

Infarto Agudo do Miocárdio. Um Século de História

Rogério Sarmento-Leite, Ana Maria Krepsky, Carlos A. M. Gottschall

Porto Alegre, RS

A trombose coronariana é conhecida como causa de morte desde o início do século XIX. Com base em experimentos animais, nos quais uma artéria coronária era ligada, e limitadas observações de necropsia em humanos, era considerada uma entidade clínica fatal. Em 1901, o alemão Krehl descreveu que nem sempre a trombose coronariana causava morte súbita e que podia complicar-se com formação de aneurisma ventricular e ruptura miocárdica. Essas observações foram confirmadas anos mais tarde por Obrastov, Strazhesko e Herrick, que descreveram as características clínicas do infarto agudo do miocárdio e fizeram o diagnóstico diferencial em relação à angina de peito ¹.

Assim que ficou evidente ser possível sobreviver a um infarto agudo, as atenções se direcionaram para a sua terapêutica. Em 1912, James Herrick estabeleceu a importância do repouso na recuperação pós-infarto, única orientação terapêutica existente na época e prescrito de forma exagerada até o início dos anos 50, mantendo-se os pacientes restritos ao leito por até seis semanas, chegando-se ao exagero de na primeira semana serem impedidos de se mover ou alimentar-se sozinhos ². Foi ele também o responsável pela introdução do eletrocardiograma, criado por Einthoven em 1902, como a principal ferramenta diagnóstica do infarto agudo do miocárdio até os dias de hoje ¹.

Em 1923, Wearn descreveu a primeira série consecutiva de 19 pacientes com diagnóstico clinicopatológico de infarto, tendo prescrito repouso absoluto, restrição hídrica e uso de digitálicos para pacientes com quadro de congestão pulmonar, e cafeína e cânfora na prevenção e tratamento da hipotensão, síncope e bloqueios de condução cardíacos. Cinco anos após, Parkinson e Bedford relataram sua experiência com o uso de morfina no alívio da dor, em uma série de 100 pacientes com infarto agudo do miocárdio. Nitratos eram contra-indicados, pelo risco de hipotensão, e re-

posou era orientado pelo maior tempo possível, como já enfatizado ¹.

Em 1929, Samuel Levine editava o primeiro livro voltado exclusivamente ao tema. Nele se descrevia a frequência e o risco de várias arritmias, a importância de sua detecção precoce, e recomendava-se o uso de quinidina nas taquicardias ventriculares e de adrenalina nos bloqueios cardíacos e síncope.

Na década de 50, o infarto agudo do miocárdio já era considerado a maior causa de morte nos países desenvolvidos e um grande problema de saúde pública. Pelo risco evidente do surgimento da trombose venosa profunda e embolia pulmonar, resultantes do repouso prolongado, com base nas condutas de Bernard Lown ², que bem mais precocemente, permitia que os pacientes deixassem o leito, sentassem em uma poltrona e deambulassem, reduziu-se o tempo de restabelecimento e recomendou-se um mais rápido retorno às atividades diárias. O manejo farmacológico também evoluiu e se defendeu a necessidade de reposição intensa de líquidos e uso de oxigênio ¹.

As unidades coronarianas

Na segunda metade do século XX, introduzidas por Desmond Julian, na Grã-Bretanha, surgiram as unidades de cuidados coronarianos. Responsáveis por um dos maiores avanços isolados no tratamento do infarto, reduziram a mortalidade de 30% para 15% nas primeiras horas de evolução, contribuindo para uma melhor apreciação no diagnóstico e manejo das arritmias, para advento da monitorização cardíaca contínua, para o desenvolvimento das manobras de ressuscitação cardiopulmonar e dos desfibriladores externos e para o melhor treinamento de médicos e enfermeiros. Esses avanços evoluíram ainda mais com a monitorização hemodinâmica por meio do cateter de Swan-Ganz e com a utilização do balão de contrapulsção aórtica, auxiliando no manejo agressivo da insuficiência cardíaca e do choque cardiogênico.

Surgiram também as unidades intensivas móveis, equipadas com material e pessoal treinados na detecção e tratamento das arritmias fatais, especialmente a fibrilação ventricular.

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia

Correspondência: Carlos A.M. Gottschall – IC/FUC - Av. Princesa Isabel, 395 90620-001 - Porto Alegre, RS - E-mail: pesquisa@cardnet.tche.br

Recebido para publicação em 7/8/00

Aceito em 31/1/01

Intervenção farmacológica e limitação do tamanho do infarto - A preservação da função ventricular esquerda tornou-se o maior fator preditivo de prognóstico. O tamanho do infarto foi então definido como o maior determinante de mortalidade e morbidade. A utilização de beta-bloqueadores injetáveis e orais, não apenas para tratar arritmias, mas para limitar o dano miocárdico induzido pela área em sofrimento isquêmico, surgiu como uma possibilidade terapêutica³. O uso de tais drogas diminuiu o consumo de oxigênio pelo miocárdio e melhora a redistribuição de sangue do epicárdio para o miocárdio, reduzindo a área de infarto e aumentando a sobrevida. Ensaios clínicos como o MIAMI⁴ e o ISIS-1⁵ demonstraram reduções significativas na mortalidade, especialmente nas primeiras 48h do evento, justificando o seu uso precoce. Verificou-se menor número de arritmias ventriculares e diminuição na incidência de reinfarto na fase inicial do infarto, efeitos que se sustentam a longo prazo com o uso de beta-bloqueadores via oral⁶.

Com relação aos bloqueadores dos canais de cálcio, nenhum ensaio clínico detectou diferenças estatisticamente significativas na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade com seu uso.

Os nitratos foram testados em diversos estudos, alguns deles favoráveis, como demonstrou Yusuf em metanálise⁷. Outros maiores, entretanto, destacando-se o ISIS-4⁸, não demonstraram vantagens em seu uso rotineiro. Constituem indicação indiscutível somente nos casos de angina recorrente e insuficiência cardíaca associadas ao infarto agudo do miocárdio.

O uso do magnésio, inicialmente recebido com euforia pela publicação de vários estudos, especialmente o LIMIT-2⁹, que apresentava significativa redução de mortalidade no grupo tratado, mostrou-se pouco vantajoso com a divulgação dos resultados do ISIS-4⁸.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina foram intensamente estudados e seus benefícios na redução de mortalidade e eventos ficaram muito bem demonstrados^{10,11}. Hoje é consenso a obrigatoriedade do seu uso em pacientes com má função ventricular, insuficiência cardíaca ou com infarto anterior sem terapia de reperfusão miocárdica. É mandatório no tratamento a longo prazo de pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, como tornou evidente o estudo HOPE¹², recentemente publicado. O conceito da proteção metabólica do miocárdio isquêmico com solução polarizante de Sodi-Pallares ressurgiu em meados dos anos 90, com base nos dados do estudo DIGAMI¹³, que mostrou uma redução de 30% nas mortes ao final de um ano em um grupo de diabéticos tratados com infusão de glicose-insulina e controle rigoroso dos níveis glicêmicos. Em um estudo-piloto com população em geral¹⁴, a infusão contínua de solução de glicose-insulina-potássio mostrou uma tendência à redução de eventos no grupo tratado, motivando a realização de mais ensaios clínicos para avaliar o real impacto dessa atitude médica.

Estudos contemporâneos, como o 4S¹⁵, CARE¹⁶ e LIPID¹⁷ demonstraram que o tratamento hipolipemiante com estatinas em pacientes com história de infarto, associa-se a

reduções de até 30% na incidência de morte, novo infarto não-fatal e necessidade de revascularização miocárdica. A literatura ainda carece de dados definitivos em relação a seu uso no episódio agudo.

A era da reperfusão - Já nas décadas de 50 e 60, Fletcher e Verstraete, embora experimentalmente, tornaram-se os pioneiros no uso de trombolíticos¹. Nos anos 70, Chazov e cols. e Rentrop e cols. revolucionaram a cardiologia ao demonstrarem que a infusão intracoronariana de estreptoquinase era capaz de dissolver trombos intracoronarianos, limitando assim a extensão e tamanho do infarto^{18,19}, o que ficou ratificado com os estudos de De Wood e cols.²⁰, segundo os quais 90% dos pacientes com quadro clínico de infarto e com alterações de segmento ST tinham trombos oclusivos nas artérias coronárias. A necessidade da injeção intracoronariana era, entretanto, a maior dificuldade para o seu uso. Demonstrou-se, então, que a infusão intravenosa, por motivos logísticos mais fácil e ágil, era equivalente à intracoronariana²¹.

Pela facilidade de utilização e segurança, os agentes trombolíticos tornaram-se o tratamento padrão e mais utilizado no infarto agudo do miocárdio. Ensaios clínicos randomizados com a participação de milhares de pacientes, demonstraram, de maneira confiável e consistente, reduções nas taxas de mortalidade²².

O primeiro, de 1986, conhecido como GISSI²³, reuniu mais de 11 mil pacientes, avaliando a eficácia da estreptoquinase via intravenosa contra placebo. Em 21 dias de observação, a mortalidade nos grupos, tratado e controle, foi de 10,7% e 13%, respectivamente, correspondendo a uma redução de risco relativo de 19%, representando uma vida salva a cada 43 pacientes tratados. A análise de subgrupos mostrou um maior benefício nos pacientes tratados nas três primeiras horas pós-infarto (redução de risco relativo = 26%) e entre a 3ª e 6ª hora (redução de risco relativo = 20%). Nos casos tratados após a 6ª hora não houve diferença estatisticamente significativa.

A estreptoquinase foi comparada isoladamente com outro trombolítico, conhecido como rt-PA (ativador do plasminogênio tecidual recombinante), em um estudo de fase 1. O TIMI-1²⁴, com 290 pacientes, demonstrou que este último proporcionava uma reperfusão mais rápida, mas não apresentava diferenças significativas na mortalidade, nas complicações hemorrágicas e na função ventricular.

Outro ensaio de grande porte, com 17.187 pacientes, o ISIS-2²⁵, consagrou os efeitos da estreptoquinase em associação com aspirina, demonstrando uma redução de risco relativo de 25%, com NNT (NNT = número necessário para tratamento) de 19. Houve também uma redução de risco relativo de 12% naqueles tratados entre a 12ª e 24ª hora pós-infarto.

A alteplase foi eficazmente testada contra placebo no ASSET²⁶ em mais de 5.000 pacientes com redução de risco relativo de 24,5% em 30 dias e 26,3% em seis meses. Entretanto, não demonstrou redução na incidência de reinfarto, angina ou insuficiência cardíaca.

A anistreplase, comparada com placebo, foi avaliada

no estudo AIMS²⁷. Demonstrou-se uma redução de 47% no risco de morte nos primeiros 30 dias e 42% em um ano.

Todos esses resultados, em conjunto com a baixa incidência dos efeitos adversos graves, tornaram inquestionável o uso dos trombolíticos nas primeiras horas de apresentação de um infarto agudo do miocárdio. Além de reduzirem significativamente a mortalidade, protegem contra eventos morbidos associados, como choque cardiogênico e insuficiência cardíaca, em razão direta com a rapidez com que são administrados²².

Com relação aos efeitos adversos, a terapia trombolítica relaciona-se a um pequeno e significativo aumento na ocorrência de acidentes vasculares cerebrais²².

Vários ensaios clínicos compararam diferentes trombolíticos quanto ao grau de reperfusão, proteção miocárdica e diminuição de mortalidade. O GISSI-2²⁸ é um estudo clássico que confronta a eficácia da estreptoquinase contra ativador do plasminogênio tecidual (alteplase) no tratamento do infarto. Não houve diferenças entre os grupos no que se refere à taxa de mortalidade, insuficiência cardíaca e fração de ejeção. A incidência de sangramentos, entretanto, foi maior naqueles que receberam heparina adjunta.

O TEAM-2²⁹, em 1991, não estabeleceu maior perviabilidade coronariana e menores taxas de reoclusão ao comparar APSAC contra estreptoquinase. A alteplase vs. uroquinase vs. ambos foi testado no TAMI-5³⁰, mostrando que a terapia combinada era mais eficaz em atingir uma reperfusão precoce, sem que esse fato significasse menor mortalidade. Já o TAMI-7³¹, que comparou cinco maneiras diferentes de administração de alteplase, demonstrou que a administração acelerada (em 90min) era segura e proporcionava maior perviabilidade coronariana e menor taxa de reoclusão.

O ISIS-3³² não demonstrou diferença entre os três tipos de trombolíticos testados (estreptoquinase, alteplase e APSAC) em relação à redução de mortalidade hospitalar e ao final de seis meses. Já a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico foi maior no grupo que recebeu alteplase. Logo após, foi publicado o GUSTO-1³³, que avaliou quatro grupos com diferentes esquemas de trombólise: estreptoquinase com heparina subcutânea, estreptoquinase com heparina intravenosa, alteplase com infusão acelerada com heparina intravenosa e combinação de estreptoquinase com alteplase associada à heparina intravenosa. Duas diferenças em relação aos estudos anteriores foram a administração em 1,5h do alteplase (ao contrário da infusão convencional de 3h) e a utilização da heparina intravenosa. A mortalidade em 30 dias foi de 7,2%, 7,4%, 6,3% e 7,0% nos respectivos grupos. Houve uma redução de risco de 14% e benefício absoluto de uma vida salva a cada 100 pacientes tratados com alteplase, em relação aos dois grupos de estreptoquinase. A associação de dois trombolíticos e a utilização de heparina intravenosa com estreptoquinase não trouxeram vantagens e aumentaram o risco de sangramento.

Os resultados do subgrupo angiográfico do GUSTO-1³⁴, também, foram favoráveis ao uso de alteplase acelerado, sendo a perviabilidade coronariana e fluxo coronariano anterógrado pleno, denominado fluxo TIMI III, em 90min mai-

or. Demonstrou-se, assim, vantagem no esquema acelerado de alteplase em associação com heparina intravenosa, discutindo-se custos e benefício do uso rotineiro desse fármaco, aproximadamente, quatro vezes mais caro que a estreptoquinase.

Novos estudos continuaram testando os diferentes trombolíticos e seus modos de administração. No TIMI-4³⁵, o rt-PA acelerado associou-se a uma reperfusão coronariana com obtenção de fluxo TIMI III, mais precocemente, e uma tendência a melhor evolução e sobrevida quando comparado ao APSAC ou combinação deste com rt-PA. O INJECT³⁶ foi delineado com o objetivo de comparar reteplase com estreptoquinase. Os resultados nos 6010 pacientes randomizados se sobrepuseram, demonstrando que ambos os agentes são equivalentes na redução de eventos, sem acréscimo na taxa de sangramentos. A reteplase, em três tipos diferentes de infusão em *bolus* foi comparada à alteplase em infusão de 3h no RAPID³⁷. De uma maneira geral, a reteplase em duplo *bolus* resultou em uma maior e mais completa reperfusão do que a dose padrão de alteplase (85,2% vs. 77,2% em 90min p=0,08), com melhor taxa de obtenção de fluxo TIMI III (62,7% vs. 49,0% em 90min p=0,01), o que determinou uma maior fração de ejeção quando da alta hospitalar (53% vs. 49% p=0,034). Entretanto, mortalidade e insuficiência cardíaca ao final de 30 dias tiveram taxas de incidência similares. Comprovada a eficácia da reteplase em duplo *bolus*, tal estratégia foi comparada com alteplase acelerado no RAPID-2³⁸, confirmando-se a vantagem, encontrada no estudo anterior, quanto à obtenção mais rápida de fluxo TIMI III, sem, no entanto, isso representar qualquer diferença na evolução dos pacientes.

A administração de alteplase acelerado foi comparada à infusão em duplo *bolus* no estudo COBALT³⁹. Não houve equivalência entre ambos, com discreta tendência a maior mortalidade e sangramento intracraniano no segundo grupo. O GUSTO III⁴⁰, por sua vez, mostrou que existe equivalência de efeitos, entre reteplase e alteplase acelerado, com taxa de eventos similares entre os pacientes estudados.

O efeito benéfico dos trombolíticos depende do fator tempo. Embora de impacto menor, há evidências de que os trombolíticos podem ser utilizados 6 a 12h após o início dos sintomas em pacientes com corrente de lesão persistente ou infarto extenso. O estudo LATE⁴¹ demonstrou redução significativa de mortalidade (8,9% vs. 12%) nos pacientes tratados entre a 6ª e a 12ª hora com alteplase contra placebo. O EMERAS⁴² randomizou 4.534 pacientes com tempo de evolução entre 6 e 24h para receberem estreptoquinase ou placebo. Não foi demonstrada diminuição significativa de mortalidade geral; entretanto, no subgrupo de 2.080 pacientes tratados entre a 7ª e 12ª hora, houve uma tendência não-significativa a menor mortalidade (11,9% vs. 13,2%).

A reutilização de agentes trombolíticos, principalmente a alteplase, devido ao menor risco de hipersensibilização e sangramento sistêmico comuns com a estreptoquinase, foi avaliada em um subestudo do GUSTO I⁴³. Essa estratégia foi utilizada em 46% das reoclusões, mostrando uma significativa diminuição de mortalidade, comparando-se com

pacientes tratados conservadoramente (11% vs. 24 %; $p < 0,001$).

A rapidez na instituição do tratamento é um dos maiores objetivos na busca de terapia trombolítica ideal. Uma das maneiras de reduzir esse tempo e aumentar a proporção de pacientes tratados nas primeiras horas seria a administração pré-hospitalar do trombolítico. Alguns estudos foram conduzidos nesse sentido. O maior deles, o EMIP⁴⁴, randomizou 5.469 pacientes, demonstrando que a administração pré-hospitalar de um trombolítico é factível e segura. O tratamento pré-hospitalar reduziu em 55min o início da terapia trombolítica, comparado ao tratamento hospitalar. Mesmo assim, poucos pacientes foram submetidos à terapia trombolítica antes da primeira hora do início dos sintomas. Embora a mortalidade total não tenha havido diferença significativa, a mortalidade cardíaca foi reduzida em 1,5% ao final de 30 dias. Outro estudo, o MITI-2⁴⁵, com 360 pacientes, falhou em demonstrar benefício na redução do desfecho combinado de morte, acidente vascular cerebral, sangramento maior e tamanho do infarto, ou na melhora da fração de ejeção, mesmo que essa estratégia tenha se mostrado efetiva na redução do tempo de diagnóstico de um infarto agudo do miocárdio.

Parece, então, que o mais importante na avaliação pré-hospitalar é a detecção precoce e o pronto encaminhamento dos casos.

Como ficou demonstrado no subestudo angiográfico do GUSTO-1³⁴, o impacto na redução da mortalidade decorrente da reperfusão coronariana deve-se à obtenção de fluxo coronariano TIMI III, isto é, fluxo coronariano anterógrado completo. Embora a terapia trombolítica seja a medida mais difundida no tratamento do infarto agudo do miocárdio, apresenta uma série de limitações: contra-indicações para seu uso, benefício duvidoso em subgrupos, limitação na obtenção de perviabilidade coronariana e maior incidência de complicações. Sabe-se que, aproximadamente, 20% dos pacientes atendidos nas primeiras horas de evolução do infarto apresentam alguma contra-indicação absoluta para o uso de trombolíticos, tais como sangramento ativo, cirurgia recente, manobra de ressuscitação cardiopulmonar prolongada e acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos ou isquêmicos recentes²².

Pacientes com história de revascularização miocárdica prévia, má função ventricular e aqueles em choque cardiogênico, excluídos da maioria dos ensaios clínicos, não tiveram benefícios inequivocamente comprovados com a utilização de trombolíticos²².

Os efeitos colaterais também limitam a obtenção de melhores resultados. A terapia trombolítica associou-se a um aumento no número de acidentes vasculares cerebrais, a maioria deles hemorrágicos, de 3,9 por 1.000 pacientes tratados. Essa incidência foi maior em pacientes com mais de 75 anos, determinando, na maioria das vezes, óbito ou seqüela²². A ocorrência de sangramento sistêmico que necessitasse de transfusão também foi maior no grupo que usou trombolíticos. Além do mais, em aproximadamente 20% dos pacientes, a terapia trombolítica falha em atingir reperfusão completa³³. Mesmo após uma trombólise aparentemente bem sucedida

e terapia adjunta com heparina e ácido acetilsalicílico, os pacientes permanecem com aproximadamente 20% de risco de apresentarem isquemia recorrente e reinfarto²², provavelmente pelo fato de a lesão culpada permanecer com estenose residual significativa e com placa ainda instável, o que representa um pior prognóstico e maior custo, conforme bem demonstrado no estudo TAMI⁴⁶, em que a reoclusão seguida da trombólise representava uma maior taxa de morbi-mortalidade

A reperfusão por intermédio do cateter - A impossibilidade e as limitações da utilização de agentes trombolíticos na reperfusão miocárdica, em consequência de suas limitações, impuseram a angioplastia coronariana transluminal percutânea como uma alternativa de tratamento.

Empregado pela primeira vez no homem por Andreas Gruentzig, em 1977, este procedimento vem sendo utilizado progressivamente no tratamento da cardiopatia isquêmica. Em 1982, Hartzler e cols. utilizaram a angioplastia primária no tratamento do infarto agudo do miocárdio e, na década de 90, esta passou a ser difundida e amplamente utilizada, acompanhando-se de menor isquemia recorrente, menor incidência de reoclusão por novo evento trombótico da artéria culpada e, sobretudo, menor reestenose com sua utilização.

Estes conceitos foram inicialmente lançados na literatura médica com base em estudos observacionais de DeWood²⁰, na década de 80, sobre a oclusão total das coronárias por trombo nas primeiras horas de evolução de um infarto, e em pequenos e encorajadores estudos pilotos publicados na década de 80, que associavam a angioplastia primária à terapia trombolítica como terapias combinadas⁴⁷. Foram seguidos por alguns ensaios clínicos^{48,49}, que surpreendentemente mostraram maior taxa de eventos no grupo tratado com angioplastia primária, posteriormente, explicados por uma inadequada terapia antitrombótica adjunta em comparação aos grupos que receberam somente trombolíticos.

Assim, a terapia chamada de híbrida, que combinava trombólise com angioplastia direta não se demonstrou muito eficaz. Isso não aconteceu com uma série de pequenos estudos^{50,51} que avaliou apenas a angioplastia primária como medida terapêutica, com resultados positivos, servindo de base para a realização dos grandes ensaios clínicos que objetivaram demonstrar a superioridade da angioplastia primária em relação à trombólise na redução de eventos cardiovasculares e sistêmicos.

Nos últimos anos, com esse objetivo, diversos ensaios clínicos com milhares de pacientes foram publicados. Existe grande heterogeneidade no tipo e dose de trombolítico utilizado, com relação ao uso de heparina e o tempo entre o diagnóstico e a realização do tratamento. O estudo PAMI⁵², que randomizou 395 pacientes com 12h de evolução de infarto para tratamento trombolítico com alteplase ou angioplastia primária, mostrou alto índice de sucesso com a angioplastia coronariana transluminal percutânea (97%) e uma menor incidência imediata no desfecho combinado de morte e reinfarto (5,1% vs. 12,0% $p=0,02$), que se manteve ao final

de seis meses (8,5% vs. 16,8% $p=0,02$), além da ausência de sangramento cerebral no grupo da angioplastia coronariana transluminal percutânea. Um estudo alemão, publicado simultaneamente⁵³, o qual randomizou 142 pacientes com 6h de evolução de infarto, foi amplamente favorável para o grupo tratado com angioplastia coronariana transluminal percutânea. Com alto sucesso angiográfico (98%), houve, significativamente, maior perviabilidade coronariana (91% vs. 68%), melhora da fração de ejeção (51% vs. 45%), menor estenose residual (36% vs. 76%) e isquemia recorrente (9% vs. 38%) e baixa probabilidade de novo evento (0% vs. 13%) ou nova necessidade de procedimento de revascularização (4% vs. 31%). O grupo da clínica Mayo⁵⁴, por sua vez, não demonstrou nenhuma vantagem nos pacientes randomizados para angioplastia primária, quando comparados ao tratamento com trombolítico. Achados similares foram encontrados por Ribeiro e cols. em um ensaio clínico com 100 pacientes⁵⁵.

O estudo GUSTO IIB⁵⁶, talvez seja o maior e mais representativo dos ensaios clínicos, já que usou a melhor estratégia trombolítica com alteplase acelerado e randomizou pacientes de 57 diferentes centros em nove países. Embora na mortalidade total não tenha ocorrido diferença estatisticamente significativa, houve uma significativa redução de 33% na incidência do desfecho combinado de morte, reinfarto e acidente vascular encefálico quando a angioplastia coronariana transluminal percutânea primária foi comparada à terapia trombolítica (9,6% vs. 13,7%).

Paralelamente à publicação desses estudos, foram divulgados os resultados do PAR, Registro de Angioplastia Primária⁵⁷, que coletou informações de pacientes submetidos à angioplastia coronariana transluminal percutânea primária em seis centros com larga experiência em angioplastia, com profissionais bem treinados e com grande volume de procedimentos nos EUA. Por um período de, aproximadamente, dois anos foram estudados 245 pacientes submetidos à angioplastia coronariana transluminal percutânea primária. O sucesso angiográfico foi de 88% (estenose residual menor que 50%) e a obtenção de fluxo TIMI III em 97% dos pacientes que, como se sabe, é um dos maiores determinantes de um bom prognóstico. Houve baixa incidência de eventos imediatos, com mortalidade de 4%, reinfarto em 2%, sangramento cerebral em 0,4%, necessidade de reintervenção em 5% e necessidade de cirurgia de revascularização em 9% dos pacientes.

Angioplastia versus trombólise na comunidade em geral - Vários grandes registros foram conduzidos para elucidar os relativos benefícios da angioplastia coronariana transluminal percutânea primária na população em geral. Em sua maioria não identificaram diferenças na mortalidade entre as duas estratégias existentes. Every e cols.⁵⁸ demonstraram, em estudo realizado em várias cidades nos arredores de Washington, que as diferenças foram mínimas ao longo de um ano de seguimento dos pacientes submetidos a cada uma das formas de tratamento.

Coletivamente, os registros de experiência são a me-

lhor reprodução do chamado mundo real da angioplastia primária, no qual os médicos têm a opção de escolher a estratégia de reperfusão, de acordo com as condições e rotinas locais. Isso ressalta a questão de por que alguns ensaios clínicos mostram uma larga vantagem da angioplastia primária sobre a trombólise, ao contrário desses registros. Existem várias explicações possíveis para tanto: a) os resultados dos registros são autênticos e as diferenças entre as duas estratégias são mínimas; b) o prolongado tempo “porta-até-balão”, secundário à não rotineira utilização e alta complexidade da angioplastia coronariana transluminal percutânea primária seria responsável pelos piores resultados desta alternativa nos registros; c) as diferenças entre as habilidades e experiências dos hemodinamicistas seriam a razão para os melhores resultados da angioplastia coronariana transluminal percutânea nos ensaios clínicos, visto que geralmente são realizados em centros altamente treinados e com grande volume de procedimentos. Considerando-se verdadeira a primeira das justificativas (a), torna-se imperioso optar pela estratégia mais rapidamente disponível com a melhor equipe possível.

Tempo “porta-até-balão” - Variável de 40 a 238min conforme o estudo⁵⁹, ficou muito bem demonstrado no GUSTO IIB⁵⁶ que existe uma importante associação entre o prognóstico e tempo “porta-até-balão”, crescendo a mortalidade à medida que o tempo passa sem que o procedimento seja realizado. A mortalidade ao final de 30 dias naqueles pacientes em que a primeira dilatação foi realizada em até 60min foi de 1%; no subgrupo dilatado entre 61 e 90min, de, aproximadamente, 4%; naqueles após 90min, 6,4%. Essas evidências alertam para os esforços a serem realizados na redução desse tempo para menos de 60min, o que requer organização, criação de rotinas específicas dentro da cada instituição e agilidade, além de rápida triagem e diagnóstico dos pacientes com suspeita clínica de infarto. No registro de Every e cols.⁵⁸, ficou demonstrada uma relação inversa entre o volume de procedimentos de cada instituição e o tempo “porta-até-balão”, o que tende a significar instituições e operadores mais rápidos e experientes.

Embora seja de detecção clínica difícil, a falha da terapia trombolítica na reperfusão coronariana é uma indicação de pronto encaminhamento para angioplastia. Esta terapêutica deve ser sempre considerada quando o infarto for extenso ou houver deterioração clínica do paciente ou infarto prévio.

Terapia antiplaquetária e anticoagulante - Acentuada redução na mortalidade e incidência de infartos não-fatais em pacientes com angina instável foram obtidas com o uso do ácido acetilsalicílico em doses que variaram de 75 a 1300mg/dia. A extensão desses benefícios para o infarto agudo do miocárdio ficou muito bem definida no estudo ISIS-2²⁵, que determina que a aspirina deve ser administrada o mais rápido possível, em doses mínimas de 160mg, na vigência de um infarto agudo.

Dados de estudos com angioplastias eletivas indicam

que a aspirina reduz a incidência de oclusão aguda pós-procedimento⁶⁰. Mesmo que isso não tenha sido testado com a angioplastia coronariana transluminal percutânea direta, a extrapolação desses dados em conjunto com os do ISIS-2²⁵ torna, também, mandatória sua utilização na angioplastia primária.

A experiência clínica com ticlopidina em pacientes com infarto agudo do miocárdio ainda é limitada. O estudo de prevenção secundária canadense-americano sobre ticlopidina⁶¹ evidencia uma redução de 30% na incidência de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais em comparação com a aspirina. O que está muito bem demonstrado são os seus benefícios em associação à aspirina, em substituição aos cumarínicos pós-angioplastia coronariana com implante de *stents*⁶². Vantagens obtidas em procedimentos eletivos são transpostas às intervenções de urgência, como a angioplastia coronariana transluminal percutânea primária.

O clopidogrel também foi avaliado em análises de prevenção secundária, pelo estudo CAPRIE⁶³, mostrando-se equivalente à aspirina. Vários estudos^{64,65,66} o comparam à ticlopidina, sendo a única vantagem a menor incidência de efeitos adversos com o uso de clopidogrel.

Com a aspirina e ticlopidina e, agora, o clopidogrel já incorporados às estratégias terapêuticas atuais, ensaios clínicos recentes têm indicado a importância de uma terapia antiplaquetária mais agressiva, com os bloqueadores das glicoproteínas plaquetárias IIb/IIIa, no manejo das síndromes isquêmicas agudas. No subgrupo de pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com angioplastia primária do estudo EPIC⁶⁷, houve um evidente benefício naqueles que receberam abciximab quando comparados aos tratados com placebo. Isto motivou a realização do ensaio clínico RAPPORT⁶⁸, em que foram randomizados 483 pacientes submetidos à angioplastia primária para receber abciximab ou placebo. Houve uma evidente redução de 48% na incidência do evento composto de morte, reinfarto, ou necessidade de novo procedimento de revascularização nos primeiros 30 dias. Surpreendentemente, esses benefícios não se mantiveram ao final de seis meses, contrapondo-se aos resultados do EPIC⁶⁷ e do EPILOG⁶⁹. Nesse estudo, os inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa também reduziram em mais de 40% a necessidade do uso de *stents*, reforçando ainda mais a teoria da necessidade de uma terapia antiplaquetária agressiva no tratamento percutâneo das síndromes isquêmicas agudas.

Dois outros ensaios clínicos com desfechos angiográficos e clínicos, o estudo piloto do GRAPE⁷⁰ e o ADMIRAL demonstraram que o uso do abciximab antes do procedimento de revascularização direta, ainda na sala de emergência ou a caminho do laboratório de hemodinâmica, aumenta a taxa de reperfusão coronariana, com recuperação maior e precoce de fluxo TIMI III, em até 20% dos pacientes, quando comparado a placebo, além de promover melhora na função ventricular. Em contrapartida, o estudo CADILLAC com 2.082 pacientes randomizados em quatro grupos (a) *stent* + placebo; b) *stent* + abciximab; c) angioplastia coronariana transluminal percutânea primária + placebo; d)

angioplastia coronariana transluminal percutânea primária + abciximab) no tratamento do infarto agudo do miocárdio, não mostrou qualquer benefício clínico imediato ou a longo prazo em nenhum dos grupos que usou inibidores IIb/IIIa, quando comparados aos que não usaram a droga nessa situação clínica. Parece, assim, ao contrário do que se pensava, que sua indicação de uso absoluto reside nos casos de intervenções complexas e de angina instável. Os inibidores das glicoproteínas de uso oral dificilmente serão testados nesse contexto clínico, em função dos recentes e desapontadores resultados com seu uso em procedimentos de revascularização percutânea, o que ficou bem evidenciado nos estudos EXCITE, FROST e OPUS-TIMI 16.

Anticoagulantes, especialmente a heparina, têm sido tradicionalmente utilizados como adjuntos da terapia trombolítica e angioplastia primária na fase aguda do infarto com o objetivo de evitar novos eventos trombóticos, o que não significa que sejam muito vantajosos. Mahaffey e cols. realizaram uma metanálise⁷¹ de seis ensaios clínicos randomizados com mais de 1.735 pacientes submetidos à terapia trombolítica. A mortalidade hospitalar foi 5,1% naqueles que receberam heparina, contra 5,6% no grupo controle, diferença estatisticamente insignificante, contrária à incidência de sangramento sistêmico, significativamente maior no grupo tratado com anticoagulante. Alguns ensaios clínicos testaram doses altas de heparina como alternativa aos trombolíticos, não mostrando diferença.

A dose e a duração do tratamento com heparina varia conforme o tipo de trombolítico usado e se há ou não associação com inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa. Com a estreptoquinase, por exemplo, de acordo com os dados do ISIS-3³² e GUSTO I³³, não há necessidade do uso rotineiro de heparina. Dessa forma, o exato papel da heparina na melhora na reperfusão inicial, prevenção de reoclusão e diminuição de mortalidade permanece incerto.

Uso dos *stents* no infarto agudo do miocárdio - A maior mudança isolada na era da reperfusão pelo cateter nos últimos anos deveu-se à introdução do uso dos *stents*.

Com a melhor compreensão e o desenvolvimento do uso combinado de aspirina e ticlopidina na profilaxia dos fenômenos trombóticos, a trombose do *stent* foi substancialmente reduzida, e tornou factível seu uso na fase aguda do infarto.

Ensaio clínicos recentes têm demonstrado uma potencial superioridade do *stent* sobre a angioplastia convencional. O FRESKO⁷² randomizou 150 pacientes para receber *stent* eletivo ou angioplastia convencional no tratamento do infarto agudo. Não houve diferença na incidência isolada de morte ou reinfarto e verificou-se uma grande redução na restenose angiográfica (17% vs. 43%) e na necessidade de nova revascularização do vaso tratado em até seis meses (7% vs. 25%). Esses dados são similares aos apresentados pelos estudos GRAMI⁷³ e ESCOBAR⁷⁴ e STENT-PAMI.

O CADILLAC, ensaio clínico que testou a combinação de angioplastia primária, *stents* e abciximab, como já mencionado, não favoreceu o grupo que recebeu inibidores da

glicoproteína IIb/IIIa. Por outro lado, os dois grupos em que foram implantados *stents* (a - *stent* + placebo, b - *stent* + abciximab), independentemente do uso de abciximab, evoluíram melhor quando comparados aos grupos da angioplastia (c - angioplastia coronariana transluminal percutânea + placebo, d - angioplastia coronariana transluminal percutânea + abciximab). Houve significativa redução, mais evidente no seguimento de seis meses, nos eventos combinados de morte, reinfarto, hospitalização e necessidade de nova revascularização do vaso alvo (a - 10.9% vs b - 10.8% vs c - 19.3% vs d - 15.2%; $p=0.0001$). O benefício parece ser secundário a uma maior estabilização do vaso relacionado ao infarto na fase aguda, com maior ganho luminal imediato e menor perda a longo prazo, ao invés de ser decorrente de uma inativação mais potente da atividade plaquetária.

Assim, até que surjam novas evidências, o que há de concreto é que os *stents* não diminuem mortalidade, porém interferem, positivamente, na redução da reestenose e de novas intervenções.

Angioplastia primária em subgrupos especiais - Alguns subgrupos especiais de pacientes merecem atenção especial. São os que apresentam choque cardiogênico, aqueles com oclusão de enxertos venosos e os idosos.

A incidência de choque cardiogênico após um infarto varia de 5 a 15%, constituindo a causa mais comum de morte na fase hospitalar²². As medidas de suporte, como o balão de contrapulsção aórtica, podem promover melhora temporária, caso não seja possível procedimento de revascularização imediato. Embora a terapia trombolítica tenha reduzido a mortalidade total do infarto agudo do miocárdio e a incidência de choque cardiogênico, até bem pouco tempo, não existia, nenhum grande ensaio clínico que testasse melhora da sobrevivência nesta situação específica. No GISSI²³, a mortalidade em 30 dias foi de 69,9% em 146 pacientes tratados com estreptoquinase e de 70,1% em 134 tratados com placebo.

Todos esses benefícios da angioplastia primária provêm de estudos observacionais e séries de casos, e o real benefício da angioplastia primária só foi testado em dois ensaios clínicos. O SMASH⁷⁵ falhou nessa demonstração e foi interrompido por inclusão insuficiente de pacientes. O SHOCK⁷⁶, ensaio clínico randomizado, comparou angioplastia coronariana transluminal percutânea ou revascularização miocárdica de urgência versus tratamento clínico máximo em pacientes com infarto, que desenvolveram choque cardiogênico, excluídas as causas mecânicas. Embora não tenha demonstrado a redução esperada de 20% nas taxas de mortalidade, a mortalidade é menor no grupo tratado invasivamente, especialmente quando se analisa o subgrupo de pacientes com menos de 75 anos. Parece, então, que o benefício real da angioplastia primária no choque cardiogê-

nico é menor do que o esperado, talvez por haver vícios na seleção dos pacientes referidos ao laboratório de hemodinâmica nos estudos menores. Constitui-se, porém, ainda, na melhor alternativa de tratamento desse subgrupo de pacientes, principalmente, quando associado a outros métodos de suporte de vida.

Pacientes com história de revascularização miocárdica prévia e com infarto secundário à oclusão de um enxerto venoso aorto-coronariano, sabidamente, respondem mal à terapia trombolítica, com taxas de sucesso bastante inferiores aos com oclusão de vasos nativos, o que tornou a angioplastia primária a estratégia terapêutica de eleição para esses pacientes naqueles centros onde acha-se disponível.

Com relação aos idosos, ainda existem controvérsias. No seguimento de seis meses do PAMI⁷⁷, houve vantagem no grupo submetido a angioplastia coronariana transluminal percutânea. Em um subestudo do GUSTO IIb⁷⁸, entretanto, esse benefício não ficou demonstrado. Depreende-se desse último grande e representativo ensaio clínico que os idosos devem ser tratados de maneira similar aos mais jovens, isto é, optando-se pela terapêutica mais rapidamente disponível e melhor realizada.

O futuro da reperfusão por intermédio do cateter - O progresso da cardiologia geral e intervencionista é impressionante, tornando-se evidente que essa área será ainda palco de transformações e sujeita a novas descobertas. O melhor entendimento da fisiopatologia das síndromes isquêmicas agudas associa-se às novas perspectivas terapêuticas, que vão além da simples obstrução ao fluxo coronariano. O contínuo desenvolvimento e utilização dos inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa, o uso dos *stents* e o perfeito esclarecimento dos fenômenos dinâmicos, que incluem trombose, genética, inflamação e, possivelmente, agentes infecciosos e estabilizadores de placa serão o foco central dessa antiga, porém sempre renovada discussão. Vantagens e benefícios que só se consagrarão e firmar-se-ão no momento em que o tempo “porta-até-balão” for reduzido e que os centros de excelência abastecerem-se com material de primeira linha e mantiverem suas equipes treinadas e ágeis.

A possibilidade de se promover um menor tempo de hospitalização, com redução de custos, vem sendo considerada e é factível, indicando a possibilidade de mudanças radicais na abordagem contemporânea do infarto agudo do miocárdio.

Assim, outros alvos de tratamento estão por serem elucidados. Não há dúvida de que a ciência de alta tecnologia e a medicina baseada em evidências trar-nos-ão respostas as essas questões, novos conhecimentos e certamente outras indagações.

Referências

1. Brauwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet* 1998; 352: 1771-4.
2. Lown, B. *The Lost art of healing.*: Houghton Mifflin Company (1st ed), 1996: 332.
3. International Collaborative Group. Reduction of infarct size with early use of timolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310: 9.
4. The MIAMI trial research group. Metoprolol. In: *Acute Myocardial Infarction (MIAMI) - A randomized placebo-controlled international trial.* *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
5. ISIS-1 [First International Study of Infarct Survival] Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-65.
6. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
7. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, et al. Effect on intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
8. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
9. Woods KL, Fletcher S, Roffe CH, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: Results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
10. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
11. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
12. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk population. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
13. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients who have had acute myocardial infarction (DIGAMI Study): Effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
14. Díaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic Modulation of Acute Myocardial Infarction: The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998; 98: 2227-34.
15. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomized Trial of Cholesterol lowering in 4444 Patients with Coronary Heart Disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
16. Sacks FM, Pfeffer MA, Move LA, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. The Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE). *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
17. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
18. Chazov EI, Matveeva LS, Karsch KR, et al. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv* 1976; 48: 8-18.
19. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354-63.
20. De Wood MA, Spiers J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
21. Alderman EL, Jutzy KR, Berte LE, et al. Randomized comparison of intravenous versus intracoronary streptokinase for myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 14-9.
22. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
23. Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinase Nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 397-402.
24. Chesberio JH, Knaterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
25. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; II: 349-60.
26. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 525-30.
27. AIMS Trial Study Group. Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study. *Lancet* 1990; 335: 427-31.
28. Grupo Italiano per lo Studio Della Streptochinase Nell' Infarto Miocardico (GISSI-2): a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus on heparin among 12490 patients with myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
29. Anderson JL, Sorensen SG, Moreno FL, et al. Multicenter patency trial of intravenous anistreplase compared with streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 126-40.
30. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-phase 5 randomized trial. *Circulation* 1991; 83: 1543-56.
31. Wall TC, Califf RM, Georges BS, et al. Accelerated plasminogen activator dose regimens for coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 482-9.
32. Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-3: a randomized trial of streptokinase vs tissue plasminogen activators anistreplase and aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
33. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO trial. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-80.
34. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
35. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, et al. Comparison of front loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Results on the Thrombolysis in Myocardial (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10.
36. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomized, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; 346: 329-36.
37. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary Thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 2725-32.
38. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 891-8.
39. The continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1124-30.
40. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
41. Late Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
42. EMERAS Collaborative Group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 767-72.
43. Barbash GI, Ohman EM, White HD, et al and the GUSTO Investigators. Rescue thrombolysis for suspected reinfarction following thrombolytic therapy: experience infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
44. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-9.
45. Weaver DW, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs. hospital-initiated thrombolytic therapy. The myocardial infarction triage and intervention trial. *JAMA* 1993; 270: 1211-6.
46. Ohman EM, Callif RM, Topol EJ, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Circulation* 1990; 82: 781-91.
47. Topol EJ, Eha JE, Brin KP, et al. Applicability of percutaneous transluminal coro-

- nary angioplasty to patients with recombinant tissue plasminogen activator mediated thrombolysis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1985; 11: 337-48.
48. Topol EJ, Morris DC, Smalling RW, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
 49. The TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies following intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-28.
 50. Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER, et al. Coronary angioplasty as primary therapy for acute myocardial infarction 6 to 48 hours after symptom onset: Report of an initial experience. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1122-6.
 51. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 7-12.
 52. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction- The Primary Angioplasty in myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
 53. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoornetje JC, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-.
 54. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-91.
 55. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 376-80.
 56. The GUSTO II Investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
 57. O'Neill WW, Brodie BR, Ivanhoe R, et al. Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (The Primary Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 1994; 73: 627-34.
 58. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, et al, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. A Comparison of Thrombolytic Therapy with Primary Coronary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-60.
 59. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al for Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Collaboration Group. Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-8.
 60. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988; 318: 1714-9.
 61. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1214-20.
 62. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
 63. CAPRIE Investigators. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; : 1329-39.
 64. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-6.
 65. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1891-4.
 66. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskmann H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.
 67. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
 68. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, et al on behalf of the ReoPro and Primary PT-CA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
 69. The EPICLOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
 70. Lambert FM, Merkhof VD, Zijlstra F, et al. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results of the glycoprotein receptor antagonist patency evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1528-32.
 71. Mahaffey KW, Granger CB, Collins R, et al. Overview of randomized trials of intravenous heparin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 551-6.
 72. Antoniucci DA, Santoro GM, Bolognese L, et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-9.
 73. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, et al. In-hospital and late results of coronary stent versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol* 1998; 81: 1286-91.
 74. Suryapranata H, Van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, et al. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-5.
 75. Urban P, Stauffer JC, Bleed D. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss Multicenter Trial of Angioplasty for Shock) SMASH. *Eur Heart J* 1999; 20: 1030-8.
 76. Hochman JS, Sleeper LA, Weeb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
 77. Stone GW, Grines CL, Browne KE, et al. 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* 1995; 25: 370-7.
 78. Holmes DR, White HD, Pieper KS, et al. Effect of age on outcome with primary angioplasty vs. Thrombolysis: The GUSTO IIb randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 412-9.