiografia através do cateter guia, deixando o fio guia metálico no local (Figura 5). Assim, o balão pode ser removido do cateter guia sem se perder o acesso a vasos distais e com a possibilidade de efectuar procedimentos adicionais, tais como a insuflação repetida do balão ou a colocação de *stents*, entre outros.

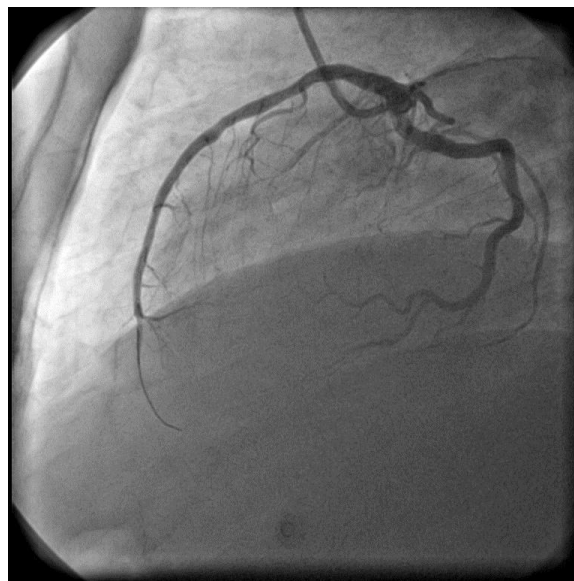


Figura 5. Mesmo doente, resultado após angioplastia, com total reperfusão da Artéria Descendente Anterior. Imagem em perfil esquerdo.

6. Mecanismo de Actuação da Angioplastia Primária

De acordo com Baim (2006) e Norell et al. (2008), a dilatação por balão de artérias coronárias vai provocar alterações morfológicas, também dependentes da composição da placa aterosclerótica, excentricidade do segmento tratado e barotraumas devido ao balão.

De facto, a compressão executada durante a angioplastia sobre a placa aterosclerótica vai provocar uma redistribuição desta como “pegadas em areia molhada”. Em parte, este facto deve-se ao deslocamento longitudinal da placa, mas o mecanismo fundamental na abertura do lúmen consiste no estiramento controlado do segmento arterial com o balão da angioplastia.

Este estiramento leva a disrupção total da camada íntima da placa, e parcial da média e da adventícia, com alargamento tanto do lúmen como do vaso em si. Contudo, apesar de teoricamente se eliminar completamente a estenose do lúmen ao usar um balão com o mesmo calibre do vaso, na realidade isto não acontece, uma vez que a parede do vaso muito estirada apresenta ressalto elástico após a desinsuflação do balão, além de algum grau de vasospasmo. Assim, este processo associa-se a estenose residual de 30% e a alguma lesão da placa, que se visualiza indirectamente através da angiografia. O mecanismo está representado na Figura 6.

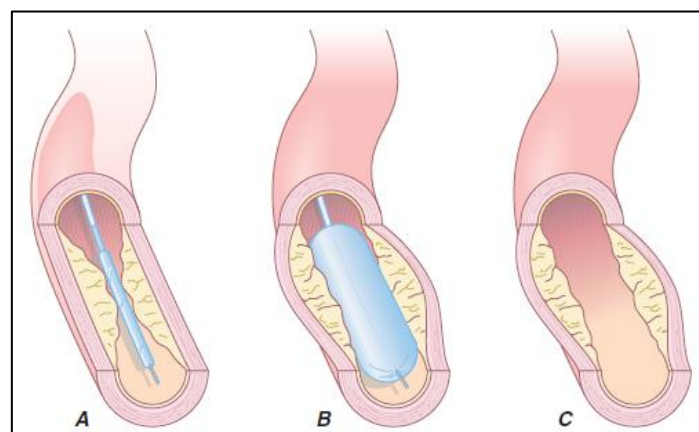


Figura 6. Proposta de mecanismo de actuação da angioplastia. A - Balão não insuflado inserido através da estenose. B - Insuflação do balão no segmento estenótico. C - Após desinsuflação do balão, com estenose residual de 30%. Imagem retirada de Baim (2008).

Em contraste, a colocação de *stent* ou a aterectomia direccional reduzem o ressalto elástico, dissecação e tónus vascular, associando-se a uma menor estenose residual, que varia entre 0 a 10%. Além disso, angiograficamente dão imagens uniformes do lúmen, verificando-se menor probabilidade de encerramento agudo ou tardio. Apesar de todo o mecanismo fisiopatológico associado à dilatação por balão, o deslocamento e a embolização distal de fragmentos da placa é pouco frequente, tanto em estudos experimentais como na prática clínica. Contudo, tem sido registada ateroembolização distal com a angioplastia por balão e com a colocação de *stent*.

Após uma angioplastia bem sucedida, o organismo vai tentar recuperar do dano causado pelo procedimento. Em apenas alguns minutos, depositam-se plaquetas e fibrina localmente formando uma camada. Num intervalo que pode ir até vários dias, células inflamatórias infiltram o local, libertam-se citocinas e ocorre migração de células musculares lisas da túnica média arterial em direcção ao lúmen. Estas células e os fibroblastos convertem-se a um fenótipo anabólico, sofrendo hipertrofia e proliferação, começando a produzir extensa matriz extra-celular. Simultaneamente, a superfície do lúmen é colonizada por células endoteliais que, lentamente, recuperam a normalidade da função barreira e secretora, produzindo activador do plasminogénio tecidual (t-PA) e factor relaxante derivado do endotélio. Além desta resposta proliferativa da neo-íntima, também pode ocorrer recolhimento elástico e contracção fibrosa da parede vascular – remodelação negativa do vaso. Consoante o procedimento efectuado, o grau de proliferação ou de contracção vascular vai variar. Assim, no caso de se usarem *stents*, apenas ocorre hiperplasia neo-íntima enquanto na sua ausência ocorre uma diminuição do lúmen tardia por contracção de toda a parede do vaso. Além disso, também se verifica variação inter-individual na resposta tardia a este procedimento, que se reflecte na perda variável de diâmetro do lúmen entre o momento em que se faz o procedimento até ao ponto em que o processo de reparação estabiliza (cerca de 6 meses).

7. Complicações

7.1 Oclusão Aguda

De acordo com Baim (2006) e Norell et al. (2008), para se efectuar a angioplastia é necessário introduzir na circulação coronária instrumentos trombogénicos, cuja finalidade é provocar dano da parede vascular.

Uma vez que a dissecção do vaso e a exposição de tecido protrombótico são componentes essenciais do processo, é compreensível que a dissecção, trombose, hematoma e espasmo sejam os mais importantes contribuintes para uma das maiores complicações da angioplastia, a oclusão aguda.

A oclusão aguda ocorre em 2 a 13.5% das angioplastias com balão, tendo diminuído ao longo do tempo com o aumento do uso de *stents* (para cerca de 1%).

Pode ser definida como oclusão de uma artéria coronária durante ou logo após o procedimento ocorrendo sobretudo nas primeiras 6 horas, com manifestações electrocardiográficas e instabilidade hemodinâmica, sendo a causa mais frequente de EAM peri-procedimento (1% dos casos), CABG de emergência e morte nestes doentes.

A causa mais frequente de oclusão aguda é a dissecção arterial, causada pelo cateter guia, por tentativas vigorosas de passar o fio guia metálico através de um lúmen estenótico tortuoso, pelo dano intencional controlado com a insuflação do balão ou ainda pela própria implantação do *stent*. De facto, antes do uso generalizado de *stents*, eram numerosas as dissecções que interferiam com o fluxo anterógrado e levavam à oclusão aguda total do segmento dilatado. Este fenómeno ocorria em cerca de 5% dos doentes como resultado da compressão do lúmen verdadeiro pela dissecção, com a formação de trombos, adesão plaquetar ou espasmo arterial. Contudo, desde 1993, a reversão deste fenómeno com a

colocação de *stents* foi superior a 90%, o que levou a que esta prática se tornasse rotina em doentes que apresentam grandes dissecções após o procedimento.

Outra causa para a oclusão aguda é a presença de trombos plaquetares, aumentando o risco de 7.2% para 27.8%. De facto, pode assumir-se a presença de trombo em qualquer oclusão aguda que envolve uma dissecção, uma vez que o colagénio que fica exposto após a disrupção da íntima é altamente trombogénico. Porém, vasos com dissecção local moderada mas fluxo anterógrado preservado, na presença de substâncias que diminuem a afinidade dos receptores activados das glicoproteínas IIb/IIIa para o fibrinogénio, são menos susceptíveis à oclusão. Assim, medicação prévia com agentes antitrombóticos tais como aspirina e clopidogrel e anticoagulação com heparina, limita a formação de trombos mas não a impede. No entanto, uma vez estabelecida, a oclusão aguda por trombos pode ser facilmente resolvida com terapêutica médica, apesar de se pode tornar um problema dominante caso ocorra com a implantação de um *stent*, uma vez que a maioria dos *stents* são feitos de material trombótico.

O fenómeno de *no-reflow* também pode ser responsável pela oclusão aguda. Este caracteriza-se por ausência de fluxo coronário anterógrado após uma dilatação aparentemente bem sucedida, sem evidências de dissecção, obstrução ou interrupção do fluxo distal sugestivo de embolização distal. O mecanismo exacto para esta ocorrência é desconhecido, embora pareça estar relacionado com disfunção da microcirculação distal que, segundo Wijns et al. (2010), pode dever-se a embolização microvascular de restos trombóticos ou ateromatosos, com alterações da reperfusão.

De acordo com Baim (2006) e Norell et al. (2008), outra causa identificada para oclusão aguda é a ocorrência de espasmo do segmento dilatado, que se distingue do ressalto elástico porque responde a nitroglicerina intra-coronária.

Apesar de a oclusão aguda provocar EAM com alterações electrocardiográficas, é frequente haver um aumento de CK MB ou troponinas, em procedimentos aparentemente sem

complicações e sem qualquer alteração electrocardiográfica. De facto, isto pode ocorrer em 5 a 30% dos doentes submetidos a angioplastias, geralmente como resultado de microembolizações distais ou perda de pequenos ramos colaterais. Em vários estudos, este facto associou-se a aumento da mortalidade e de morbilidade cardíaca tardia.

7.2 Perfuração da Artéria Coronária

Segundo Baim (2006) e Norell et al. (2008), outra complicação possível, embora rara, é a perfuração de artéria coronária, registada em aproximadamente 0.1% das angioplastias com balão. No entanto, a frequência desta complicação aumentou com o uso de tecnologias mais modernas e agressivas tais como a aterectomia direccionada. Mesmo com a utilização de *stents*, que actuam como cobertura e podem ser usados como tratamento da perfuração, esta complicação pode observar-se se ele for dilatado demais. A rotura franca de uma artéria coronária pode levar ao rápido tamponamento cardíaco e colapso hemodinâmico.

7.3 Hemorragia

Pelo descrito por Baim (2006) e Norell et al. (2008), outra importante complicação da angioplastia é a ocorrência de hemorragia devido a forte anticoagulação. Pode ocorrer no local de punção, num local diferente em que se puncionou acidentalmente, ou espontaneamente noutra local, como por exemplo intra-cerebral, retro-peritoneal ou gastrointestinal. Pode levar a hipotensão importante, quer de forma directa por hipovolemia ou indirecta devido a reacção vagal por hematoma, resultando em isquémia cerebral ou miocárdica, ou em trombose da artéria em causa.

7.4 Efeito *Snowplow*

De acordo com Baim (2006) e Norell et al. (2008), a oclusão de ramos colaterais com origem na porção estenótica do segmento coronário é chamada de efeito *snowplow* e deve-se ao deslocamento da placa durante a implantação de *stent* ou à dilatação a alta pressão. Ocorre em 14% dos vasos em risco durante a angioplastia ao vaso principal, sendo mais frequente com o uso de *stents*. Se os vasos em causa são pequenos, este evento não tem significado clínico. Por outro lado, se estiver em causa uma oclusão de grandes ramos colaterais, pode ocorrer isquémia miocárdica e enfarte, embora muitos dos ramos inicialmente afectados estejam patentes em angiografias posteriores de controlo. Na maioria dos doentes o prognóstico a longo termo é excelente.

7.5 Reestenose

Baim (2006) e Norell et al. (2008) referem que uma complicação tardia da angioplastia é a reestenose do segmento dilatado. Esta ocorre quando o processo de reparação fisiológico após a angioplastia é excessivo e se perde uma importante fracção do aumento de diâmetro do lúmen conseguido através do procedimento. Assim, pode voltar a formar-se uma estenose grave que leva a sintomas de isquémia. Com *stents*, a reestenose é definida como diminuição do diâmetro do lúmen superior a 50% por estenose, dentro do *stent* ou numa margem de 5 mm deste. Após a implantação de *stent* metálico (*bare-metal stent* – BMS), ocorre em mais de 20% dos doentes. Foram identificados três factores de risco clínicos e angiográficos para este acontecimento, nomeadamente o baixo diâmetro do vaso em que se actua, ocorrência de lesão durante a colocação de *stent* ou colocação de *stent* de grande comprimento e, ainda, a presença de Diabetes mellitus.

7.6 Complicações Específicas do Uso de *Stents*

De acordo com Baim (2006) e Norell et al. (2008), com o advento dos *stents* e a sua grande difusão, apesar dos benefícios indubitáveis adicionados à angioplastia, verificou-se também uma nova gama de complicações.

Um dos problemas é a embolização do *stent*, que consiste na sua perda a partir do sistema de implantação. Este acontecimento pode ser problemático sobretudo se ocorrer dentro da circulação coronária, uma vez que na circulação sistémica raramente traz problemas.

No caso de se usarem *stents* revestidos com fármacos (*drug-eluting stents* - DES), podem ocorrer complicações por vários motivos. Uma vez que consistem em *stents* metálicos revestidos com polímeros, são necessariamente maiores e por isso podem ficar encravados. Se a sua implantação for inadequada, uma vez que impedem o *remodeling*, podem levar à formação de aneurismas. Além disso, têm sido implicados em trombose sub-aguda e tardia do *stent*.

Actualmente, a trombose sub-aguda do *stent* é a complicação mais temida da angioplastia contemporânea. Ocorre de forma súbita, sem angina prévia, geralmente entre 1 a 4 dias após o procedimento. Os factores de risco identificados para esta situação incluem síndrome coronária aguda no momento da apresentação, reduzido diâmetro do lúmen após o procedimento, maior comprimento do *stent*, intervenção em vários vasos e dissecção persistente.

A trombose tardia, entre os 30 dias e os 2 anos após a colocação do *stent*, pode ocorrer em até 10% dos doentes que receberam um *stent* após terem sido submetidos a braquiterapia e no caso de doentes que receberam um *stent* revestido com fármaco que pararam o uso de clopidogrel, durante o primeiro ano após a implantação. No entanto, a incidência da trombose tem diminuído de forma marcante devido a melhoria do *design* dos materiais, da técnica de

implantação e da terapêutica farmacológica adjuvante. O esquema de desenvolvimento de trombose e de reestenose está representado na Figura 7.

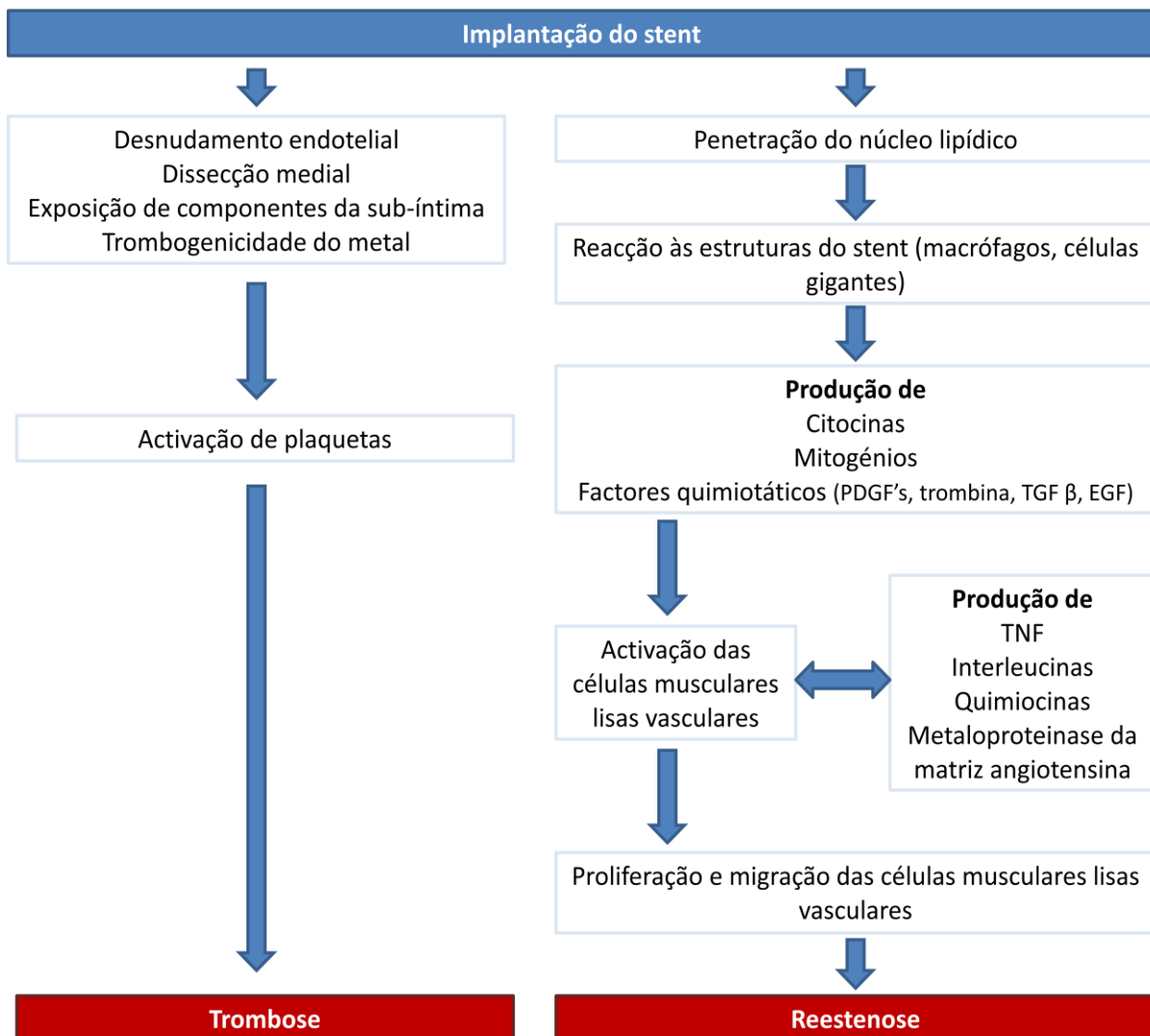


Figura 7. Desenvolvimento trombose e reestenose intra-*stent* após implantação do *stent*.

Adaptado de Garg e Serruys (2010).

7.7 Endarterite bacteriana

Segundo Baim (2006) e Norell et al. (2008), a colocação de um corpo estranho endovascular tem o risco teórico de endarterite bacteriana. Contudo, este é um acontecimento extremamente raro, com poucos casos registados na literatura.

8. Evolução da Angioplastia Primária

De acordo com Dixon e O'Neil (2001), Farto e Abreu (2003), Baim (2008), Lane e Holmes (2008) e Popma et al. (2008), na década de 80 vários ensaios randomizados recorrendo à reperfusão com fibrinolíticos provaram a sua clara superioridade em doentes com STEMI face ao uso de placebo, em termos de complicações cardíacas *major* e sobrevivência.

A angioplastia percutânea coronária com balão foi concretizada pela primeira vez por Andreas Grüntzig, em 1977, usando um cateter com fio fixo com balão.

Começou por ser utilizada como terapêutica de reperfusão alternativa em doentes não candidatos a fibrinólise, sendo inicialmente limitada a menos de 10% dos doentes com doença arterial coronária sintomática devido a lesão única, focal e não calcificada de vaso coronário proximal.

Conforme o equipamento e a experiência dos operadores evoluiu na década seguinte, a angioplastia passou a estar disponível para um maior leque de situações, incluindo doença multivasos, oclusões totais, doença do enxerto venoso, entre outros.

De facto, pouco tempo depois da introdução da angioplastia por balão, a partir dos anos 90, muitos investigadores reconheceram o seu potencial para restaurar mecanicamente o fluxo arterial em doentes com EAM.

Dados obtidos em estudos observacionais demonstraram que a angioplastia não só era eficiente neste ponto, como também se associava a uma menor mortalidade, recorrência de isquémia e de acidente vascular hemorrágico, servindo de grande estímulo para o seu desenvolvimento.

8.1 Angioplastia Primária versus Fibrinólise

De acordo com Lane e Holmes (2008), nos anos 90 foram publicados três ensaios clínicos que serviram de grande estímulo para o desenvolvimento da angioplastia primária.

Entre eles destacou-se o ensaio Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) de Grines et al. (1993). Neste estudo, o sucesso na reperfusão no grupo da angioplastia foi de 97% em 60 minutos e, comparando com os resultados obtidos com a fibrinólise, houve uma diminuição significativa do conjunto de *endpoints* morte ou recorrência de enfarte (5.1% versus 6.5%, $p=0.02$), e de hemorragia intra-craniana (0 versus 2%, $p=0.05$).

Segundo Stone (2008), na meta-análise de Keeley et al. (2003) foram analisados 23 ensaios clínicos prospectivos controlados, com um total de 7739 doentes com STEMI randomizados para reperfusão com angioplastia primária ou com fibrinólise. Os resultados obtidos demonstraram no grupo da angioplastia primária uma redução da mortalidade em 25% (7% versus 9.3%, $p=0.0002$), redução da recorrência de enfarte em 64% (2.5% versus 6.8%, $p<0.0001$), redução de hemorragia intracraniana em 95% (0.05% versus 1.1%, $p<0.0001$) e redução da ocorrência de AVC em 53%. Os dados foram similares entre os vários regimes fibrinolíticos usados. O prognóstico a longo prazo (6 meses), nos vários ensaios foi persistentemente mais favorável nos doentes sujeitos a angioplastia primária (Figura 8). Nesta meta-análise foi também verificado um aumento da ocorrência de hemorragia *major* nos doentes submetidos a angioplastia primária (5% versus 7%, $p=0.032$), maioritariamente nas portas de acesso.

Porém, Lane e Holmes (2008) referem que em ensaios posteriores se verificou uma redução da frequência de hemorragia *major* com a angioplastia primária.

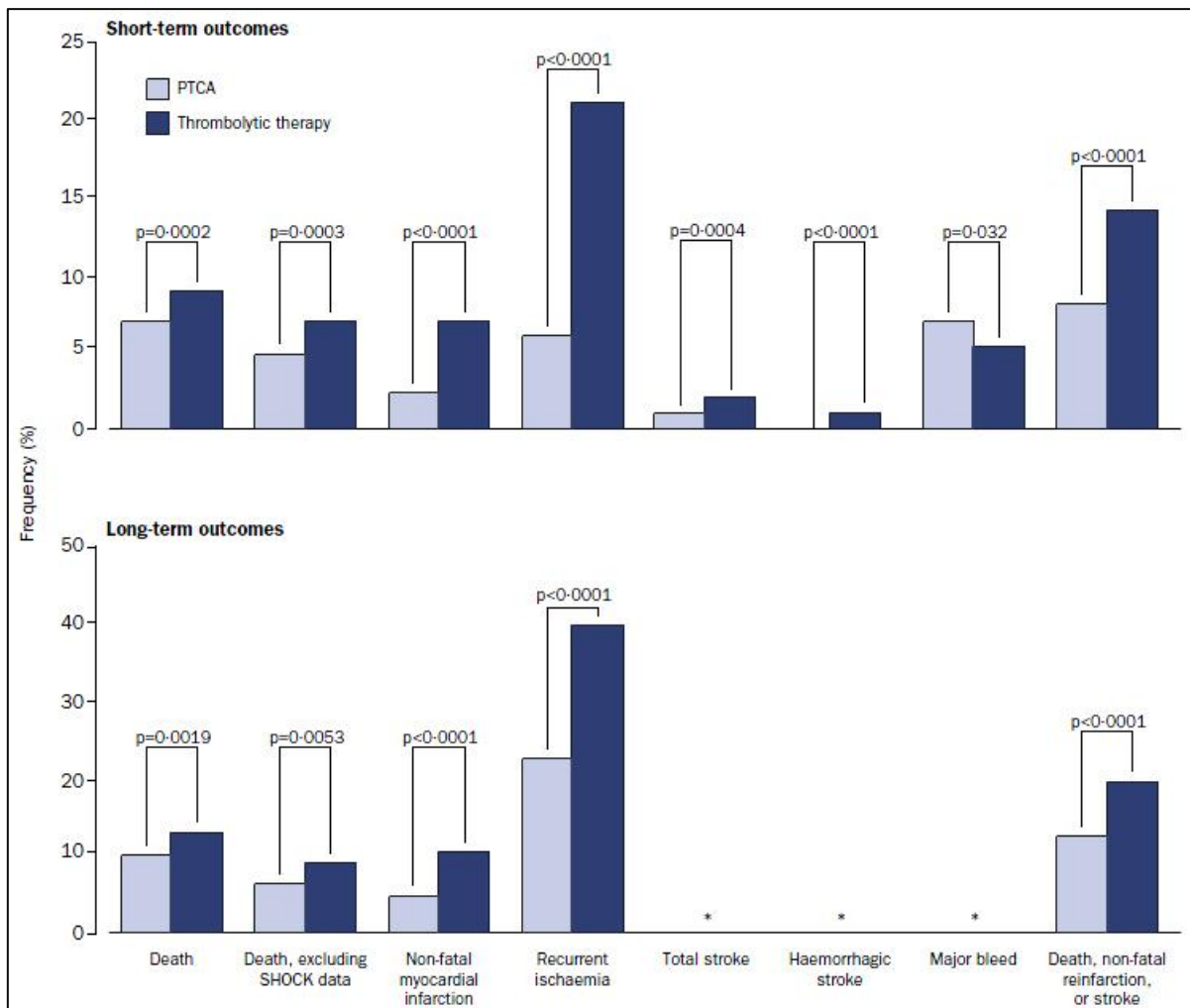


Figura 8. Resultados a curto e longo prazo em doentes com STEMI, tratados com PTCA (angioplastia primária) ou com fibrinólise. Adaptado de Keeley et al. (2003). * Dados não disponíveis.

Llevadot et al. (2000) analisou uma coorte de doentes com EAM submetidos a fibrinólise, dividindo-os em grupos de acordo com a estenose residual avaliada angiograficamente aos 90 minutos após fibrinólise. Num grupo a artéria relacionada com o enfarte estava patente (fluxo TIMI-2 ou 3) com estenose inferior a 50%, noutra a estenose era superior a 50% mas inferior a 100% e num terceiro grupo as artérias estavam totalmente ocluídas (fluxo TIMI-0 ou 1). Verificou que, após uma fibrinólise realizada com sucesso, mais de 90% dos doentes persiste com uma estenose residual significativa, isto é, igual ou superior a 50% (Figura 9), o que se traduz em piores resultados clínicos a nível intra-

hospitalar (Figura 10). Além disso, apesar dos melhores resultados iniciais nos doentes com estenose residual não significativa, estes doentes apresentaram taxas de mortalidade tardia (30 dias a 2 anos) e de recorrência de EAM similares aos doentes com estenose residual significativa.

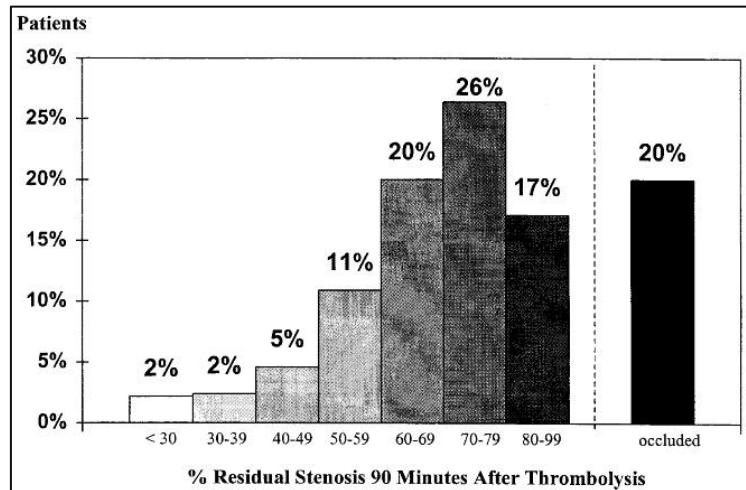


Figura 9. Distribuição da ocorrência de estenose residual da artéria relacionada com o enfarte aos 90 minutos após fibrinólise. Retirado de Llevadot et al. (2000).

	Patent Arteries		Occluded (n = 423)	2-Way p Value	Trend p Value
	<50% (n = 188)	≥50% (n = 1,508)			
Death	1.6% (3/188)	2.5% (38/1,508)	8.5% (36/422)	0.44	<0.0001
Myocardial infarction	1.1% (2/188)	4.2% (64/1,508)	2.4% (10/422)	0.03	0.93
Congestive heart failure	0.6% (1/178)	1.8% (22/1,215)	4.9% (16/327)	0.22	0.0004
Combined end points					
Death + myocardial infarction	2.7% (5/188)	6.3% (95/1,508)	9.9% (42/422)	0.05	0.0004
Death + myocardial infarction + heart failure	2.8% (5/178)	7.1% (86/1,215)	10.4% (34/327)	0.03	0.002

Two-way p value compares patients with <50% stenosis and those with ≥50% stenosis but patent arteries.

Figura 10. Resultados intra-hospitalares obtidos com fibrinólise. Retirado de Llevadot et al. (2000).

Wilson et al. (2001) refere que após fibrinólise efectuada com sucesso ocorreu re-occlusão em 25 a 30% dos casos, mas na sua meta-análise concluiu após a angioplastia primária esta ocorreu apenas em 5 a 16.7%, diminuindo para 0 a 6% com a colocação de *stent*.

Pela análise de dois ensaios, Dibra et al. (2003) constatou que o grau de perfusão do tecido miocárdico avaliado através da angiografia era maior com a colocação de *stent* do que com fibrinólise e que este facto se correlacionava com maior recuperação de miocárdio e menor mortalidade.

De facto, de acordo com Grines et al. (2003), Stone (2008) e Gary e Holmes (2008), em oposição à fibrinólise na qual o fluxo TIMI-3 é atingido em menos de 65% dos doentes, a angioplastia primária consegue obter fluxo TIMI-3 em mais de 90% dos casos (Figura 11).

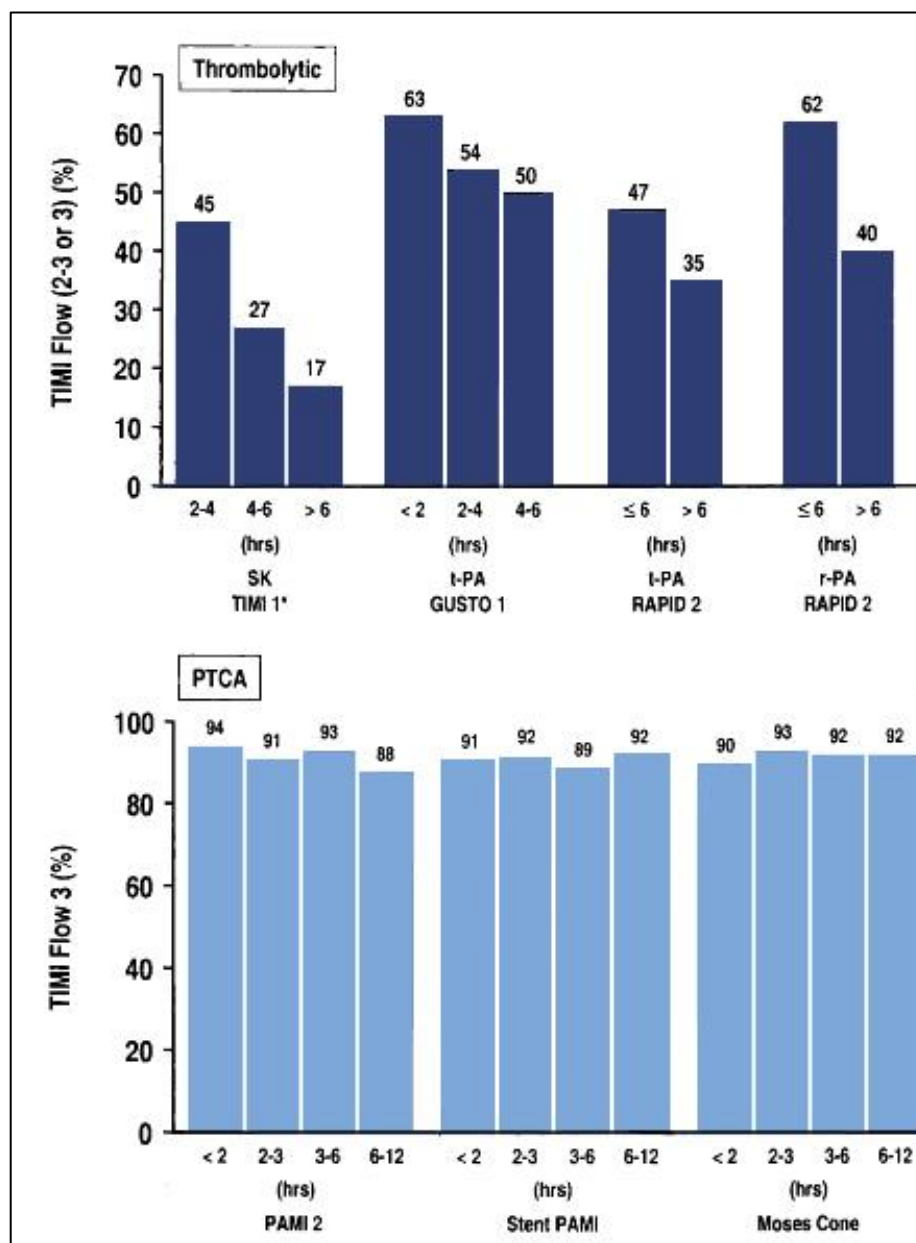


Figura 11. Grau de fluxo TIMI após fibrinólise ou PTCA. Adaptado de Grines et al. (2003).

Este facto é de suma importância na medida em que se verifica uma correlação crítica entre o estabelecimento de fluxo TIMI-3 e a recuperação de tecido miocárdico e sobrevivência (Figura 12).

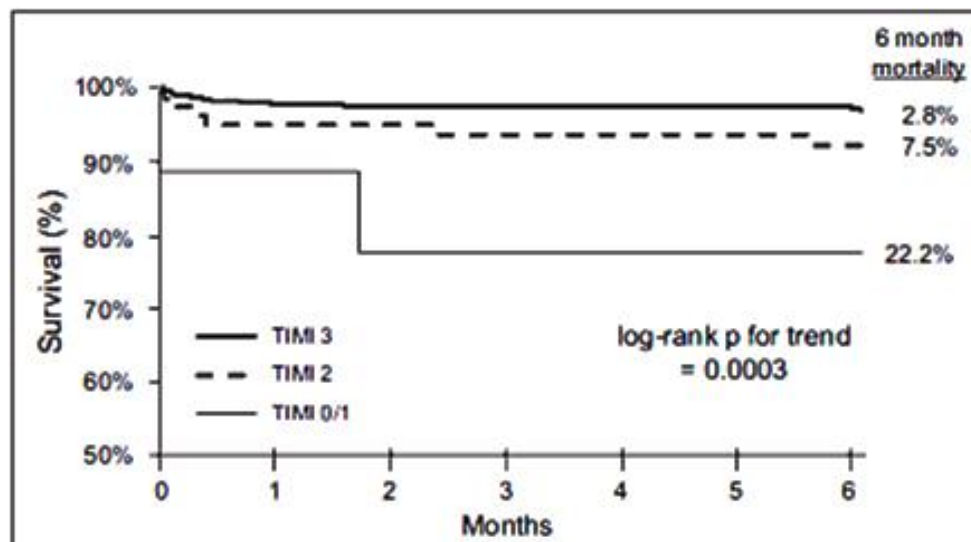


Figura 12. Impacto do fluxo TIMI após angioplastia primária na sobrevivência aos 6 meses. Retirado de Stone (2008).

Apesar do exposto, segundo Zeymer et al. (2003), um fluxo TIMI-3 no vaso epicárdico não está necessariamente associado a reperfusão miocárdica bem sucedida. No entanto, a extensão de resolução do segmento ST tem demonstrado uma correlação com a reperfusão miocárdica, sendo um bom indicador de mortalidade a curto e longo prazo após EAM. No seu estudo comparou dois grupos de doentes submetidos angioplastia primária ou a fibrinólise, tendo verificado que a resolução completa do segmento ST foi superior no primeiro grupo (35% versus 27%, $p=0.03$).

Relativamente à ocorrência de complicações mecânicas, Kinn et al. (1997), efectuou uma meta-análise combinada dos ensaios GUSTO-I e PAMI-I/II, tendo demonstrado que, quando comparado com a fibrinólise, a angioplastia primária se associa a uma diminuição de 86% do risco relativo global de complicações mecânicas, de 82% da ocorrência de regurgitação mitral aguda e de 100% de defeitos do septo ventricular.

Numa análise de 1375 doentes, Moreno et al. (2002) constatou que a angioplastia se associou a um menor risco de rotura de parede livre, independentemente do local de enfarte.

De facto, Lane e Holmes (2008) defendem que no EAM intervêm outros factores dinâmicos além do trombo, tais como a rotura da placa, hemorragia intra-mural, dissecção ou espasmo e que estes são tratados efectivamente com a angioplastia primária, podendo explicar a vantagem do seu uso face à fibrinólise.

8.2 Desenvolvimento de *Stents*

Segundo Dixon e O'Neil (2001) e Lane e Holmes (2008), foi reconhecido que a eficácia da angioplastia primária era limitada pela ocorrência de reestenose e re-oclusão da artéria relacionada com o enfarte uma vez que, de acordo com dados recolhidos do ensaio PAMI-2, o resultado de uma angioplastia por balão com uma angiografia sub-ótima (estenose residual superior a 30% ou dissecção arterial), se associava a pior prognóstico clínico.

Assim, no final dos anos 80 foram desenvolvidos novos aparelhos com o intuito de melhorar estes resultados. Entre eles destacaram-se os *stents* coronários, que surgiram como forma promissora de melhorar o prognóstico a curto e longo prazo após a reperfusão mecânica. De facto, os *stents* permitem encerrar efectivamente os planos de dissecção e, sustentando a parede interna arterial, conseguem obter um lúmen vascular com maior diâmetro do que a angioplastia isolada, além de impedirem o *remodeling* vascular precoce e tardio. Segundo Garg e Serruys (2010), a primeira implantação de *stent* coronário em humanos ocorreu em Março de 1986 (Figura 13).

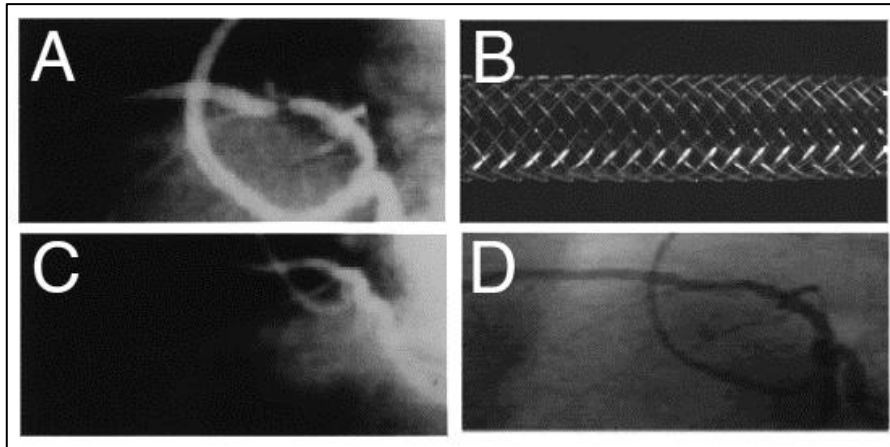


Figura 13. Primeira implantação de *stent* coronário em humano. (A) Reestenose após angioplastia por balão; (B) colocação de *stent* e (C) resultados imediatos; (D) angiografia em *follow-up* aos 11 anos. Adaptado de Garg e Serruys (2010).

De acordo com Dixon e O'Neil (2001) e Lane e Holmes (2008), devido ao risco de ocorrência de trombose do *stent*, inicialmente evitava-se a sua colocação em casos de EAM. No entanto, os primeiros ensaios efectuados comprovaram a segurança da colocação de *stents* no EAM e impulsionaram a execução de ensaios prospectivos randomizados. Entre 1998 e 2000 foram reportados sete ensaios em que se comparava a colocação primária de *stent* com a angioplastia por balão, em doentes com EAM. Apesar das diferenças entre os vários ensaios, em geral verificaram-se resultados clínicos superiores no grupo dos *stents*, com redução da reestenose e reoclusão angiográfica do vaso relacionado com o enfarte.

No ensaio Stent-PAMI de Grines et al. (1999) verificou-se que a implantação de *stent* resultava num maior diâmetro do lúmen por menor estenose residual. Aos 6 meses, no grupo dos *stents* registou-se uma menor incidência combinada, de morte, recorrência de enfarte, AVC ou necessidade de revascularização do vaso alvo (12.6% versus 20.1%, $p < 0.01$), primariamente devido a menor necessidade de revascularização de vaso alvo (7.7% versus 17.0%, $p < 0.001$), além de menor taxa de reestenose (20.3% versus 33.5%, $p < 0.001$). No entanto, neste ensaio a taxa final de fluxo TIMI-3 foi menor no grupo dos *stents* (89.4%

versus 92.7%, $p=0.10$) e, perante estes resultados, colocou-se a hipótese da implantação de *stents* estar associada a maior risco de embolização distal. Desta forma, recomendou-se a limitação do seu uso apenas em doentes com resultados sub-ótimos na angiografia ou com dissecação após angioplastia com balão.

Mais tarde, o ensaio CADILLAC veio minorar as preocupações acerca da implantação de *stents*. Neste estudo foram usados *stents* de segunda geração e terapêutica adjuvante com inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa. Aos 6 meses (Figura 14) verificou-se uma sobrevivência sem eventos adversos cardíacos *major* (morte, EAM, acidente vascular, necessidade de revascularização de vaso alvo) superior no grupo dos *stents* (10.9% versus 19.3%, $p=0.01$), devido a uma menor necessidade de revascularização do vaso alvo. Além disso, a colocação de *stents* não foi associada a menor taxa de fluxo TIMI-3 (95% em ambos os grupos), nem foram registadas diferenças na taxa de mortalidade tardia. Devido a estes resultados, concluiu-se que a colocação de *stents* por rotina parece razoável em doentes com EAM submetidos a reperfusão mecânica. Apesar disso, refere-se que a angioplastia com balão isolada continua a ser uma estratégia eficiente caso sejam conseguidos ótimos resultados angiográficos e no caso de anatomia coronária desfavorável à colocação de *stent*.

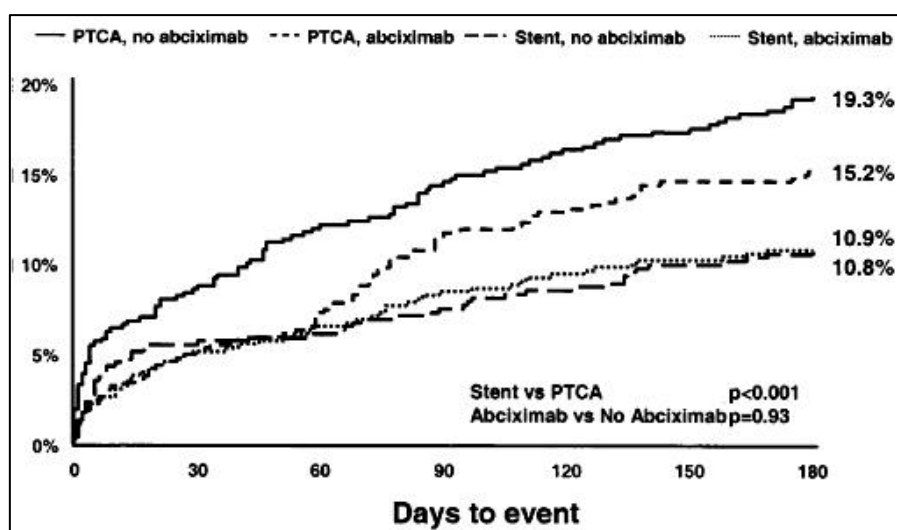


Figura 14. Incidência dos eventos adversos cardíacos *major* aos 6 meses no ensaio CADILLAC. Retirado de Dixon e O’Neil (2001).

Nordmann et al. (2004) efectuou uma meta-análise dos ensaios randomizados disponíveis que comparavam a angioplastia com balão com a colocação primária de BMS. Os resultados não mostraram evidências de que a colocação primária de *stents* em doentes com EAM reduzisse a mortalidade quando comparada com a angioplastia por balão mas verificou-se uma redução da recorrência de enfarte e necessidade de revascularização do vaso alvo. De facto, num ano, por cada 1000 doentes em que se implantaram *stents* foram evitadas, em média, 12 recorrências de enfartes e 144 revascularizações de vaso alvo.

A longo prazo, Mehta et al. (2005) registou melhores resultados angiográficos e benefícios sustentados em termos de taxas de mortalidade com a implantação primária de *stents*, até 5 anos depois do STEMI (10% versus 13% aos 5 anos, $p=0.058$) (Figura 15).

Variable	Coronary Stent		p Value
	No Stent (n = 1,395)	Stent (n = 692)	
In-hospital complications			
Bradyarrhythmias	54 (4.4%)	16 (2.7%)	0.080
Ventricular arrhythmias	74 (6.0%)	25 (4.2%)	0.12
Pulmonary edema	63 (5.2%)	35 (6.2%)	0.37
Sustained hypotension	74 (6.0%)	44 (7.7%)	0.18
Cardiopulmonary resuscitation	24 (2.3%)	9 (1.6%)	0.37
Ventricular septal rupture or severe mitral regurgitation	2 (0.2%)	3 (0.5%)	0.34
Gastrointestinal bleeding	39 (3.0%)	22 (3.2%)	0.78
Length of stay (d)	6.5 ± 6.0	4.7 ± 3.6	<0.0001
In-hospital outcomes			
Reinfarction	40 (2.9%)	2 (0.3%)	<0.0001
Ischemic target vessel revascularization	54 (3.9%)	12 (1.7%)	0.0086
Death	46 (3.3%)	15 (2.2%)	0.15
Major adverse coronary events	114 (8.2%)	27 (3.9%)	0.0003
Disabling stroke	6 (0.4%)	2 (0.3%)	1.00
Major adverse coronary events or disabling stroke	119 (8.5%)	28 (4.1%)	0.0002
1-yr Outcomes			
Reinfarction	80 (6.7%)	15 (2.2%)	<0.0001
Death	71 (5.2%)	23 (3.3%)	0.059
Major adverse coronary events	282 (23%)	111 (16%)	0.0013
Disabling stroke	8 (1.4%)	7 (1.1%)	0.56
Major adverse coronary events or disabling stroke	288 (41%)	115 (17%)	<0.0001
5-yr Mortality	117 (13%)	63 (10%)	0.058

Data are presented as numbers (percentages) or means ± SDs.

Figura 15. Complicações durante o internamento e resultados a longo prazo, após angioplastia primária ou colocação de *stent* no tratamento de doentes com STEMI. Retirado de Mehta et al. (2005)

Kaneda et al. (2008) avaliou o impacto da implantação primária de BMS relativamente à angioplastia com balão em termos de prognóstico a longo prazo (8 anos), em doentes com STEMI. Verificou uma diminuição significativa da mortalidade cardíaca registada no grupo dos *stents* relativamente à registada no grupo da angioplastia por balão (5% versus 17%, $p=0.036$), bem como menor necessidade de revascularização do vaso alvo (28% versus 52%, $p=0.0076$), ou ocorrência de eventos cardíacos *major* (37% versus 67%, $p=0.0051$). Assim, concluiu que o uso de *stents* estava associado a clara diminuição da taxa de mortalidade aos 8 anos.

Com efeito, segundo Garg e Serruys (2010), a técnica de implantação de *stents* foi amplamente aceite após a publicação do ensaio BENESTENT e do ensaio STRESS nos anos 90, que provaram que a implantação de *stents* era segura com o uso de anti-agregação plaquetar dupla e adequada implantação do *stent*, mesmo na ausência de terapêutica anticoagulante. Após a observação dos seus benefícios angiográficos e clínicos, o uso de *stents* coronários enquanto método de angioplastia percutânea preferencial tem, desde então, substituído a estratégia de angioplastia primária com balão isolada.

De facto, em 1999, os *stents* eram utilizados em 84.2% das angioplastias. No entanto, com o seu uso registaram-se alguns problemas. Além da trombose sub-aguda, verificou-se ainda um problema derivado da hiperplasia da neo-íntima no *stent* que resultou em taxas de reestenose entre 20 a 30%. Na tentativa de minimizar a hiperplasia da neo-íntima e assim diminuir a frequência de revascularizações sucessivas, surgiram os DES.

A diminuição dramática das taxas de reestenose registadas com o uso de DES tem sido o motivo do crescimento exponencial da angioplastia enquanto tratamento de doentes com doença arterial coronária. Este aumento de confiança levou a uma adopção do seu uso numa rapidez sem precedentes e, em 2005, 80 a 90% de todos os procedimentos de revascularização realizados nos Estados Unidos da América utilizavam DES.

Contudo, em 2006 foram levantadas questões acerca do perfil de segurança deste tipo de *stents*, levando a uma imediata redução do seu uso no mundo inteiro.

Nordmann et al. (2006) efectuou uma meta-análise dos ensaios randomizados e controlados disponíveis que comparavam o uso de DES (sirolimus – SES, ou paclitaxel - PES), com o de BMS, relativamente à mortalidade aos 12 meses e em *follow-ups* posteriores. Verificou que a mortalidade no grupo de doentes tratados com DES era superior devido a causas não cardíacas, parecendo estar apenas limitado ao uso de DES com sirolimus.

O aumento da mortalidade associado ao uso de DES também se verificou noutros estudos, de acordo com Garg e Serruys (2010). No ensaio BASKET-LATE reportou-se um aumento da mortalidade e EAM entre os 7 e 18 meses, nos doentes em que se usou SES em vez de BMS (Hazard Ratio (HR) ajustado:2.2, p=0.03).

Uma análise efectuada com base nos dados publicados em Cypher SES, RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS e C-SIRIUS, demonstrou um aumento significativo de 2.4% do risco de morte e EAM com onda Q, com o uso de SES em alternativa ao BMS (6.3% versus 3.9%, p=0.03). Porém, uma análise posterior dos mesmos estudos não revelou diferenças entre os grupos em termos de morte ou EAM.

Os resultados obtidos ao fim de três anos no ensaio SCAAR, com doentes submetidos a angioplastia com colocação de *stent* entre 2003 e 2004, demonstraram aumento do risco de morte no grupo de doentes que receberam DES. No entanto, análises subsequentes que englobaram os dados de 2005 demonstraram redução em 31% de eventos ocorridos durante os primeiros 6 meses com DES, bem como ausência de diferenças na frequência de eventos entre os dois grupos durante o *follow-up* a longo prazo. Os dados de 2006 demonstraram uma incidência similar de EAM e mortalidade a longo prazo, entre os doentes com DES e os com BMS e, no caso de doentes de alto risco, uma menor frequência de reestenose com o uso de DES.

Devido a estes resultados, foram efectuadas várias meta-análises para comparar com segurança os resultados obtidos a curto e longo prazo com BMS ou DES. Stettler et al. (2007) realizou o maior destes estudos e mostrou que a mortalidade era semelhante em doentes tratados com SES, PES ou BMS. Relativamente ao risco de EAM, embora fosse comparável entre PES e BMS, era significativamente mais baixo com o uso de SES quando comparado com BMS (HR=0.1 p=0.030).

De acordo com Garg e Serruys (2010), meta-análises adicionais reiteraram a segurança do uso de DES, demonstrando a ausência do aumento de risco de morte e/ou EAM, relativamente ao uso de BMS. Além dos dados recolhidos em ensaios randomizados controlados, foram publicados dados observacionais comparando DES e BMS, que demonstraram baixas taxas de mortalidade, EAM e necessidade de repetição da revascularização, após o tratamento com DES quando comparado com BMS, em *follow-ups* até 30 meses.

Segundo Nakagawa (2010) nos estudos disponíveis relativamente a doentes com STEMI, os DES estão associados a menor necessidade de repetição da revascularização, sem aumento da mortalidade, EAM recorrente ou trombose do *stent*, quando comparados com o uso de BMS. Contudo, ainda não ficou provado que o uso de DES aumentasse a esperança média de vida. Neste estudo concluiu-se que escolha do *stent* a utilizar deve ser feita com base na condição de cada doente, com as indicações propostas esquematizadas na Figura 16.

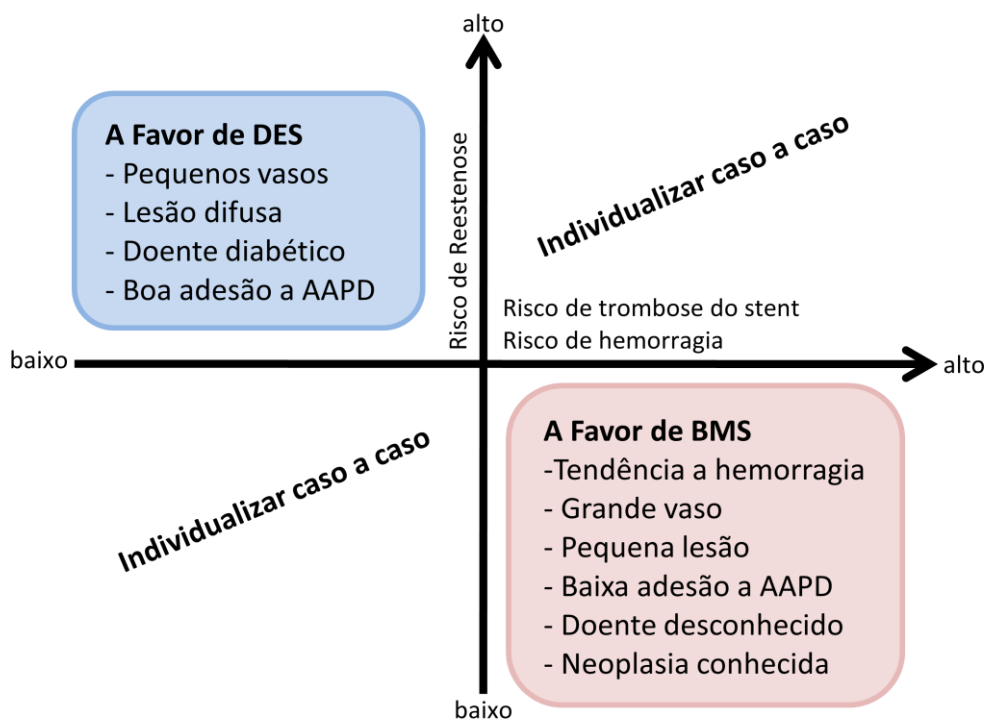


Figura 16. Estratégia de escolha do tipo de *stent* a utilizar em doentes com STEMI. Adaptado de Nakagawa (2010).

De acordo com Garg e Serruys (2010), todos estes resultados e estas preocupações estimularam a pesquisa científica e levaram em última instância ao desenvolvimento de novos *stents* com segurança melhorada, resultando no ressurgimento do uso de DES. Actualmente, existe uma vasta gama de *stents* disponível, variando entre os convencionais BMS, os DES ou os mais recentes DES com polímeros biodegradáveis, DES sem polímeros, DES com coberturas inovadoras, *stents* com bifurcações, *stents* auto-expansíveis, *stents* biodegradáveis, entre outros. Apesar disso, actualmente o seu uso é inferior ao registado em 2005, em apenas cerca de 75% dos procedimentos efectuados.

Com efeito, Wijns et al. (2010) recomenda como Classe I com nível de evidência A, que a implantação de DES deve ser considerada como padrão em praticamente todas as condições clínicas e tipos de lesões, excepto quando há preocupações ou contra-indicação relativamente ao uso de terapêutica de anti-agregação plaquetar dupla.

8.3 Outros Dispositivos Complementares

Segundo Baim (2006) e Lane e Holmes (2008), têm sido utilizadas várias tecnologias complementares à angioplastia para melhorar os resultados e realizar uma reperfusão efectiva e segura.

De facto, actualmente, a angioplastia envolve o possível uso e combinação de um grande espectro de balões, *stents* e dispositivos complementares (Figura 17), entre os quais dispositivos de aterectomia para remoção de placas ateroscleróticas, dispositivos de remoção de trombos e dispositivos que capturam e removem fragmentos embólicos (protecção embólica).

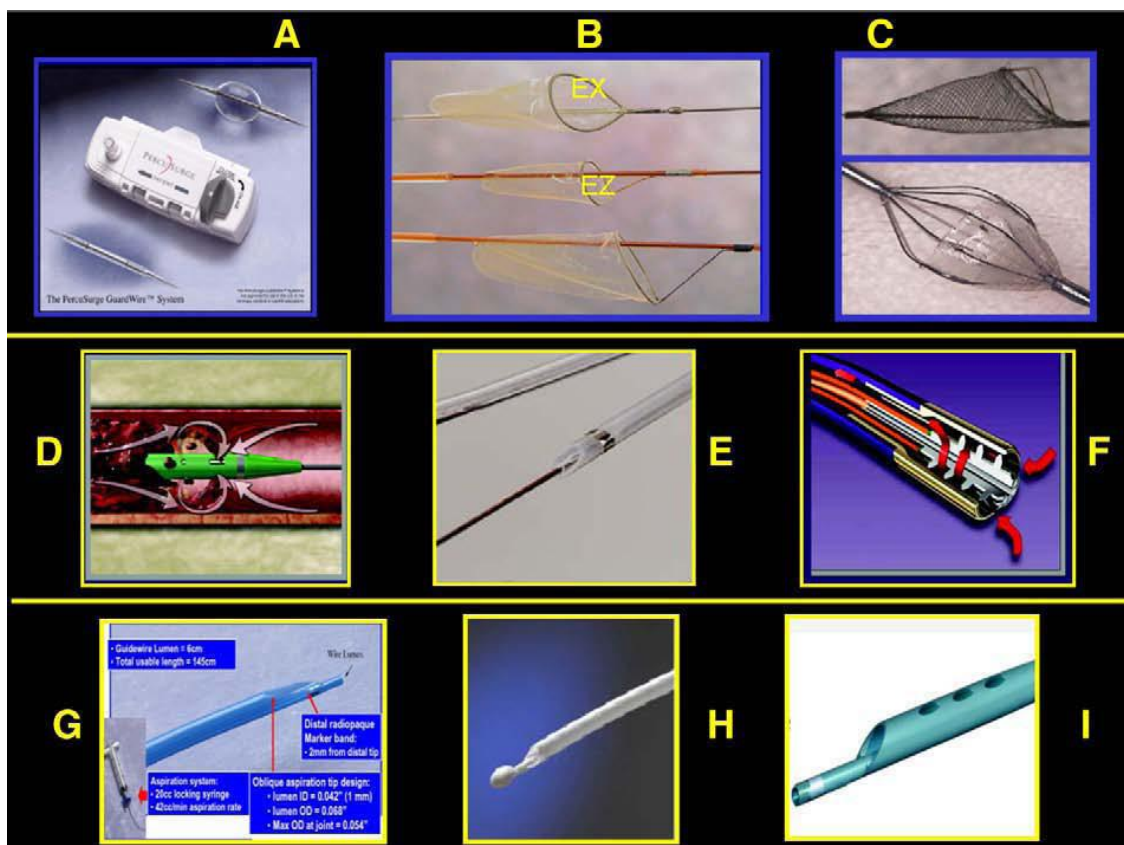


Figura 17. Dispositivos de protecção distal: (A) sistema de oclusão-aspiração temporário PercuSurge GuardWire; (B) FilterWire EZ; (C) dispositivo de protecção distal AngioGuard; (D) Trombectomia AngioJet; (E) cateter de salvamento; (F) cateter X-Sizer; (G) Diver CE; (H) cateter Pronto; (I) cateter de aspiração Export. Retirado de De Luca et al. (2008).

Os aparelhos de aterectomia alargam o lúmen coronário através da remoção da placa aterosclerótica. Foram originalmente utilizados para tratar a reestenose, como método terapêutico único ou como terapêutica combinada com *stents* coronários. Na prática corrente, são geralmente usados em determinado tipo de lesões complexas para melhorar a eficácia da angioplastia por balão ou com colocação de *stent*. No entanto, caíram em desuso desde o aparecimento dos DES.

Ocasionalmente, estão em causa grandes trombos e a actuação clássica sobre eles pode levar a embolização distal, *no-reflow* ou oclusão aguda. Neste contexto, em 2000 foram desenvolvidos dispositivos de aspiração e cateteres de trombectomia para remover grandes trombos do interior do vaso, protegendo da embolização distal. No entanto, apesar de Bavry et al. (2008) defender que parece verificar-se um aumento significativo da mortalidade com o uso da trombectomia, segundo Wijns et al. (2010) actualmente há evidências de benefícios com o uso de aspiração directa de trombos por cateter no STEMI. De facto, no ensaio TAPAS verificou-se maior frequência de resolução completa do segmento ST, melhoria do grau de blush miocárdico e diminuição da mortalidade cardíaca aos 12 meses. Assim, Wijns et al. (2010) recomenda que a aspiração manual de trombo por cateter deve ser considerada durante a angioplastia primária do vaso responsável pelo STEMI, (recomendação Classe IIa, com nível de evidência A).

De acordo com Baim (2006), a embolização de fragmentos é uma das principais causas de *no-reflow* e elevação das enzimas cardíacas. No entanto, Bavry et al. (2008) refere que a protecção embólica com filtros parece ter um efeito neutro nos resultados. No caso de angioplastia em enxertos de veia safena, Wijns et al. (2010) considera esta técnica útil, pelo que recomenda o seu uso nestes casos (recomendação Classe I com nível de evidência B).

9. Candidatos a Angioplastia Primária

9.1 Contra-indicações

De acordo com Baim (2006), a única contra-indicação absoluta à angioplastia primária é a recusa por parte do doente, se este for considerado mentalmente estável.

Contudo, existe uma longa lista de contra-indicações relativas, incluindo qualquer intercorrência que possa ser corrigida e que da sua correcção a segurança do procedimento melhore. Entre as contra-indicações relativas encontram-se irritabilidade ventricular não controlada, hipocaliémia ou toxicidade digitálica não corrigida, hipertensão arterial não corrigida, doença febril intercorrente, insuficiência cardíaca descompensada, estado anticoagulado (tempo de protrombina superior a 18 segundos), alergia grave ao contraste utilizado, insuficiência renal grave e/ou anúria.

9.2 Idade Avançada

Pelo descrito por Mehta et al. (2005) e Lane e Holmes (2008), a idade avançada é um factor preditivo para falha no uso de terapia de reperfusão em doentes aptos para tal.

De facto, apesar da grande incidência de STEMI em idosos e de uma parte substancial da mortalidade associada ao STEMI ocorrer neste grupo, estes doentes sido excluídos de muitos ensaios clínicos de comparação entre as várias técnicas de reperfusão e, como tal, muitos dos resultados obtidos podem não ser equivalentes aos que seriam para esta população.

Este facto tem implicações em termos de conhecimento de risco/benefício e escolha da melhor estratégia de reperfusão a aplicar neste grupo, o que combinado com presença de sintomas atípicos, comorbilidades e apresentação tardia, têm contribuído para uma menor aplicação de reperfusão neste grupo.

Porém, múltiplos ensaios clínicos e estudos observacionais indicam que o uso de angioplastia primária em idosos se associa a melhoria da sobrevivência (Figura 18) e baixo risco de AVC, quando comparado com a fibrinólise.

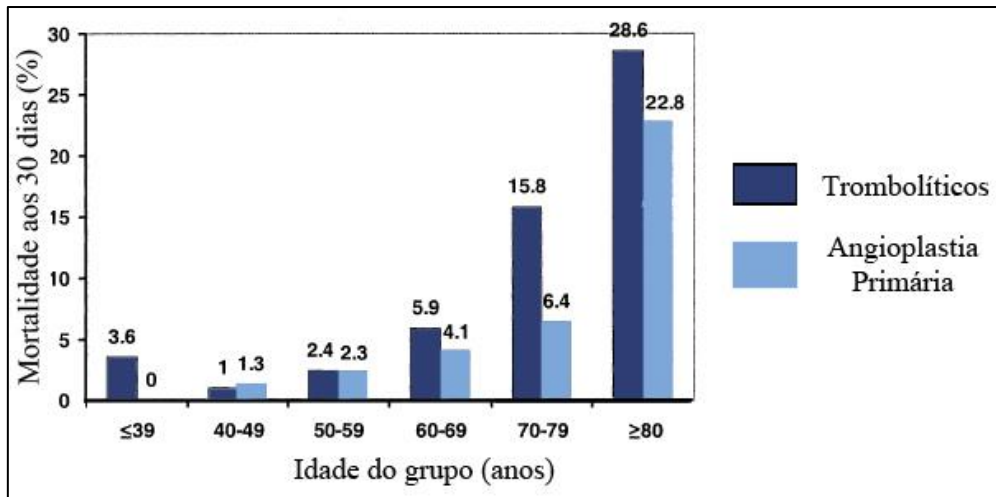


Figura 18. Mortalidade aos 30 dias em doentes randomizados para angioplastia primária versus fibrinólise no Primary Coronary Angioplasty Trialists' Overview. Adaptado de Mehta et al. (2005).

9.3 Presença de Contra-indicação à Realização de Fibrinólise

No caso de doentes com contra-indicações para a realização de fibrinólise, segundo Massel (2005) é necessário fazer uma opção entre reperfusão com angioplastia primária ou terapêutica conservadora. Lane e Holmes (2008) referem que a angioplastia primária tem mostrado ser eficiente na grande maioria dos casos, apesar de ainda não ter sido formalmente avaliada neste grupo de doentes em grandes ensaios randomizados.

As contra-indicações para a realização de fibrinólise de acordo Van de Werf et al. (2008) estão expostas na Figura 19.

Contra-indicações para a Fibrinólise	
Absolutas	
História de AVC hemorrágico ou AVC de origem desconhecida	
AVC isquémico nos 6 meses prévios	
Neoplasia ou lesão do Sistema Nervoso Central	
Traumatismo/cirurgia/lesão craniana recente (últimas 3 semanas)	
Hemorragia gastro-intestinal no último mês	
Diátese hemorrágica conhecida	
Dissecção aórtica	
Punções não compressíveis (por exemplo biopsia hepática ou punção lombar)	
Relativas	
Acidente isquémico transitório nos últimos 6 meses	
Anticoagulação oral	
Gravidez e primeira semana pós-parto	
Hipertensão arterial refractária (PAS>180 mmHg e/ou PAD >110 mmHg)	
Doença hepática avançada	
Endocardite infecciosa	
Úlcera péptica activa	
Ressuscitação refractária	

Figura 19. Contra-indicações para a fibrinólise. Adaptado de Van de Werf et al. (2008).

No estudo efectuado por Grzybowski et al. (2003) verificou-se que doentes com STEMI e contra-indicação formal para realizar fibrinólise tinham, no global, uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 25.9%. No entanto, o risco foi reduzido em 45.8% nos doentes submetidos a reperfusão mecânica (10.9% versus 20.1%, $p<0.001$).

Kastrati et al. (2004) considerou que doentes com contra-indicações para realização de fibrinólise beneficiam com a angioplastia primária, conseguindo uma recuperação miocárdica significativa.

Na meta-análise de Massel (2005) concluiu-se que quando comparada com a terapêutica conservadora, angioplastia primária reduziu em 44% a mortalidade a curto prazo. Nos doentes

com contra-indicações para a fibrinólise, a redução absoluta da mortalidade foi de 93 em cada 1000 doentes.

Desta forma, Van de Werf et al. (2008) recomenda a realização de angioplastia primária em doentes com contra-indicações para realizar fibrinólise (recomendação Classe I, com nível de evidência B).

9.4 Choque Cardiogénico

Segundo Hochman et al. (1999), White et al. (2005), Lane e Holmes (2008) e Mehta et al. (2010), a ocorrência de choque cardiogénico é uma complicação em cerca de 7 a 10% dos doentes com STEMI, estando associado a uma mortalidade que ronda os 50%, pelo que é a principal causa de morte intra-hospitalar nestes doentes.

No ensaio SHOCK, doentes em choque cardiogénico foram aleatoriamente submetidos a revascularização ou a estabilização médica inicial. Foi verificada uma menor taxa de mortalidade no grupo submetido a estratégia invasiva precoce (Figura 20), tanto aos 6 meses (50% versus 63%, $p=0.027$), como aos 12 meses (53% versus 66%, $p=0.025$).

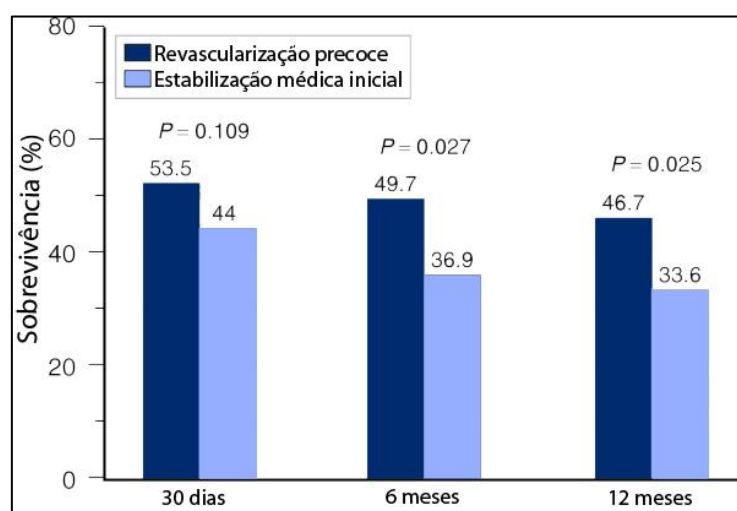


Figura 20. Relação temporal de sobrevivência em doentes randomizados em termos de tratamento no ensaio SHOCK. Adaptado de Lane e Holmes (2008).

Estes resultados levaram a que se recomendasse nas *guidelines* da ACC/AHA o uso da revascularização precoce em doentes com STEMI em choque cardiogénico (Recomendação classe I).

Apesar de o ensaio SHOCK ter encerrado o debate sobre revascularização emergente ou estabilização médica inicial no choque cardiogénico, restam dúvidas acerca da estratégia de revascularização mais eficaz. De facto, segundo estes autores a angioplastia apresenta como vantagens o facto de ser menos invasiva e estar disponível mesmo em hospitais sem capacidade para realizar CABG, podendo ser efectuada mais rapidamente. As vantagens da CABG incluem protecção imediata da isquémia miocárdica com recurso a cardioplegia, diminuição da pré-carga ventricular, revascularização potencialmente mais completa, menor incidência de embolização distal ou oclusão de ramos secundários e possibilidade de recorrer a dispositivos de assistência ventricular durante a recuperação. Contudo, a CABG é mais dispendiosa, menos disponível e associa-se a maior intervalo entre o início dos sintomas e a revascularização.

No caso de haver complicações mecânicas tais como regurgitação mitral, rotura do septo ventricular ou rotura de parede livre, a CABG é preferida.

Nos doentes com apenas uma artéria coronária afectada, o senso comum e a experiência clínica favorecem o uso de angioplastia. No entanto, mais de dois terços dos doentes com STEMI e choque cardiogénico têm doença de vários vasos, sendo a melhor opção terapêutica desconhecida até ao momento.

Porém, o ensaio SHOCK mostrou que, independentemente da técnica de revascularização utilizada, as taxas de mortalidade ao fim de 30 dias (Figura 21) e ao fim de 12 meses (Figura 22) foram semelhantes. Assim, os investigadores sugeriram que a angioplastia primária e a CABG são opções de tratamento de revascularização de emergência complementares em doentes com choque cardiogénico.

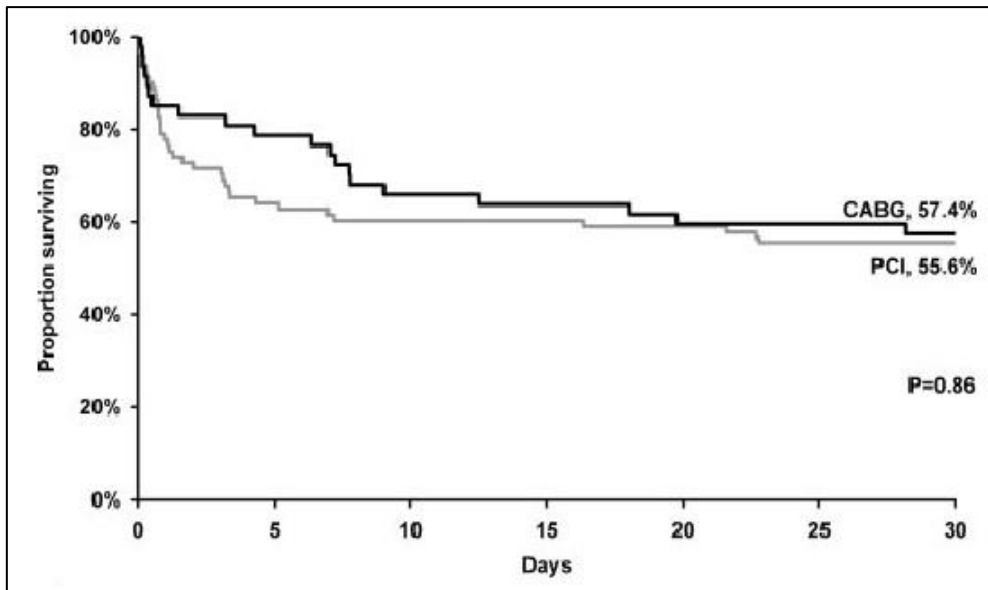


Figura 21. Curvas de sobrevivência estimadas aos 30 dias, em doentes com STEMI complicado com choque cardiogénico, após a realização de angioplastia primária, ou CABG. Retirado de White et al. (2005).

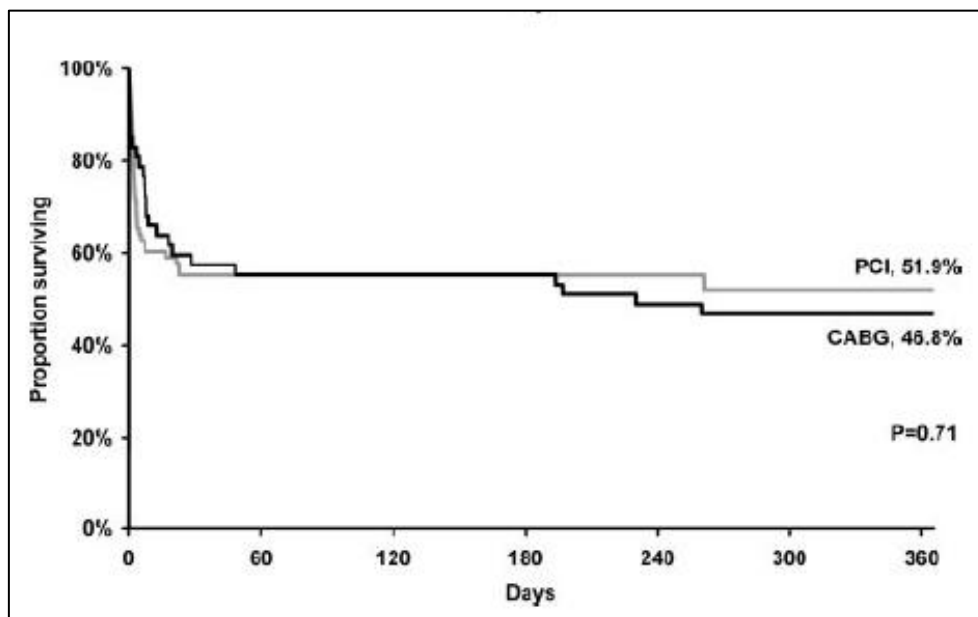


Figura 22. Curvas de sobrevivência estimadas aos 12 meses, em doentes com STEMI complicado com choque cardiogénico, após a realização de angioplastia primária ou CABG. Retirado de White et al. (2005).

Van de Werf et al. (2008) recomenda a realização precoce da angioplastia primária ou da CABG em doentes com STEMI complicado com choque cardiogénico pois podem ser *life-saving* (recomendação Classe I com nível de evidência B), sendo a angioplastia o procedimento preferencial.

Wijns et al. (2010) defende que não há tempo limite após o início dos sintomas para realizar revascularização nestes doentes, independentemente de tratamento fibrinolítico prévio. Assim, recomenda a revascularização completa, com reparação de todas as estenoses críticas de grandes artérias coronárias (recomendação Classe I com nível de evidência B).

9.5 CABG Prévia

De acordo com Lane e Holmes (2008), a CABG prévia em doentes com STEMI é um factor preditivo independente de mortalidade.

De facto, segundo Nguyen et al. (2003), o trombo que oclui o lúmen dos enxertos venosos é frequentemente resistente a agentes líticos, como ficou demonstrado no ensaio GUSTO-I no qual apenas 32% dos doentes com trombose do enxerto atingiram fluxo TIMI-3 após fibrinólise. No entanto, usando a angioplastia primária verificam-se melhores resultados, embora seja menos eficaz do que quando usada nas artérias coronárias nativas (fluxo TIMI-3 de 87% versus 93%, $p=0.024$, nos ensaios PAMI), com mortalidade superior aos 12 meses (20% versus 6%, $p<0.001$).

10. Dinâmica Temporal

Gibson (2001) defende que “tempo é miocárdio” e “tempo é resultados”.

De facto, segundo Lane e Holmes (2008), o conhecimento de que rapidez na reperfusão se associa a maior recuperação de tecido miocárdico justifica a execução o mais precocemente possível desta terapêutica.

Antman (2008) refere que a quantidade de miocárdio recuperado por unidade de tempo desde o momento da oclusão coronária não é linear, seguindo uma curva com pico máximo de recuperação nas primeiras horas após o início do enfarte, com drásticas reduções a cada hora que passa.

Segundo o Alto Comissariado da Saúde (2007), observa-se o maior benefício da reperfusão durante a primeira hora, a apelidada *golden hour* e, por cada 30 minutos de atraso na instituição de angioplastia primária, De Luca et al. (2004) concluiu que o risco de mortalidade aos 12 meses aumenta 7.5%.

Porém, segundo Lane e Holmes (2008), nos EUA apenas 25% dos hospitais têm capacidade para realizar angioplastia primária e, como refere Dalby et al. (2003), apenas uma minoria dos doentes se apresentam directamente em centros com capacidade de realizar angioplastia.

Assim, Dalby et al. (2003) defende que nestes casos deve ser tomada uma decisão entre realização local de fibrinólise ou transferência para um centro capaz de efectuar angioplastia primária. Na sua meta-análise comparou os resultados obtidos com a transferência para realizar angioplastia primária com os da fibrinólise imediata em 6 ensaios. Os resultados demonstraram no grupo transferido uma redução de 42% ($p < 0.001$) do conjunto de *endpoints* morte, recorrência de enfarte e AVC. Além disso, a recorrência de enfarte foi reduzida em 68% ($p < 0.001$), bem como a ocorrência de AVC em 56% ($P = 0.015$). Desta forma, concluiu

que mesmo quando a transferência é necessária, a angioplastia primária continua a obter melhores resultados do que a fibrinólise local.

Como referem Antman (2008) e Van de Werf et al. (2008), virtualmente em todos os casos há um atraso inerente à realização da angioplastia primária. Assim, de forma a orientar os profissionais de saúde, têm sido feitas muitas análises para determinar o tempo de espera aceitável, nomeadamente o tempo porta-balão (TPB), através da avaliação do tempo relacionado com a realização de angioplastia a partir da qual as vantagens deste procedimento diminuem em comparação com a fibrinólise imediata. Uma vez que nenhum estudo foi especificamente desenhado com este propósito, é necessária prudência na análise dos resultados disponíveis.

Nallamothu e Bates (2003) comparam as duas técnicas de reperfusão relativamente a mortalidade e concluíram que estas se tornam equivalentes a curto prazo, caso o tempo de espera relacionado com a angioplastia primária, isto é, diferença entre o TPB e o seu equivalente para a fibrinólise - tempo porta-agulha - seja de 62 minutos.

Somando a este tempo os 30 minutos recomendados para a instituição de fibrinólise, segundo Smith et al. (2005) obtém-se um TPB teórico de 90 minutos.

Segundo Antman (2008), vários ensaios clínicos testaram estratégias de transferência de doentes e provaram ser possível efectuá-la nos primeiros 90 minutos desde o primeiro contacto médico (PCM).

Stone (2008) refere que os resultados destes ensaios clínicos conjugados com os da meta-análise de Nallamothu e Bates (2003) serviram de suporte para as *guidelines* da ACC/AHA relativas ao tratamento do STEMI. Assim, Antman et al. (2008) recomenda a instituição de angioplastia primária com um tempo de porta-balão inferior a 90 minutos (nível de evidência A), com pelo menos 75% dos doentes tratados nos primeiros 90 minutos.

Também Kushner et al. (2009) recomenda um TPB (ou desde o PCM até à realização de angioplastia) de 90 minutos.

Análises posteriores à de Nallamothu e Bates, como a de Tarantini et al. (2005), mostraram que os benefícios da angioplastia primária relativos à diminuição da mortalidade se mantêm até os 110 minutos de tempo de espera relacionado com a angioplastia primária.

De facto, Van de Werf et al. (2008) refere que em estudos randomizados o tempo de espera relacionado com a angioplastia a partir do qual podem diminuir os benefícios na reperfusão mecânica foi calculado, variando entre 60 a 110 minutos, consoante o fibrinolítico utilizado. Noutras análises, o tempo de espera relacionado com a angioplastia máximo foi calculado em 120 minutos.

Pinto et al. (2006) analisou o registo NRM1 2-4, com um total de 192 509 doentes e verificou que o tempo de espera relacionado com a angioplastia médio em que as taxas de mortalidade das duas técnicas de reperfusão foram equivalentes foi de 114 minutos.

Francone et al. (2009), através da análise de cardio-ressonâncias magnéticas realizadas em 75 doentes com STEMI no terceiro dia após reperfusão, relacionou os resultados obtidos com o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o momento da angioplastia primária. Concluiu que era possível avaliar a extensão de miocárdio lesado e que os doentes reperfundidos nos primeiros 90 minutos demonstraram áreas de enfarte inferiores, bem como menores alterações microvasculares e maior recuperação miocárdica do que os doentes reperfundidos mais tarde, após os 360 minutos. Estes apresentaram maior área de enfarte, obstrução microvascular e limitada ou nenhuma recuperação miocárdica (Figura 23). De facto, a presença e extensão da área de miocárdio recuperada diminuiu marcadamente quando a reperfusão ocorreu após os primeiros 90 minutos de oclusão coronária.

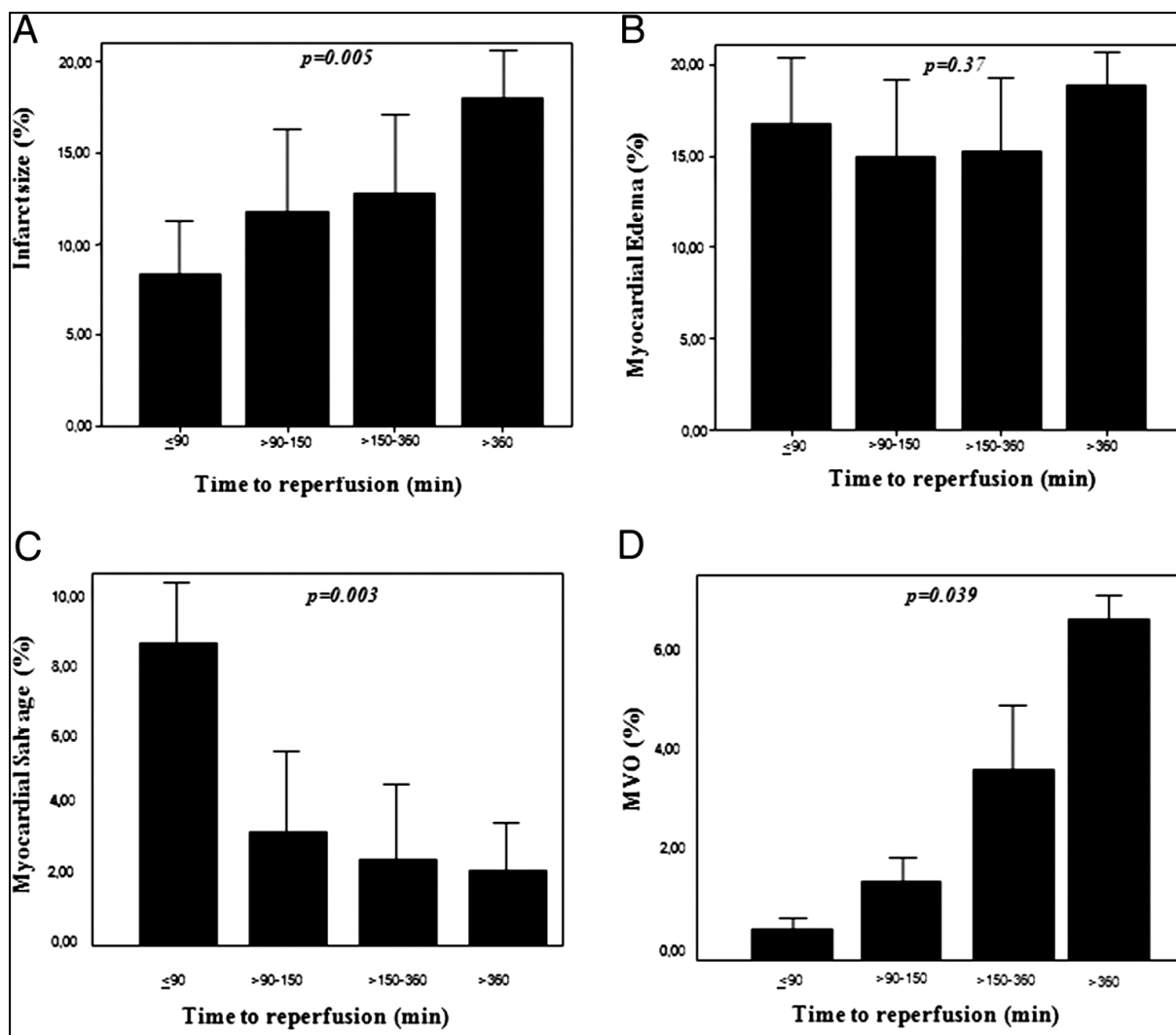


Figura 23. Tempo para reperfusão e parâmetros avaliados por cardio-ressonâncias magnéticas. As barras dos gráficos mostram a influência do tempo de reperfusão com a área de enfarte (A), edema miocárdico (B), recuperação miocárdica (C) e obstrução microvascular (D). Os dados estão expressos em % de massa ventricular esquerda. Retirado de Francone et al. (2009).

Brodie et al. (2010) reportou que a mortalidade aos 12 meses é menor em doentes com TPB inferior a 90 minutos (3.1% versus 4.3%, $p=0.045$), mas que a importância do TPB difere entre os vários subgrupos de doentes. De facto, TPB inferior a 90 minutos associou-se a menor mortalidade em doentes com apresentação precoce (evolução inferior a 90 minutos: 1.9% versus 3.8%, $p=0.029$), mas não em doentes com apresentação tardia (evolução superior

a 90 minutos: 4.0% versus 4.6%, $p=0.47$). Além disso, a menor taxa de mortalidade verificou-se tanto em doentes de alto risco (5.7% versus 7.4%, $p=0.12$), como de baixo risco (1.1% versus 1.6%, $p=0.25$). Menor TPB em doentes com apresentação precoce associou-se a redução do risco relativo de mortalidade em ambos os grupos.

Nallamothu et al. (2007) defende que pode haver piores resultados com o atraso para a realização de angioplastia primária do que com a fibrinólise precoce no caso de doentes mais jovens, com enfarte da parede anterior ou com menor tempo de evolução dos sintomas, factores estes relacionados com eficácia e segurança da fibrinólise bem como com os riscos do atraso da terapêutica de reperfusão.

Contudo, segundo Pinto et al. (2006) a situação é demasiado complexa para ser representada por um simples número. De facto, o ponto de equivalência entre as duas terapêuticas de reperfusão pode ser de apenas 40 minutos numa situação de alto risco, ou de 179 minutos noutras situações. Assim, defende que não só o tempo médio de espera relacionado com a angioplastia primária, mas também as características do doente, devem ser considerados quando uma terapêutica de reperfusão é seleccionada.

Relativamente ao momento de actuação, Zijlstra et al. (2002) verificou que apesar de haver um aumento da taxa de eventos cardíacos adversos *major* com o atraso na implementação de fibrinólise, esta relação não foi tão marcada com a angioplastia, que apresentou benefícios relativamente estáveis com o tempo.

Schömig et al. (2003) avaliou a eficácia da reperfusão com angioplastia primária ou fibrinólise em três grupos de doentes com diferentes tempos de evolução do EAM (inferior a 165 minutos, entre 165 e 280 minutos e superior a 280 minutos). A área final do enfarte após terapêutica nos vários grupos está expressa na Figura 24. Verificou-se um aumento significativo da área final de enfarte com o tempo de evolução nos doentes submetidos a fibrinólise ($p=0.04$), mas não nos submetidos a angioplastia primária ($p=0.54$). Assim,

demonstrou que em doentes submetidos a angioplastia primária com colocação de *stent* nas primeiras 12 horas após o início dos sintomas, a recuperação de tecido miocárdico manteve-se estável e independente do intervalo de tempo até ao tratamento. Porém, o mesmo não se passou nos doentes submetidos a fibrinólise, em que a recuperação miocárdica diminuiu drasticamente com o aumento do intervalo até ao tratamento. Desta forma, sugere que quando se trata de uma evolução mais prolongada a angioplastia primária parece ser mais vantajosa, uma vez que os benefícios da angioplastia primária são menos dependentes do tempo de actuação.

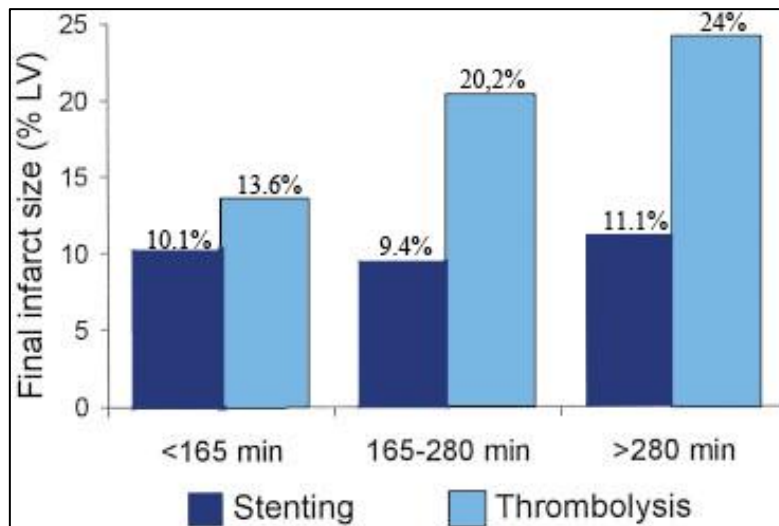


Figura 24 Tamanho médio da área final de enfarte de acordo com a terapêutica de reperfusão utilizada e o momento de actuação. LV – ventrículo esquerdo. Adaptado de Schömig et al. (2003).

Após análise de 23 ensaios randomizados, Boersma (2006) concluiu que a menor mortalidade associada à angioplastia primária é mantida independentemente da demora em instituir a terapêutica, apesar da redução da mortalidade ser menor conforme aumenta o tempo do atraso. De facto, a redução da mortalidade absoluta verificada na primeira hora foi de 1.3% e aumentou para 4.2% após 6 horas (Figura 25).

	Overall	Presentation delay				
		0-1 h	>1-2 h	>2-3 h	>3-6 h	>6 h
Fibrinolysis, <i>n</i>	3383	368	997	818	876	324
Death (%)	7.9	6.0	6.2	7.3	9.5	12.7 ^b
Re-MI (%)	6.7	10.4	4.9	7.4	6.9	6.3 ^a
Death or re-MI (%)	13.5	14.9	10.4	13.6	15.0	17.6 ^a
Stroke (%)	2.2	4.0	0.8	1.0	5.2	0.0
PPCI, <i>n</i>	3380	379	1003	894	764	340
Death (%)	5.3	4.7	4.2	5.1	5.6	8.5 ^a
Re-MI (%)	2.4	1.6	2.9	2.3	2.0	3.0
Death or re-MI (%)	7.3	6.1	6.8	7.4	7.2	10.3
Stroke (%)	0.5	0.0	0.8	0.0	1.0	0.0

^aDifference across subgroups according to presentation delay, $P < 0.05$.
^bDifference across subgroups according to presentation delay, $P < 0.001$.

Figura 25. Eventos adversos aos 30 dias de acordo com o atraso na apresentação. Retirado de Boersma (2006).

Segundo Dalby et al. (2003), no ensaio PRAGUE-2 foi verificado que nos doentes com 3 a 12 horas de evolução do EAM o recurso a angioplastia primária era significativamente mais favorável, com menor taxa de mortalidade (6% versus 15.3%, $p < 0.02$). Contudo, com menos de 3 horas de evolução a taxa de mortalidade foi semelhante com as duas técnicas de reperfusão (7.3% versus 7.4%).

Desta forma, De Luca et al. (2008), defende que os benefícios da angioplastia primária face à fibrinólise são de esperar sobretudo a partir das 3 horas de evolução, quando a fibrinólise pode ser menos eficaz. No entanto, nas primeiras três horas a fibrinólise pode representar uma opção terapêutica válida.

De acordo com Busk et al. (2009), se a duração do STEMI for inferior a 12 horas à altura da admissão hospitalar, as *guidelines* das Sociedades Europeia e Americana de Cardiologia recomendam que os doentes com STEMI devem ser tratados com angioplastia

primária. Contudo, 8.5 a 40% dos doentes apresentam um quadro com mais de 12 horas de evolução no momento da admissão.

De facto, segundo este autor, o limite de 12 horas foi originalmente estabelecido com base nos resultados obtidos com a fibrinólise, uma vez que esta não demonstrou eficácia quando o momento de apresentação foi tardio, associando no entanto aumento do risco de acidente vascular hemorrágico. Além disso, doentes com apresentações tardias não foram incluídos nos ensaios em que se provou a superioridade da angioplastia sobre a fibrinólise. Assim, o benefício potencial da reperfusão mecânica aguda após as 12 horas de evolução do quadro ainda não está bem definido e, apesar de estar estabelecido para a fibrinólise, pode não ser tão relevante para a angioplastia.

No entanto, refere que o ensaio BRAVE-2 demonstrou que em doentes com STEMI estáveis e sintomáticos após 12 a 48 horas do quadro a angioplastia primária reduz o tamanho final do enfarte quando comparada com a terapêutica médica, apesar de se verificar maior taxa de mortalidade do que nos doentes em que a admissão foi mais precoce. Desta forma, concluiu que o limite temporal das 12 horas seria um marco arbitrário para realizar angioplastia primária nos doentes sintomáticos.

Van de Werf et al. (2008), considera que não há grandes questões acerca da necessidade de se implementar terapêutica de reperfusão mesmo que os sintomas tenham começado há mais de 12 horas ou que a cronologia seja desconhecida, se existirem evidências clínicas e/ou electrocardiográficas de isquémia. No entanto, refere que na sua ausência não há consenso.

Kruk et al. (2008), defende que abertura arterial tardia tem como vantagens teóricas a prevenção da expansão do enfarte, melhoria da função ventricular esquerda através da recuperação do miocárdio hibernante e aumento da estabilidade eléctrica, bem como capacidade da artéria relacionada com o enfarte suprir vasos colaterais no caso de haver uma oclusão no futuro.

De facto, no ensaio clínico de Schömig et al. (2005) com doentes sem sintomas persistentes após um tempo de evolução de 12 a 48 horas, verificou-se maior recuperação de tecido miocárdico no grupo submetido a angioplastia.

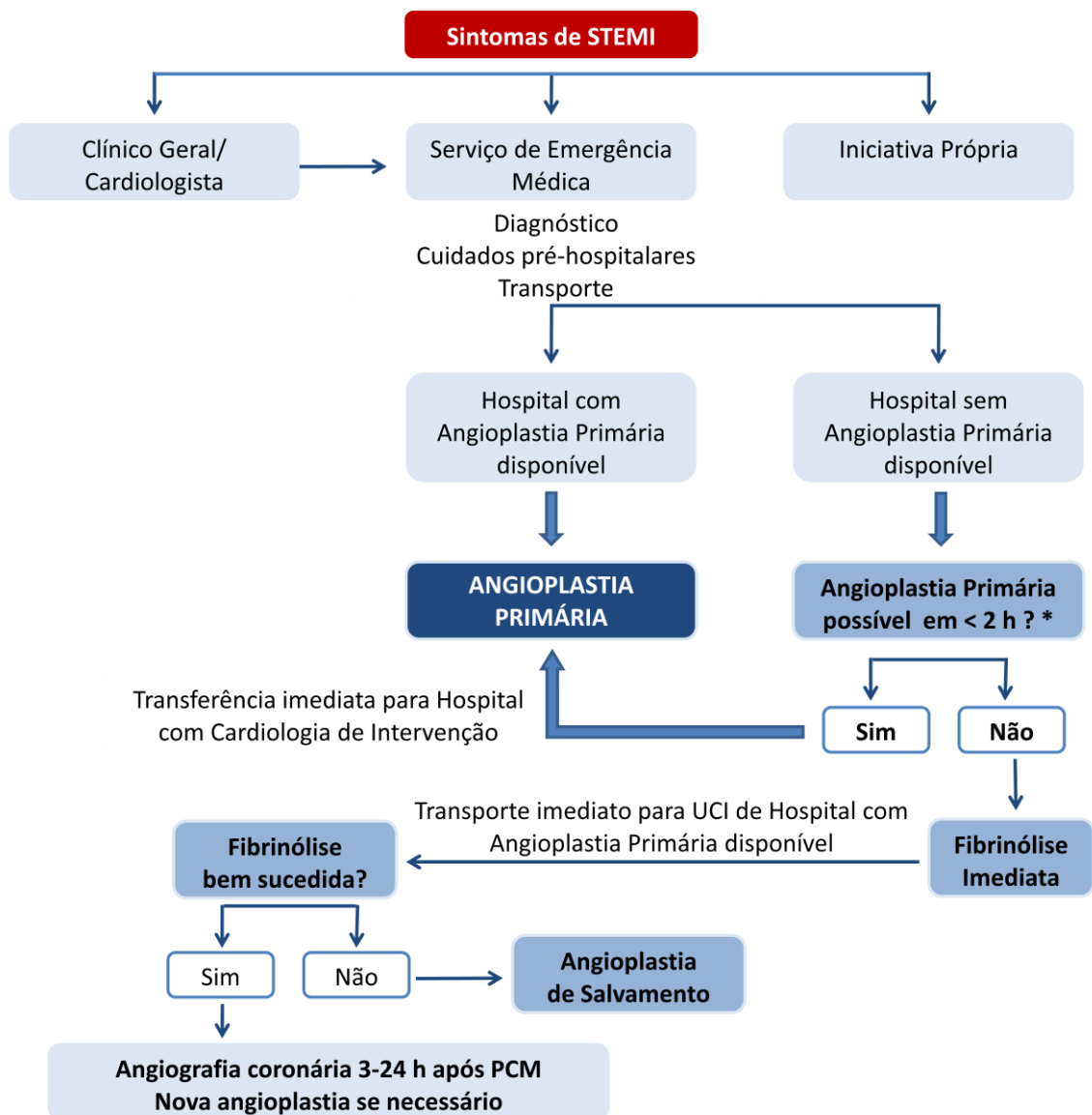
Assim, Wijns et al. (2010), afirma que doentes assintomáticos e hemodinamicamente estáveis após 12 a 24 horas e, talvez, até 60 horas após o início do quadro, podem beneficiar com a realização de uma angiografia coronária precoce e, possivelmente, com angioplastia.

Hochman et al. (2006), Kruk et al. (2008), Van de Werf et al. (2008) e Wijns et al. (2010) defendem que no caso de doentes assintomáticos que se apresentem 3 a 28 dias depois do início do quadro, com oclusão coronária persistente, não há benefícios com a realização de angioplastia.

De facto, no ensaio TOSCA-2 não se verificaram melhores resultados clínicos aos 5 anos nestes doentes (18.9% registado com a angioplastia versus 16.1% com tratamento médico, $p=0.23$), sem redução da mortalidade, recorrência de enfarte ou insuficiência cardíaca apesar de se ter registado um lúmen patente do vaso relacionado com o enfarte em cerca de 83% dos casos após um ano com o recurso a angioplastia e de esta recanalização se associar a *remodeling* do ventrículo esquerdo. Assim, estes autores concluíram que, independentemente do nível de risco, a recanalização tardia da artéria relacionada com o enfarte não reduz a taxa de eventos cardíacos adversos posteriores ao STEMI, podendo estar associada a aumento da frequência destes em doentes de alto risco.

11. Estratégia de Actuação

Nas mais recentes *guidelines* da ESC sobre revascularização miocárdica, Wijns et al. (2010), defende a necessidade de fazer esforços no sentido de minimizar a demora na instituição de terapêutica, sobretudo durante as primeiras duas horas após o início dos sintomas (Figura 26), através da implementação de uma rede de cuidados.



* < 90 minutos se doente com idade inferior a 75 anos com STEMI da parede anterior extenso e início recente dos sintomas

Figura 26. Organização do encaminhamento e estratégias de reperfusão do doente com STEMI durante as primeiras 12 horas após PCM. Adaptado de Wijns et al. (2010).

De acordo com as orientações propostas o transporte deve ser realizado para um centro com capacidade para realizar angioplastia primária. No caso de os doentes serem admitidos em hospitais sem capacidade para fazer angioplastia primária, devem ser encaminhados para um centro capaz de a realizar sem a administração prévia de fibrinolíticos, caso o tempo de intervalo entre o PCM e a angioplastia seja inferior a 2 horas. Se o tempo de intervalo previsto for superior a duas horas (ou 90 minutos no caso de doentes de idade inferior a 75 anos, com STEMI da parede anterior extenso e início recente dos sintomas), os doentes devem fazer imediatamente fibrinólise e ser depois transferidos para um centro com capacidade para realizar angioplastia, no qual deverá fazer angiografia e angioplastia entre 3 a 24 horas após admissão.

No entanto, nas últimas *guidelines* americanas de Kushner et al. (2009) recomenda que o TPB máximo seja de 90 minutos, realçando que é mais importante desenvolver sistemas de actuação que permitam aumentar o número de doentes com acesso a angioplastia primária dentro deste intervalo de tempo, do que extender a janela de TPB aceitável.

Segundo Van de Werf et al. (2008), a optimização do tratamento do STEMI deve ser baseada na implementação de um sistema de emergência médica que supervisione uma rede entre hospitais com diferentes níveis de tecnologia, conectados por um serviço eficiente de transporte (ambulância e/ou helicóptero). As características principais dessa rede seriam uma definição clara das áreas geográficas de interesse, partilha de protocolos baseados na estratificação de risco, bem como transporte em unidades devidamente equipadas e com profissionais competentes. Desta forma, um sistema regional eficiente de diagnóstico e triagem pré-hospitalar, assim como de transporte expedito para a unidade mais apropriada, surge como chave para o sucesso do tratamento e melhoria significativa do prognóstico.

Schiele et al. (2010) defende que a avaliação da qualidade de cuidados através da análise de medidas de desempenho é uma parte integral dos cuidados de saúde modernos. Nos

doentes com STEMI, a pedra angular das medidas de desempenho é o uso da terapêutica de reperfusão em doentes admitidos nas 12 primeiras horas de evolução dos sintomas.

Na análise das estratégias de reperfusão na Europa verificou que, quando comparado com o primeiro Euro Heart Survey conduzido em 2000-2001 e com o segundo em 2004, as taxas de reperfusão aumentaram gradualmente ao longo dos três programas e, no final de 2008, 81.3% dos doentes elegíveis receberam terapêutica de reperfusão, sendo o uso da angioplastia primária cada vez mais frequente. Além disso, foram reportadas significantes reduções do tempo porta-agulha (média de 20 minutos), e TPB (média de 50 minutos). De facto, 58.6% dos doentes elegíveis para reperfusão receberam-na em tempo útil, nomeadamente, 65.8% da fibrinólise em menos de 30 minutos e 75.4% das angioplastias primárias em menos de 90 minutos.

Várias estratégias específicas e programas implementados, tais como o estudo Reperfusion of acute myocardial infarction in North Carolina emergency department (RACE), o Door-to-Balloon (D2B) Campaign ou o National Cardiovascular Data Registry-Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (NCDR-ACTION), têm tido sucesso na redução do tempo necessário para reperfusão.

No entanto, apesar das várias campanhas para melhorar o TPB, segundo Wang et al. (2011), nos EUA a grande maioria (90%) dos doentes transferidos para receberem terapêutica de reperfusão realizam angioplastia primária fora do tempo considerado aceitável pelas recomendações instituídas.

12. Realidade Portuguesa

Segundo Santos et al. (2009), em Portugal entre 1 de Janeiro de 2002 a 31 de Dezembro de 2008, apenas 62.9% do total de doentes com STEMI englobados no Registo Nacional de Síndrome Coronárias Agudas foram submetidos a terapêutica de reperfusão (Figura 27).

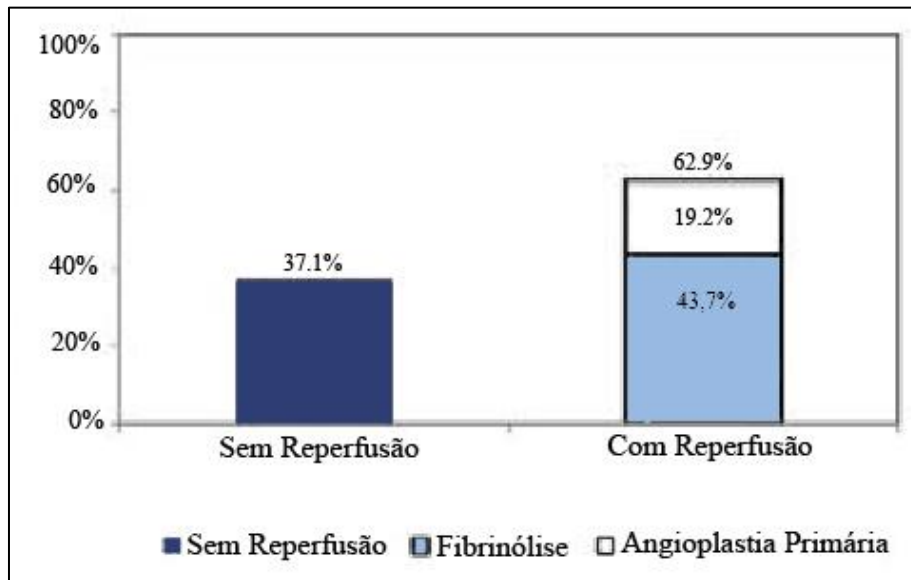


Figura 27. Terapêutica de reperfusão STEMI. Adaptado de Santos et al. (2009).

No entanto, verificou-se uma tendência crescente para a sua utilização, passando de 60% em 2002 para 75% em 2008. Apesar de se ter recorrido preferencialmente a fibrinólise, houve um aumento progressivo do recurso a angioplastia primária (Figura 28). Os motivos para não se ter realizado terapêutica de reperfusão nos restantes doentes foram variados, nomeadamente apresentação tardia em 55% dos casos, hipertensão arterial não controlada em 3.9%, a hemorragia recente em 2%, não sendo evocada nenhuma razão específica nos restantes. Em média, a demora pré-hospitalar (tempo decorrido entre o início dos sintomas e a admissão), foi de 177 minutos, o TPB foi de 96 minutos e o tempo de demora entre o início dos sintomas e a angioplastia primária foi de 236 minutos. Registou-se uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 7.7% e aos 6 meses de 10.2%.

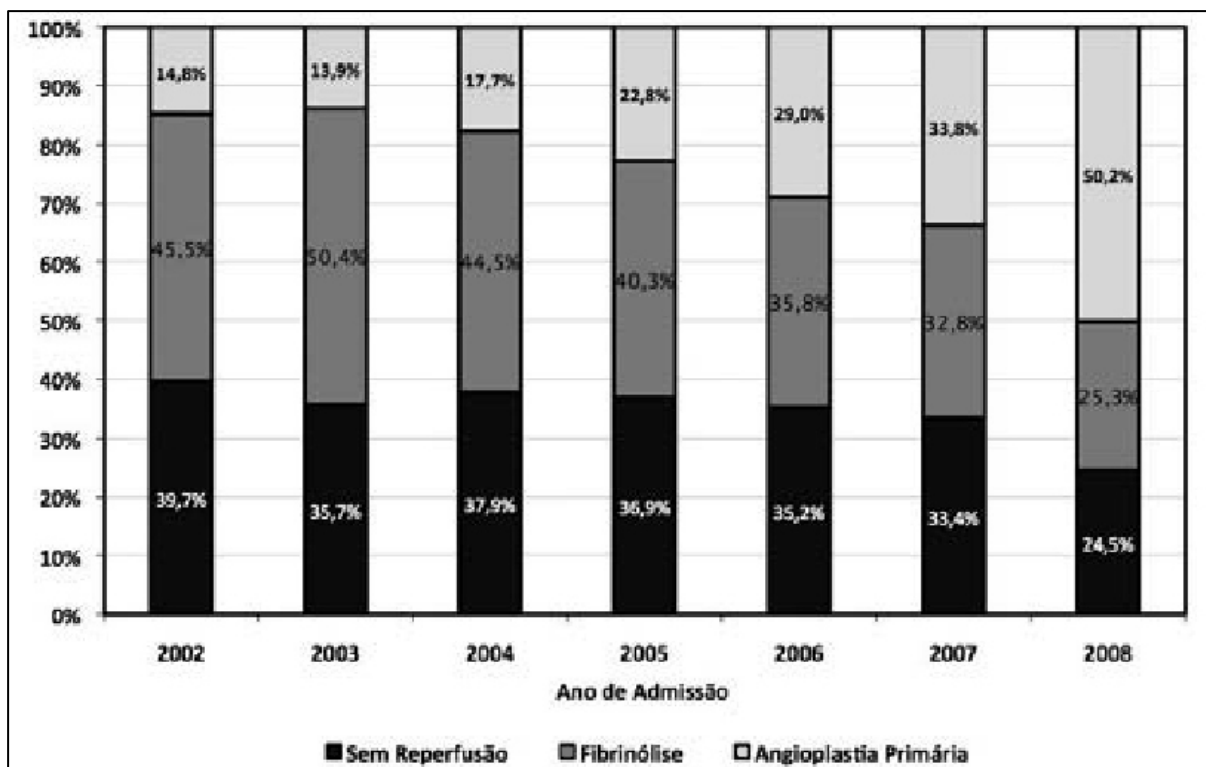


Figura 28. Evolução temporal da terapêutica de reperfusão no STEMI. Retirado de Santos et al. (2009).

De acordo com o Alto Comissariado da Saúde (2007), as estratégias de intervenção do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares, bem como as metas prioritárias do Plano Nacional de Saúde visam diminuir a taxa de mortalidade em Portugal particularmente em idades inferiores a 65 anos, diminuir a mortalidade intra-hospitalar por doença isquémica cardíaca e aumentar os internamentos hospitalares pelas Vias Verdes. Neste sentido, define-se Via Verde como uma estratégia organizada para a abordagem, encaminhamento e tratamento mais adequado, planeado e expedito, nas fases pré (Figura 29), intra e inter-hospitalares, de situações clínicas mais frequentes e/ou graves que importam ser especialmente valorizadas pela sua importância para a saúde das populações. Assim, melhorando a acessibilidade aos cuidados médicos mais adequados, é possível conduzir a ganhos de saúde que se traduzem na redução da morbilidade e da mortalidade intra-hospitalar e global.

<p>Início de sintomas - Telefonar para o INEM: 5 minutos</p> <p>Triagem pelo INEM: 1 minuto</p> <p>Chegada da equipe do INEM ao local: até 8 minutos</p> <p>Tempo para a fibrinólise: até 30 minutos após o 1º contacto médico*</p> <p>Tempo para a ICP primária: até 90 minutos após o 1º contacto médico*</p>
<p><i>* Momento da chegada ao Serviço de Urgência ou primeiro contacto com um profissional do INEM. Algumas situações justificam demoras superiores às indicadas (quando o diagnóstico é incerto ou quando o EAM é complicado de condições que põe em risco a vida do doente e obrigam a cuidados especiais). Os tempos indicados devem ser entendidos como o valor máximo aceitável, pois a relação entre a demora da reperfusão e o seu benefício justificam que a primeira seja a menor possível. Se o laboratório de ICP foi alertado previamente (pelo INEM ou por um Hospital sem ICP) procurar tempo para ICP primária de 25-30 minutos.</i></p>

Figura 29. Valores ideais para os tempos de demora pré-hospitalar. Retirado de Alto Comissariado para a Saúde (2007).

Para seleccionar a estratégia de reperfusão é necessária a avaliação do tempo decorrido desde o início dos sintomas, do risco do STEMI, da presença ou não de hemorragia e do tempo necessário para o transporte até um laboratório de Hemodinâmica onde possa ser efectuada angioplastia primária por uma equipa habilitada. Assim, recomenda-se que cada hospital tenha protocolos de actuação diagnóstica e terapêutica nos doentes com suspeita de STEMI e, no caso de hospitais sem Cardiologia de Intervenção, protocolos para transferência rápida dos doentes com necessidade de coronariografia/revascularização urgente para instituições apropriadas.

Neste documento defende-se que o tratamento ideal do STEMI é a reperfusão nas primeiras 2 horas após o início de sintomas.

Assim, segundo o Alto Comissariado para a Saúde (2007), no caso de STEMI com tempo de evolução inferior a 2 horas, na ausência de contra-indicações, deve ser administrada fibrinólise de imediato e se o tempo de transporte estimado para o centro que administra esta terapêutica for superior a 30 minutos, deve ser considerada a fibrinólise pré-hospitalar. No

entanto, se o tempo de transporte estimado para o centro de referência for inferior a 30 minutos e o centro assegurar a realização da angioplastia primária de imediato (demora intra-hospitalar ≤ 30 minutos), esta constitui uma alternativa. Se houver contra-indicações absolutas para fibrinólise, deve ser feita angioplastia primária (mesmo que isto signifique transporte inter-hospitalar).

Entre as 2 e 6 horas de evolução, a angioplastia primária é o tratamento preferencial se o tempo de transporte estimado para o centro de referência for inferior a 30 minutos e o centro assegurar a realização imediata da angioplastia primária, caso contrário deve ser instituída fibrinólise se não houver contra-indicações.

Entre as 6 e as 12 horas de evolução, o doente deve efectuar coronariografia de urgência e eventual angioplastia primária com um tempo de demora total estimado inferior a 90 minutos, caso contrário deve realizar fibrinólise se mantiver sintomas isquémicos e supradesnivelamento do segmento ST.

Após as 12 horas de evolução, se houver persistência dos sintomas isquémicos e/ou classe Killip elevada e/ou instabilidade eléctrica ou hemodinâmica deve ser feita coronariografia de urgência e eventual angioplastia, se for possível acesso a hemodinâmica, caso contrário deve ser ponderada a relação risco/benefício da fibrinólise.

Nos doentes com choque cardiogénico deve ser efectuada referenciação imediata (ou transferência secundária), para centro com capacidade para realizar coronariografia e revascularização rápida (angioplastia ou CABG), nas primeiras 18 horas desde o início do choque, sobretudo se o doente tiver idade inferior a 75 anos.

Nos doentes com edema pulmonar (classe III Killip-Kimbal), deve ser feita referenciação imediata para centro com capacidade de coronariografia e revascularização rápida (angioplastia ou CABG).

13. Perspectivas Futuras

De acordo com Lane e Holmes (2008), a melhoria de resultados irá, provavelmente, dever-se a implementação de modificações logísticas que aumentem a rapidez de actuação em doentes com STEMI.

O procedimento em si pode ser tecnicamente refinado, sobretudo em doentes com anatomia coronária difícil ou com factores de risco para disfunção microcirculatória. Além disso, maior investimento em estudo e desenvolvimento da tecnologia de *stents*, bem como em métodos farmacológicos e mecânicos de preservar o miócito, terão o potencial de melhorar a segurança e durabilidade do procedimento, além de aumentarem a recuperação miocárdica.

Por fim, a evolução da terapia de regeneração miocárdica é, também, prometedora.

CONCLUSÃO:

Cerca de três décadas de progresso baseado na evidência têm demonstrado a eficácia da angioplastia primária em doentes com STEMI. Actualmente, é consensual que a angioplastia primária constitui a terapêutica de reperfusão preferencial no EAM, desde que seja feita em tempo útil e que existam condições logísticas para a sua realização, como é referido nas directrizes da ESC e nas emanadas pelas Sociedades Americanas de Cardiologia.

REFERÊNCIAS:

- Alto Comissariado da Saúde (2007) Documento orientador sobre as vias verdes do enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. [Http://www.acs.min-saude.pt/files/2008/01/documento-orientador-das-vias-verdes-de-eam-e-de-avc-dezembro-2007-25-01-2007.pdf](http://www.acs.min-saude.pt/files/2008/01/documento-orientador-das-vias-verdes-de-eam-e-de-avc-dezembro-2007-25-01-2007.pdf)
- Antman EM (2008) Time Is Muscle - Translation Into Practice. *J Am Coll Cardiol*; 52:1216–1221
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. (2004) ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *Circulation*; 110:588–636
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. (2008) 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*; 117:296-329
- Baim DS (2006) Grossman's Cardiac Catheterization: Angiography, & Intervention, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins
- Baim DS (2008) Percutaneous Coronary Intervention. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. Pp1544-1548. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL (2008) Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*; 29:2989–3001

- Boersma E (2006) Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*; 27:779-788
- Brodie BR, Gersh BJ, Stuckey T, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. (2010) When Is Door-to-Balloon Time Critical? : Analysis From the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) Trials. *J Am Coll Cardiol*; 56:407–413
- Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bøttcher M, Rehling M, Thuesen L, et al. (2009) Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12–72 h. *Eur Heart J*; 30:1322–1330.
- Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G (2003) Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Circulation*; 108:1809-1814
- Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G (2003) Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Circulation*; 108:1809-1814
- De Luca G, Suryapranata H, Marino P (2008) Reperfusion Strategies in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction: An Overview of Current Status. *Prog Cardiovasc Dis*; 50(5):352-382
- De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM (2004) Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: Every minute of delay counts. *Circulation*; 109:1223-1225

- Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Neverve J, Schwaiger M, et al. (2003) Thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade in angiography correlates with myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with stenting or thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*; 41:925-929
- Dixon SR, O'Neill WW (2001) Interventions in acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol*; 26(10):619-672
- Farto e Abreu F (2003) Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Rev Port Cardiol*; 22 (6):857-859
- Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, Canali E, Scardala R, Calabrese FA, et al. (2009) Impact of Primary Coronary Angioplasty Delay on Myocardial Salvage, Infarct Size, and Microvascular Damage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Insight From Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*; 54:2145-2153
- Garg S, Serruys PW (2010) Coronary Stents: Current Status. *J Am Coll Cardiol*; 56:S1–S42
- Gibson CM (2001) Time Is Myocardium and Time Is Outcomes. *Circulation*; 104:2632-2634
- Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. (1999) A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*; 328:673-679
- Grines CL, Serruys P, O'Neill WW (2003) Fibrinolytic Therapy - Is It A Treatment of the Past?. *Circulation*; 107:2538-2542

- Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, Welch R, Tintinalli AT, Ross MA, Zalenski RJ (2003) Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. *JAMA*; 290:1891-1898
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. (2006) Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*; 355:2395-2407
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. (1999) Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med*; 341:625-634
- Kaneda H, Hiroe Y, Tanaka S, Shiono T, Inaba H, Miyashita Y, et al. (2009) Long-term outcome of acute myocardial infarction patients treated with stents versus balloon angioplasty: results from randomized trials. *Int J Cardiol*; 133:241–244
- Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, et al. (2004) A Randomized Trial Comparing Myocardial Salvage Achieved by Coronary Stenting Versus Balloon Angioplasty in Patients With Acute Myocardial Infarction Considered Ineligible for Reperfusion Therapy. *J Am Coll Cardiol*; 43:734–741
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003) Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*; 361:13–20
- Keeley EC, Hillis LD (2007) Primary PCI for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Eng J Med*; 356:47-54

- Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, Jones DE, Grines CL (1997) Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn*; 42:151-157
- Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. (2009) 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*; 54:2205-2241
- Kruk M, Kadziela J, Reynolds HR, Forman SA, Sadowski Z, Barton BA, et al. (2008) Predictors of Outcome and the Lack of Effect of Percutaneous Coronary Intervention Across the Risk Strata in Patients With Persistent Total Occlusion After Myocardial Infarction: Results From the OAT (Occluded Artery Trial) Study. *J Am Coll Cardiol Intv*; 1:511-520
- Lane GE, Holmes DRJ (2008) Primary Percutaneous Coronary Intervention in the Management of Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Pp1301-1314. Philadelphia, Saunders
- Llevadot J, Giugliano RP, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Murphy S, et al. (2000) Degree of residual stenosis in the culprit coronary artery after thrombolytic administration (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] trials). *Am J Cardiol*; 85:1409-1413

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. (2010) On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*; 121:e46–e215
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. (2006) The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*; 27:2285-2293
- Massel D (2005) Primary angioplasty in acute myocardial infarction: Hypothetical estimate of superiority over aspirin or untreated controls. *Am J Med*; 118:113-122
- Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH (2005) Reperfusion Strategies for Acute Myocardial Infarction in the Elderly: Benefits and Risks. *J Am Coll Cardiol*; 45:471-478
- Mehta RH, Harjai KJ, Cox DA, Stone GW, Brodie BR, Boura J, et al. (2005) Comparison of Coronary Stenting Versus Conventional Balloon Angioplasty on Five-Year Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*; 96:901-906
- Mehta RH, Lopes RD, Ballotta A, Frigiola A, Sketch MH, Bossone E, Bates ER (2010) Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease?. *Am Heart J*; 159:141-147

- Moreno R, López-Sendón J, García E, de Isla LP, de Sá EL, Ortega A, et al. (2002) Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*; 39:598–603
- Nakagawa Y (2010) What Is the Effectiveness of Drug-Eluting Stents in the Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction? – Should Drug-Eluting Stents Be Indicated for Patients With Acute Coronary Syndrome? (Pro) – . *Circ J*; 74:2225–2231
- Nallamothu BK, Bates ER (2003) Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Is timing (almost) everything?. *Am J Cardiol*; 92:824-826.
- Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM (2007) Time to Treatment in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*; 357:1631-1638
- Nallamothu BK, Krumholz HM, Peterson ED, Pan W, Bradley E, Stern AF, et al. (2009) Door-to-Balloon Times in Hospitals Within the Get-With-The-Guidelines Registry After Initiation of the Door-to-Balloon (D2B) Alliance. *Am J Cardiol*; 103:1051–1055
- Nguyen TT, O’Neill WW, Grines CL, Stone GW, Brodie BR, Cox DA, et al. (2003) One-year survival in patients with acute myocardial infarction and a saphenous vein graft culprit treated with primary angioplasty. *Am J Cardiol*; 91:1250-1254
- Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC (2006) Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 27: 2784–2814

- Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC (2004) Clinical Outcomes of Primary Stenting versus Balloon Angioplasty in Patients with Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*; 116:253–262
- Norell MS, Perrins J, Meier B, Lincoff AM (2008) *Essential Interventional Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. (2006) Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*; 114:2019–2025
- Popma JJ, Baim DS, Resnic FS (2008) Percutaneous Coronary and Valvular Intervention. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Pp1419-1449. Philadelphia, Saunders
- Santos JF, Aguiar C, Gavina C, Azevedo P, Morais J (2009) Registo nacional de síndromes coronárias agudas: sete anos de actividade em Portugal. *Rev Port Cardiol*; 28:1465-1500
- Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, Meneveau N, Wojakowski W, Gierlotka M, et al. (2010) Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*; 31:2614–2624
- Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. (2005); Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*; 293: 2865–2872

- Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Nekolla S, et al. (2003) Therapy-Dependent Influence of Time-to-Treatment Interval on Myocardial Circulation; 108:1084-1088
- Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King SB, et al. (2005) ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention J Am Coll Cardiol; 47:e1-e121
- Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet; 370:937–948
- Stone GW (2008) Angioplasty Strategies in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Part I: Primary Percutaneous Coronary Intervention. Circulation; 118:538-551
- Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O’Keefe J, et al. (1995) Predictors of In-Hospital and 6-Month Outcome After Acute Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Trial. J Am Coll Cardiol; 25:370-377
- Tarantini G, Razzolini R, Ramondo A, Napodano M, Bilato C, Iliceto S (2005) Explanation for the survival benefit of primary angioplasty over thrombolytic therapy in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol; 96:1503-1505
- Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation; 116:2634-2653

- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*; 29:2909-2945
- Wang TY, Peterson ED, Ou F, Nallamothu BK, Roe MT (2011) Door-to-balloon times for patients with ST-segment elevation myocardial infarction requiring interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention: A report from the National Cardiovascular Data Registry. *Am Heart J*; 161:76-83.e1
- White HD, Assmann SF, Sanborn TA, Jacobs AK, Webb JG, Sleeper LA, et al. (2005) Comparison of Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting After Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Results From the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Trial. *Circulation*; 112:1992-2001
- Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. (2009) Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*; 31:943–957
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. (2010) Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*; 31:2501–2555
- Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, Bailey KR, Holmes DR, Berger PB (2001) Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J*; 141:704-710

Zeymer U, Schröder R, Machnig T, Neuhaus K (2003) Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty accelerates early myocardial reperfusion compared to thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*; 146:686–691

Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, et al. (2002) Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2–4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*; 23:550–557