

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina**

**CORONARIOGRAFIA APÓS FIBRINÓLISE EM ENFARTE DO MIOCÁRDIO COM  
ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST**

**João Carlos Barros Monsanto**

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante  
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar  
Universidade do Porto  
Morada: Rua de Fez nº 543 4150 – Porto, Portugal  
Correio electrónico: joaocbmonsanto@gmail.com

Orientador

Dr. João Brum da Silveira, Serviço de Cardiologia  
Licenciado em Medicina, Especialista em Cardiologia  
Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia

Porto 2012

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Doutor João Brum da Silveira, agradeço o incentivo, a disponibilidade, a ajuda e o conselho amigo.

Grato e obrigado.

## Índice

Resumo.....	4
Abstract.....	5
Abreviaturas e Acrónimos.....	6
Introdução .....	7
Doença cardíaca isquémica.....	7
Síndrome Coronário Agudo com Elevação ST - SCACEST .....	8
Fibrinólise .....	8
Intervenção coronária percutânea .....	9
Desenvolvimento .....	10
Estratégias de reperfusão.....	10
Intervenção Coronária Percutânea pós-fibrinólise.....	11
Discussão.....	17
Conclusões .....	21
Referências bibliográficas .....	22

## Resumo

---

O enfarte agudo do miocárdio com elevação ST (STEMI) traduz-se por uma oclusão trombótica aguda total de uma coronária epicárdica, com consequente interrupção do fluxo sanguíneo ao miocárdio e desenvolvimento de necrose. Está associado a uma elevada taxa de morbidade e mortalidade. Por essa razão, o restabelecimento do fluxo sanguíneo, reperfusão, deve ser iniciado o mais rapidamente possível, quer por terapêutica fibrinolítica, quer por intervenção coronária percutânea primária. Evidências científicas recentes demonstram que a ICP primária obtém melhores resultados que a fibrinólise na obtenção de reperfusão miocárdica. No entanto, o benefício deste procedimento invasivo é atenuado, quando não pode ser efectuado em tempo útil. Por esta razão, a fibrinólise mantém-se como a estratégia mais comum de reperfusão no tratamento de STEMI. Devido ao insucesso da terapêutica lítica em inúmeros doentes, as recomendações internacionais sugerem a realização de coronariografia por rotina, nas primeiras 24 horas pós fibrinólise. O propósito deste artigo de revisão é avaliar o papel da angiografia coronária após trombólise, discutir o porquê de a efectuar, assim como o “timing” da sua realização e o seu valor como fonte adicional de informação sobre a gravidade da doença coronária.

Conclusões: A realização de angiografia coronária electiva, e consequente ICP se considerada necessária, em doentes com STEMI submetidos a fibrinólise tem benefício e aumenta a sobrevida. O tempo ideal da sua realização é ainda controverso. A angiografia electiva pode ter um papel importante na avaliação prognóstica de doentes com doença multivaso que se apresentam com STEMI.

### Palavras-Chave

Angioplastia; Fibrinólise; Intervenção coronária percutânea; Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; Angioplastia de rotina; Angioplastia electiva.

## Abstract

---

Acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) usually occurs when coronary blood flow decreases abruptly after a thrombotic occlusion of a coronary artery and is associated to high mortality rate. Recent guidelines emphasize the importance of prompt reperfusion in the treatment of STEMI. Primary coronary percutaneous intervention (PCI) and fibrinolysis are two approved reperfusion therapies. Recent research shows that primary PCI provides better results than thrombolysis for myocardial reperfusion. However, the advantages of this invasive approach may be blunted by low availability of experienced hospitals offering 24h/7 days primary PCI service and by delays due to prolonged transport. For that reason fibrinolysis remains the most common reperfusion strategy worldwide. The efficacy of lytic therapy is related to many factors and there is still a relatively large number of patients in whom such therapy fails and need a rescue PCI. Because of that, current guidelines recommend that an elective angioplasty should be performed in patients who received fibrinolytic therapy. The present review try to answer whether all patients after lytic administration should be routinely transferred for invasive treatment and, if so, when is the optimal time for coronary PCI after fribinolysis and what information could that angiography bring.

Conclusions: Routine coronary angiography and following revascularization if considered appropriate, in patients with STEMI treated with fibrinolysis, improve in-hospital survival, one year survival and decrease the frequency of reinfarction and ischemia. The optimal time from thrombolysis to intervention is not clearly defined. Elective angiography may have an important role in prognostic evaluation of STEMI patients with multivessel disease.

### Keywords

Angioplasty, Fibrinolysis, Coronary Percutaneous Intervention, Acute myocardial Infarction with ST elevation, Routine Angioplasty, Elective Angioplasty

## **Abreviaturas e Acrónimos**

---

**AI** - Angina Instável

**AIT** - Acidente isquémico transitório

**AVC** - Acidente vascular cerebral

**ECG** - Electrocardiograma

**ESC** - Sociedade Europeia de Cardiologia

**HTA** - Hipertensão arterial

**IC** - Intervalo de confiança

**ICP** - Intervenção coronária percutânea

**NSTEMI** - Enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST

**PAD** - Pressão arterial diastólica

**PAS** - Pressão arterial sistólica

**r-PA** - Reteplase

**SCACEST** - Síndrome coronária aguda com elevação ST

**SK** - Estreptoquinase

**STEMI** - Enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

**t-PA** - Alteplase

**TIMI** - Thrombolysis in myocardial infarction

**TNK** - Tenecteplase

---

# Introdução

---

## Doença cardíaca isquémica

Na doença cardíaca isquémica existe um desequilíbrio entre as necessidades e o aporte de sangue e oxigénio ao miocárdio, cuja causa é o processo aterosclerótico que afecta o lúmen das artérias coronárias. Nos Estados Unidos, a cada vinte e cinco segundos, um americano tem um evento coronário agudo e, por cada minuto, uma pessoa morre (1).

A cardiopatia isquémica é classificada em dois grupos: doença coronária aterosclerótica crónica, que frequentemente se apresenta com angina estável, e síndromes coronárias agudas. Fazem parte destas síndromes a angina instável (AI), o enfarte de miocárdio sem elevação ST (NSTEMI) e o enfarte com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI). Neste último grupo incluem-se os doentes com bloqueio de ramo esquerdo “de novo”. Em relação aos enfartes, os NSTEMI representavam um terço do total e os STEMI dois terços. Nos últimos 10 a 20 anos, ocorreu uma mudança de panorama em que se assistiu a um predomínio de NSTEMI, que representam, actualmente, 70% do total(2). Apesar da razão principal desta mudança não estar esclarecida, presume-se que se deva a um melhor controlo dos factores de risco cardiovasculares e à utilização, em massa, do ácido acetilsalicílico como prevenção primária e secundária.

O enfarte de miocárdio com elevação ST ocorre quando o fluxo sanguíneo coronário é interrompido totalmente por um trombo rico em fibrina, que provoca lesão e necrose miocárdicas. Nos enfartes de miocárdio sem elevação ST (NSTEMI), geralmente está presente um trombo rico em plaquetas, não obstrutivo.

Apesar dos recentes avanços no diagnóstico e tratamento, incluindo a intervenção coronária percutânea (ICP), o enfarte do miocárdio provoca ainda elevada mortalidade e morbidade(3).

## Síndrome Coronária Aguda com Elevação ST - SCACEST

A forma de apresentação mais frequente do STEMI é a dor torácica. Esta, geralmente, surge em repouso e pode ser em aperto, constrictiva ou em queimor. Irradia, frequentemente, para o pescoço, mandíbula e membros superiores, tendo uma duração habitualmente prolongada (superior a 20 min). O electrocardiograma (ECG) desempenha um papel fundamental para orientação diagnóstica e terapêutica dos doentes com STEMI, em que a prioridade é a reperfusão miocárdica. Esta deve ser iniciada o mais rapidamente possível (“*tempo é músculo*”), deve ser completa, isto é, a artéria deve apresentar um fluxo TIMI 3, e deve ser sustentada, ou seja, a artéria deve ser mantida aberta após a reperfusão.

A reperfusão pode ser efectuada de forma farmacológica, por fibrinólise, ou mecânica, por intervenção coronária percutânea (ICP).

### Fibrinólise

A terapêutica fibrinolítica é de fácil administração, relativamente barata e amplamente disponível. As recomendações actuais estabelecem que se deve optar por esta estratégia de reperfusão quando a ICP primária, por condições logísticas, não puder ser efectuada dentro do prazo recomendado de 2 horas, a partir do primeiro contacto médico, e sempre que não existam contra-indicações (ver quadro I).

A terapêutica por fibrinólise é, geralmente, utilizada como estratégia de reperfusão farmacológica, em ambiente pré-hospitalar. O fibrinolítico de primeira escolha deve ser um agente fibrino-específico, em detrimento dos não fibrino-específicos como a estreptoquinase (SK). A SK é um activador do plasminogénio, uma proteína com potente actividade lítica e com uma ampla gama de substratos plasmáticos específicos, como a fibrina, presente nos trombos, factores de

Quadro I: Contra-indicações da fibrinólise

Contra-indicações absolutas	Contra-indicações relativas
AVC hemorrágico ou de causa desconhecida	AIT nos últimos 6 meses
AVC isquémico nos últimos 6 meses	Anticoagulação oral
Traumatismo ou neoplasia do SNC	Gravidez ou na primeira semana pós-parto
Trauma, cirurgia ou lesão cerebral recente (últimas 3 semanas)	HTA refractária (PAS>180mmHg e/ou PAD >110mmHg)
Hemorragia GI no último mês Doença da coagulação	Doença hepática avançada
Dissecção aórtica	Endocardite infecciosa
Punções não compressíveis (biópsia hepática, punção lombar)	Úlcera péptica activa Ressuscitação refractária

Adaptado de: Reperfusion Treatment of Acute Myocardial Infarct. Guidelines of European Cardiological Society

coagulação V, VIII e XII e o factor de von Willebrand. Por esta razão, os agentes não fibrino-específicos estão associados a maiores complicações hemorrágicas. Outros agentes fibrinolíticos, como a alteplase (t-PA) e as suas modificações moleculares, reteplase (r-PA) ou tenecteplase (TNK), possuem propriedades fibrino-específicas e assim sendo, activam apenas o plasminogénio na superfície da fibrina dos trombos. Estes fibrinolíticos de última geração possuem maior semi-vida plasmática, maior especificidade para a fibrina e permitem a administração em bólus. Estão, por isso, associados a maiores taxas de reperfusão completa, avaliada tradicionalmente em grau 3, pelo score TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*)(4-8). O agente mais usado, actualmente, é a TNK.

Para além disso, a fibrinólise deve ser acompanhada de terapêutica adjuvante, na qual são utilizados agentes anti-agregantes plaquetários, como ácido acetilsalicílico e clopidogrel, e agentes anticoagulantes, como a heparina não fraccionada ou as heparinas de baixo peso molecular.

Num estudo marcante, DeWood et al realizaram coronariografia em 322 doentes com enfarte agudo de miocárdio(9). Quatro horas após o aparecimento dos sintomas, 87% apresentava oclusão coronária aguda, enquanto que entre as 12 e as 24 horas a percentagem diminuía para 65%. Este estudo demonstrou que os STEMI são causados por uma oclusão trombótica aguda que pode ser tratada por trombólise, abrindo a porta à terapêutica de reperfusão.

## **Intervenção coronária percutânea**

A intervenção coronária percutânea (ICP) é utilizada como método de reperfusão mecânica do miocárdio. É um procedimento invasivo, introduzido em 1977 pelo médico alemão Andreas Grüntzig, que revolucionou a cardiologia de intervenção. Realiza-se num laboratório de hemodinâmica com equipamento especializado e profissionais experientes. Através de um acesso femoral ou radial, introduz-se um cateter balão, geralmente complementada com a implementação de stent que leva ao restabelecimento do fluxo coronário sanguíneo ao miocárdio. A intervenção coronária percutânea pode ser realizada em diferentes momentos: se for efectuada em doentes com STEMI, aos quais não foi administrado um agente fibrinolítico, é denominada ICP primária; se, pelo contrário, for efectuada após reperfusão por terapêutica farmacológica denomina-se ICP ou angioplastia pós-fibrinólise.

## Desenvolvimento

---

### Estratégias de reperfusão

Tanto a fibrinólise como a intervenção coronária percutânea primária são terapêuticas aprovadas no tratamento do STEMI(10-13).

Os resultados de vários ensaios clínicos demonstram que a ICP primária é mais eficaz que a fibrinólise na obtenção de reperfusão completa (12-17). Deve, para isso, ser realizada em tempo útil, até um máximo de 2 horas desde o primeiro contacto médico de um doente com sintomatologia (18, 19). Quando tal é possível, a ICP primária está associada, a longo prazo, a uma menor taxa de re-enfarte, reoclusão, hemorragia intracraniana e morte. Diminui também as complicações do STEMI, que resultam de um longo período isquémico, permitindo uma alta hospitalar e um regresso mais precoce às actividades quotidianas. O maior benefício é encontrado em pacientes de alto-risco. Contudo, a ICP primária perde benefício sobre a fibrinólise quando o tempo ultrapassa as 2 horas (20, 21). Existe uma relação definitiva entre o tempo de recorrência ao tratamento e a mortalidade (22-25). Por cada 30 minutos a mais, há um risco de morte acrescido de 7,5%, após um ano de “follow-up” (26, 27). O ensaio PACT verificou que, nos STEMI, a função ventricular esquerda era directamente influenciada pelo tempo passado até à reperfusão. Por cada 30 minutos de demora, aumenta o dano do miocárdio, e piora a função ventricular esquerda, o que agrava o prognóstico a longo prazo destes doentes(28). Por esse motivo, sempre que a ICP primária não possa ser realizada no tempo útil de 2 horas, a fibrinólise deve ser efectuada o mais rapidamente possível.

Uma ICP, realizada após as duas horas do primeiro contacto médico, está associada a uma mortalidade intra-hospitalar 3 vezes superior. Deste modo, esta estratégia é limitada por atrasos causados por razões logísticas e pela ausência de laboratórios de hemodinâmica em todos os hospitais do nosso país. Mesmo em países com sistemas de emergência otimizados, capazes de interligar hospitais comunitários a centros de nível tecnológico superior e que possuem uma rede eficiente de meios de transporte, não é possível oferecer o tratamento por ICP primária a doentes que vivem em zonas mais isoladas. Consequentemente, na prática, inúmeros doentes com STEMI não beneficiam da ICP primária. Nos Estados Unidos da América, entre 2005 e 2007, em 70% dos casos, houve atrasos de mais de 120 minutos, desde o primeiro contacto médico até à ICP primária (29). A terapêutica fibrinolítica surge, assim, como a modalidade de reperfusão mais comum.

É bem reconhecido que a fibrinólise apresenta uma eficácia relativa. Apenas 50% dos doentes submetidos a fibrinolítico atingem reperfusão miocárdica completa e sustentada (30, 31). Por essa razão, apresentam um risco aumentado de re-enfarte e morte. Pelo facto do insucesso da fibrinólise ser relativamente comum, esta deve ser reconhecida precocemente e os doentes devem ser encaminhados para angioplastia de recurso.

Deste modo, o desafio clínico mundial da ICP primária é alcançar o centro de hemodinâmica num período de tempo aceitável e aumentar o acesso dos doentes a esta forma preferencial de reperfusão. Por outro lado, o desafio clínico em doentes tratados com fibrinolítico é decidir a quem e quando realizar ICP.

### **Intervenção Coronária Percutânea pós-fibrinólise**

A ICP pós-fibrinólise pode ser realizada em vários cenários possíveis, que diferem no período de tempo após a administração de fibrinolítico e que apresentam designações particulares:

- 1) ICP de recurso ou resgate é realizada após uma fibrinólise sem sucesso. O doente mantém sintomas e/ou sinais de isquemia. É tipicamente iniciada 60 a 120 minutos depois da administração do fibrinolítico no paciente com má evolução clínica.
- 2) ICP facilitada, realizada imediatamente após uma estratégia fármaco-invasiva com fibrinólise/inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, independentemente da clínica do doente ou de alterações no ECG.
- 3) ICP electiva ou de rotina, aplicada a doentes em que a fibrinólise teve sucesso. Realizada de 3 até 24 horas após fibrinólise.
- 4) ICP tardia, realizada dias após a administração do fibrinolítico, em doentes estáveis sem sintomatologia.

Como foi mencionado, o número de doentes em que a fibrinólise não tem sucesso é relativamente grande e, por essa razão, acabam por ser encaminhados para um laboratório de hemodinâmica. A questão é saber se todos os doentes devem ser encaminhados, por rotina, para a realização de uma angioplastia invasiva e, se assim for, qual é o momento ideal do procedimento.

Antigos estudos, com mais de quinze anos, não demonstraram benefício da abordagem invasiva sistemática em doentes com STEMI e que foram submetidos a fibrinólise(32-34). Contudo, a evolução da tecnologia na área da cardiologia de intervenção, assim como a melhoria da terapêutica adjuvante e o treino e formação dos operadores, tornou esta técnica um procedimento altamente eficaz e seguro. Por essa razão, tais estudos tornaram-se obsoletos.

Nos últimos quinze anos, existem nove ensaios clínicos de moderado tamanho que comparam diferentes variáveis em doentes com STEMI submetidos a fibrinólise e que constituem a base científica em que se assentam as mais recentes recomendações.

### PRAGUE Study - 2000

Neste ensaio, em hospitais sem capacidade para realizar ICP, foram randomizados 99 doentes com STEMI, para tratamento fibrinolítico com estreptoquinase, e 100 doentes para tratamento fibrinolítico com estreptoquinase, seguido de transferência para centro de ICP, para realização de angiografia imediata, com tempo médio de 1,1 horas após fibrinólise. Em 30 dias, observou-se necessidade de revascularização em 14% do grupo de estreptoquinase (incluindo ICP de recurso em 7%). A incidência de morte, re-enfarte ou AVC no grupo da estreptoquinase sem transferência para ICP electiva foi, respectivamente, de 14%, 10% e 1%, versus 12%, 7% e 3% no grupo de estreptoquinase seguido de ICP electiva. Após 1 ano, os parâmetros morte e re-enfarte foram observados em 30% dos doentes no grupo de estreptoquinase e em 18% dos doentes no grupo fármaco invasivo (risco relativo 0.59; 95% IC: 0.36-0.99; p=0.04) (16).

<b>PRAGUE (2000)</b>	
Fibrinólise	ICP electiva vs. ICP "se isquemia"
Tempo médio F até ICP	1.1h
Agente fibrinolítico	SK
Follow-up	30 dias 1 ano
<b>Resultados electiva vs "se isquemia"</b>	
30 dias: <b>12%, 7%, 3% vs 14%, 10%, 1%</b> 1 ano: <b>18% vs 30%</b>	

**Tabela I** – PRAGUE Study

SK – estreptoquinase

**Adaptado de:** Widimsky, P., et al., *Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study.* Eur Heart J, 2000. **21**(10): p. 823-31.

### SIAM-3 – 2003

Neste ensaio, 197 doentes com STEMI foram tratados com reteplase (r-PA) e depois randomizados para 1 de 2 abordagens: ICP electiva (tempo médio de 3,5 horas) ou ICP tardia (após 2 semanas). A estratégia de realização de ICP electiva associou-se a uma significativa redução da frequência combinada de morte, reinfarte, revascularização e outros eventos isquémicos, tanto aos 30 dias (8,5% vs 30,9%  $P < 0.001$ ) como aos 6 meses (25,6% vs. 50,6%; Risco Relativo 0.51; 95% IC: 0.33-0.78;  $P < 0.001$ )(35).

<b>SIAM-3 (2003)</b>	
Fibrinólise	ICP electiva vs ICP tardia
Tempo médio F até ICP	3.5h vs 2 semanas
Agente fibrinolítico	r-PA
Follow-up	30dias vs 6 meses
<b>Resultados:</b> electiva vs tardia 30 dias: <b>8.5% vs 30.9%</b> 6 meses: <b>25.6% vs 50.6%</b>	

**Tabela II** – SIAM-3  
r-PA – reteplase  
**Adaptado de:** Scheller, B., et al., *Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 2003. 42(4): p. 634-41.

### GRACIA-1 - 2004

Neste estudo, foram acompanhados 500 doentes com STEMI que, após reperfusão farmacológica com alteplase (t-PA), foram separados em 2 grupos: 1 grupo realizou ICP electiva (média de 17 horas pós fibrinólise), o outro tinha uma abordagem mais conservadora, realizando ICP “orientada pela isquemia”, ou seja, apenas era realizada ICP quando o doente apresentasse sinais ou sintomas de isquemia. Os parâmetros avaliados de morte, reinfarte e necessidade de revascularização foram combinados e, aos 12 meses, obtiveram-se os seguintes resultados: 21% de ocorrência no grupo conservador vs. 9% no grupo com ICP electiva (Risco Relativo: 0.44, 95% IC: 0.28-0.70;  $p = 0.0008$ )(36).

<b>GRACIA-1 (2004)</b>	
Fibrinólise	ICP electiva vs ICP “se isquemia”
Tempo médio F até ICP	17h
Agente fibrinolítico	t-PA
Follow-up	12 meses
<b>Resultados</b> electiva vs “se isquemia” 12meses: <b>9% vs 21%</b>	

**Tabela III** – GRACIA-1  
t-PA – alteplase  
**Adaptado de:** Fernandez-Aviles, F., et al., *Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial.* Lancet, 2004. 364(9439): p. 1045-53.

### CAPITAL-AMI 2005

Este ensaio clínico estudou 170 doentes com supra desnivelamento do segmento ST que foram submetidos a fibrinólise por tenecteplase. Randomizou um grupo para ICP electiva e outro para monitorização pós fibrinólise, realizando ICP quando clinicamente indicado (se surgissem sinais de isquemia). A mediana de tempo da ICP electiva foi de 1,4 horas. A avaliação a 6 meses das taxas de morte, re-enfarte, isquemia e AVC, quando combinadas, foi de 24.4% e de 11.6%, respectivamente, no grupo de ICP orientada pela isquemia e no grupo de ICP electiva. (Risco Relativo: 0.48; IC 95%: 0.24-0.96; p=0.04)(37).

<b>CAPITAL-AMI (2005)</b>	
Fibrinólise ↔	ICP electiva vs ICP "se isquemia"
Tempo médio F até ICP	1.4h
Agente fibrinolítico	TNK
Follow-up	6 meses
<b>Resultados</b> electiva vs "se isquemia" 6 meses: <b>11.6% vs 24.4%</b>	

Tabela IV – CAPITAL-AMI

TNK – tenecteplase

**Adaptado de:** Le May, M.R., et al., Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study), J Am Coll Cardiol, 2005. 46(3): p. 417-24.

### LEIPZIG Study – 2005

Este ensaio comparou ICP electiva às 1,5 horas (média) versus ICP tardia (4 dias após reperfusão farmacológica) em 164 doentes com STEMI, tratados com fibrinólise (metade da dose de reteplase) mais abciximab. Os resultados para morte, re-enfarte, hemorragia e AVC, quando combinados em 6 meses, foram de 15% no grupo ICP electiva versus 25% na ICP tardia (Risco Relativo: 0.57; IC 95%: 0.28-1.13; p=0.1). Este estudo tem uma amostra relativamente pequena e usa uma combinação de metade da dose fibrinolítica associada a um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, o que pode aumentar a frequência de episódios hemorrágicos(38).

<b>LEIPZIG (2005)</b>	
Fibrinólise ↔	ICP electiva vs ICP tardia
Tempo médio F até ICP	1.5h vs 4 dias
Agente fibrinolítico	r-PA em meia dose + abciximab
Follow-up	6 meses
<b>Resultados</b> electiva vs tardia 6 meses: <b>15% vs 25%</b>	

Tabela V – LEIPZIG

r-PA – reteplase

**Adaptado de:** Thiele, H., et al., Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Eur Heart J, 2005. 26(19): p. 1956-63.

### WEST Study – 2006

No estudo WEST, foram randomizados 304 doentes com STEMI para 3 grupos: 100 para tratamento por fibrinólise e ICP se surgirem sinais de isquemia, 104 para fibrinólise mais ICP electiva com tempo médio entre procedimentos de 13,2 horas e outros 100 para ICP primária. Em 30 dias, a percentagem dos critérios reunidos de morte, re-enfarte, insuficiência cardíaca, choque cardiogénico, isquemia refractária e arritmias ventriculares foi 23% para o grupo submetido a ICP primária, 24% para o grupo fármaco-invasivo e 25% para o grupo que foi apenas fibrinolizado(14).

<b>WEST (2006)</b>	
Fibrinólise	ICP “se isquemia” vs ICP electiva vs ICP primária
Tempo médio F até ICP	13.2h
Agente fibrinolítico	TNK
Follow-up	30 dias
<b>Resultados</b> primária vs electiva vs “se isquemia” 30 dias: <b>23% vs 24% vs 25%</b>	

Tabela VI – WEST  
TNK – tenecteplase

**Adaptado de:** Armstrong, P.W. and W.S. Committee, *A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study.* Eur Heart J, 2006. 27(13): p. 1530-8.

### CARESS-AMI – 2008

Este estudo randomizou 600 doentes com menos de 75 anos. Todos foram submetidos a reperfusão fibrinolítica com metade da dose de reteplase mais abciximab. De seguida, adoptaram-se duas estratégias diferentes: uma estratégia fármaco-invasiva, com a realização de ICP electiva (tempo médio: 2,1 horas) e outra conservadora, guiada pela isquemia. No grupo conservador, realizou-se angiografia em 36% das vezes. Aos 30 dias, foram estudados os parâmetros de morte, re-enfarte e isquemia refractária e, no seu conjunto ocorreram em 4.4% dos doentes submetidos a ICP electiva e em 10.7% dos doentes com estratégia conservadora (Risco Relativo: 0.41; IC 95%: 0.22-0.77; p=0.005) (39, 40).

<b>CARESS-AMI (2008)</b>	
Fibrinólise	ICP electiva vs. ICP “se isquemia”
Tempo médio F até ICP	2.1h
Agente fibrinolítico	r-PA(meia dose) + abciximab adjuvante
Follow-up	30 dias
<b>Resultados</b> electiva vs “se isquemia” 30 dias: <b>4.4% vs 10.7%</b>	

Tabela VII – CARESS-AMI  
r-PA – reteplase

**Adaptado de:** Di Mario, C., et al., *Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial.* Lancet, 2008. 371(9612): p. 559-68.

## TRANSFER-AMI – 2009

No ensaio clínico TRANSFER-AMI, 528 doentes com supradesnivelamento do segmento ST no electrocardiograma foram fibrinolisados com TNK e submetidos a ICP electiva, 4 horas após fibrinólise. Outros 511 doentes com STEMI realizaram tratamento com TNK e, de seguida, foram monitorizados para o eventual aparecimento de sinais de isquemia “de novo”. Foi realizado cateterismo a todos os doentes deste grupo, 2 semanas após o evento agudo. Aos 30 dias, os parâmetros morte, re-enfarte, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia recorrente e choque foram combinados e obtiveram-se percentagens de 11% e 17.2%, respectivamente, no grupo de ICP electiva e no grupo conservador (Risco Relativo: 0.64; IC 95%: 0.47-0.87; p=0.004). Aos 6 meses, as diferenças eram menos significativas entre os 2 grupos, em termos de incidência de morte e re-enfarte: 8.9% vs. 10.6% (Risco Relativo: 0.83; IC 95%: 0.55-1.25; p=0.36)(41).

<b>TRANSFER-AMI (2009)</b>	
Fibrinólise	ICP electiva vs ICP “se isquemia”
Tempo médio F até ICP	4h
Agente fibrinolítico	TNK
Follow-up	6 meses
<b>Resultados</b> electiva vs “se isquemia” 30 dias: <b>11% vs 17.2%</b> 6 meses: <b>8.9% vs 10.6%</b>	

Tabela VIII – TRANSFER-AMI  
TNK – tenecteplase

Adaptado de: Cantor, W.J., et al., *Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2009. 360(26): p. 2705-18

## NORDISTEMI – 2009

Este ensaio clínico randomizou 266 doentes para ICP electiva, com tempo médio de 130 minutos após a administração de TNK, ou para tratamento conservador, guiado pela isquemia, após fibrinólise. Os parâmetros avaliados foram morte, re-enfarte, AVC e isquemia recorrente. Quando associados, aos 12 meses, estes critérios observaram-se em 21% dos doentes que realizaram ICP rotina e em 27% dos que seguiram uma estratégia guiada pela isquemia. (Risco Relativo: 0.77; IC 95%: 0.50-1.18; p=0.22)(42).

<b>NORDISTEMI (2009)</b>	
Fibrinólise	ICP electiva vs ICP “se isquemia”
Tempo médio F até ICP	130min
Agente fibrinolítico	TNK
Follow-up	12 meses
<b>Resultados</b> electiva vs “se isquemia” 12 meses: <b>21% vs 27%</b>	

Tabela IX – NORDISTEMI  
TNK – tenecteplase

Adaptado de: Bohmer, E., et al., *Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI*, J Am Coll Cardiol, 2010. 55(2): p. 102-10.

## Discussão

---

Apenas metade dos doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST são elegíveis para fibrinólise. Nestes, esta terapêutica demonstra um sucesso limitado: apenas 50% dos doentes atinge reperfusão completa (TIMI 3), mantendo os restantes uma reperfusão incompleta(30, 43).

A eficácia do tratamento fibrinolítico é avaliada por critérios clínicos e exames complementares: alívio da dor torácica, redução maior ou igual a 70% da elevação do segmento ST no electrocardiograma e obtenção precoce do pico dos marcadores de necrose miocárdica. O insucesso da fibrinólise só é identificável 45 a 60 minutos após a administração do agente fibrinolítico. Este período de tempo está associado a uma maior taxa de complicações(31).

Nos 50% de doentes em que a fibrinólise tem sucesso, 20% sofre um novo episódio de oclusão coronária(43). Assim sendo, infere-se que a terapêutica fibrinolítica não é completamente fiável. Ao analisar os ensaios clínicos apresentados, verifica-se que a ineficácia da fibrinólise é frequente, e que os sintomas e complicações da reperfusão incompleta da artéria coronária ocorrem, mais frequentemente, nos grupos de doentes que não foram sujeitos a ICP. Deste modo, surge a dúvida de realizar, ou não, ICP a todos os doentes com STEMI.

Nos primórdios da sua utilização, a ICP era um método associado a complicações, como trombose do stent e re-enfarte. Actualmente, a utilização de stents com fármacos e terapêutica adjuvante otimizada, reduz significativamente o risco de complicações associadas a este procedimento. Assim, o benefício da realização, por rotina, de uma angiografia coronária a todos os doentes submetidos a fibrinólise supera os riscos associados a este procedimento.

De facto, como se pode observar pelos ensaios clínicos apresentados, a ICP electiva, traduz-se num aumento da sobrevida após o primeiro ano de “follow-up” e diminui a frequência de re-enfarte e isquemia recorrente, quando comparada com a ICP tardia, ou com a ICP guiada por sinais de isquemia. A evidência científica actual recomenda, por isso, a execução de uma angioplastia após a fibrinólise a todos os doentes com STEMI, independentemente da sintomatologia.

O problema subsequente é determinar o momento ideal para a realizar.

Nas referências científicas, encontramos estudos que analisam o “follow-up” de doentes submetidos a angioplastias realizadas num período de tempo distinto após a fibrinólise. As angioplastias comparadas são: a ICP realizada imediatamente após a administração de terapêutica fibrinolítica (ICP facilitada), a ICP realizada num período de tempo entre a primeira e as vinte e quatro horas após a fibrinólise (ICP electiva), e ainda, a ICP realizada tardiamente, após as 24 horas de administração fibrinolítica (ICP tardia). Outra estratégia estudada, e presente nos artigos apresentados, é a conduta expectante após a fibrinólise, na qual se avalia a evolução dos doentes e apenas se realiza ICP na presença de sinais ou sintomas de isquemia. Esta estratégia é denominada ICP guiada pela isquemia.

Ao comparar os resultados de todos estes ensaios, podemos concluir que: as principais complicações que advêm de uma angioplastia realizada pouco tempo após a administração de fármacos fibrinolíticos são as hemorrágicas. Esta informação é comprovada em diversos ensaios em que doentes com STEMI foram randomizados para a realização de ICP facilitada(15, 44-49). Estes estudos, com um tempo médio entre fibrinólise e ICP inferior a 1 hora, não demonstram benefício quando comparados à ICP primária ou ICP electiva e associam-se a uma maior taxa de complicações cardíacas “major”. Assim, não é aconselhável a realização de angioplastia no período imediatamente após a terapêutica trombolítica, por elevado risco de complicações hemorrágicas.

Nos nove estudos citados, o tempo entre fibrinólise e angiografia variou de 1,1 a 16,7 horas, e mais de 70% dos pacientes estudados realizaram cateterismo num período entre 1 e 3 horas. Em comparação com a ICP facilitada, o período de tempo decorrido desde a fibrinólise até ao procedimento é um pouco maior. Nesta situação, não houve diferenças significativas em termos de complicações hemorrágicas. Deste modo, ao ampliarmos o período de tempo entre a fibrinólise e a ICP electiva podemos reduzir o risco de complicações hemorrágicas.

Sobre a ICP realizada tardiamente, a análise dos estudos apresentados LEIPZIG(38) e SIAM-3(35) permite inferir que a ICP electiva, quando possível de realizar, obtém melhores resultados a curto e médio prazos. Aos 30 dias e aos 6 meses de “follow-up”, a taxa de morte, re-enfarte, ou isquemia recorrente foi maior nos grupos que realizaram ICP tardia. No entanto, no ensaio TRANSFER-AMI(41), a angioplastia realizada às 2 semanas resultou numa diferença pouco significativa aos seis meses, na incidência de morte e re-enfarte, quando comparada com a ICP electiva.

O tempo ideal de ICP após fibrinólise continua a ser tema de debate. A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomenda a realização de angioplastia após fibrinólise por rotina, entre 3 e 24 horas, exceptuando-se os casos de angioplastia de recurso, por insucesso da trombólise(50). Analisando os resultados das angioplastias realizadas nos diferentes períodos de tempo, a ICP electiva foi, de facto, a que obteve melhores resultados. Este intervalo de 3 horas, no mínimo, corresponde ao tempo de semi-vida do fibrinolítico e justifica-se para tentar diminuir o risco de hemorragia.

Como se pode verificar, a trombólise não é o último passo do tratamento dos doentes com STEMI. Quando a fibrinólise não é seguida de ICP, o miocárdio sofre um processo de *remodeling* que leva à deterioração, a longo prazo, da função ventricular esquerda. Este processo, que inclui a morte de cardiomiócitos e regeneração tecidual, pode manter-se durante um ano (51).

O *remodeling* do miocárdio, após STEMI, está intimamente associado ao prognóstico, a longo prazo, dos doentes e é influenciado pelo tempo de isquemia até à revascularização completa (“tempo é músculo”) (52).

Apesar da altura ideal de ICP electiva ser um tema controverso, os ensaios clínicos demonstram que a revascularização mecânica, efectuada em algum momento após a fibrinólise, preserva e melhora a função ventricular esquerda(28, 53). A ICP pós-fibrinólise é mais eficiente a “salvar” miocárdio, e conseqüente função ventricular esquerda, que a trombólise isolada. Diversos estudos demonstram que a angioplastia electiva, realizada em média 20 horas após a fibrinólise, tem resultados similares à ICP primária, em termos de função e perfusão miocárdicas, avaliadas por ecocardiografia com contraste, 3 meses após STEMI. Durante o “follow-up” destes ensaios clínicos, verificou-se uma melhoria da função ventricular esquerda nos dois grupos, quando comparados com os doentes submetidos somente a fibrinólise(53).

A ICP, mesmo que realizada após as 24 horas da terapêutica fibrinolítica, pode limitar o processo de *remodeling* miocárdico, promovendo um melhor prognóstico a longo-prazo(52, 54, 55).

Por outro lado, a implantação de stents num ambiente pró-trombótico, no período após fibrinólise, pode aumentar o risco de re-enfarte, e trombose do stent, se não for administrada terapia anti-agregante plaquetária e anti-trombótica adjuvante(46, 56-59). A dupla anti-agregação plaquetária, com aspirina e clopidogrel a doentes com STEMI submetidos a fibrinólise é benéfica e acrescenta segurança ao procedimento (60-62).

Nestas circunstâncias, compreende-se o importante papel da angioplastia realizada após a fibrinólise ao permitir avaliar a eficácia da fibrinólise, verificar a permeabilidade da artéria afectada e, se necessário, a realização de ICP da artéria responsável pelo enfarte.

Outro ponto interessante prende-se com o facto dos doentes com STEMI apresentarem patologia aterosclerótica em artérias não responsáveis pelo enfarte. Estima-se que 40 a 65% dos doentes com STEMI apresentem doença multivaso, a qual está associada a um prognóstico mais sombrio e que só é possível comprovar pela angiografia de rotina pós-fibrinólise (63). A estratégia ideal que se deve seguir nesta situação ainda não está bem estabelecida. As guidelines internacionais não recomendam a realização de ICP multivaso no contexto de STEMI, excepção feita aos doentes em choque cardiogénico, aos quais é recomendada revascularização completa, sempre que tecnicamente possível (13, 64). Ainda assim, na realização de uma angioplastia electiva, pode ser avaliado o tratamento das artérias que apresentem lesão significativa e que provoquem isquemia (12, 13). O benefício de revascularização é menos claro quando a lesão não provoca isquemia. Deve, por isso, ser ponderado o risco/benefício do procedimento e os doentes escolhidos selectivamente.

## Conclusões

---

A realização de angiografia coronária electiva e consequente ICP, se considerada necessária, em doentes com STEMI submetidos a fibrinólise, melhora a função ventricular esquerda e a sobrevida após um ano e diminui a frequência de re-enfarte e isquemia.

A angioplastia coronária realizada após as 24 horas recomendadas pela ESC também pode ter um papel decisivo no prognóstico a longo prazo destes doentes.

O tempo ideal da sua realização ainda é controverso.

A angiografia electiva pode ter um papel importante na avaliação prognóstica de doentes com doença multivaso que se apresentam com STEMI.

Obs.: Este trabalho não segue as normas do Novo Acordo Ortográfico.

## Referências bibliográficas

---

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209. Epub 2010/12/17.
2. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 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: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):296-329. Epub 2007/12/12.
3. Karunakaran A, Sumaya W, Gunn JP, Morton AC, Storey RF. Contemporary management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Hospital practice*. 2012;40(1):224-31. Epub 2012/03/13.
4. Assessment of the S, Efficacy of a New Thrombolytic I, Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9180):716-22. Epub 1999/09/04.
5. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, Binbrek A, Van De Werf F, Alexander JH, et al. Effect of tenecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent (ASSENT-2) platelet substudy. *American heart journal*. 2003;145(4):636-42. Epub 2003/04/08.
6. Sinnaeve P, Alexander J, Belmans A, Bogaerts K, Langer A, Diaz R, et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2003;146(1):27-32. Epub 2003/07/10.
7. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, 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. The RAPID II Investigators. *Circulation*. 1996;94(5):891-8. Epub 1996/09/01.
8. Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comprehensive review of contemporary management options. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(10):917-29. Epub 2007/09/04.
9. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1980;303(16):897-902. Epub 1980/10/16.
10. Evora PR, Bassetto S, Celotto AC, Capellini VK. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization does not present suggestions about disease-free saphenous vein grafts at the time of redo coronary artery bypass grafting. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(2):465. Epub 2011/07/29.
11. Kolh P, Wijns W. Essential messages from the ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012. Epub 2012/03/01.
12. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the

American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2011. Epub 2011/11/09.

13. Perings SM, Bosch R, Eggeling T, Hennersdorf M, Graf La Rosee K, Korte T, et al. [European guidelines on myocardial revascularization]. *Herz*. 2011;36(3):265-6. Epub 2011/05/14. Europäische Leitlinien zur Myokard-Revaskularisation.

14. Armstrong PW, Committee WS. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *European heart journal*. 2006;27(13):1530-8. Epub 2006/06/08.

15. Thiele H, Eitel I, Meinberg C, Desch S, Leuschner A, Pfeiffer D, et al. Randomized comparison of pre-hospital-initiated facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction very early after symptom onset: the LIPSIA-STEMI trial (Leipzig immediate prehospital facilitated angioplasty in ST-segment myocardial infarction). *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(6):605-14. Epub 2011/06/28.

16. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *European heart journal*. 2000;21(10):823-31. Epub 2000/04/27.

17. Lima Rde C, Kubrusly LF, Nery AC, Pinheiro BB, Brick AV, de Souza DS, et al. [Guidelines for myocardial revascularization surgery]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2004;82 Suppl 5:1-20. Epub 2004/05/04. Diretrizes da cirurgia de revascularizacao miocardica.

18. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651. Epub 2011/11/09.

19. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of C, the European Association for Cardio-Thoracic S, European Association for Percutaneous Cardiovascular I, Kolh P, Wijns W, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;38 Suppl:S1-S52. Epub 2010/09/28.

20. Gibson CM, de Lemos JA, Antman EM, Group TS. Time is muscle in primary PCI: the strength of the evidence grows. *European heart journal*. 2004;25(12):1001-2. Epub 2004/06/12.

21. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *The American journal of cardiology*. 2004;94(6):772-4. Epub 2004/09/18.

22. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348(9030):771-5. Epub 1996/09/21.

23. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(11):2180-6. Epub 2006/06/06.

24. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and

primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2007;93(12):1552-5. Epub 2007/06/27.

25. Pinto DS, Southard M, Ciaglio L, Gibson CM. Door-to-balloon delays with percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *American heart journal*. 2006;151(6 Suppl):S24-9. Epub 2006/06/17.

26. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109(10):1223-5. Epub 2004/03/10.

27. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation*. 2007;116(7):729-36. Epub 2007/08/04.

28. Lundergan CF, Reiner JS, Ross AM. How long is too long? Association of time delay to successful reperfusion and ventricular function outcome in acute myocardial infarction: the case for thrombolytic therapy before planned angioplasty for acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2002;144(3):456-62. Epub 2002/09/14.

29. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM)-3/4 analysis. *Circulation*. 2005;111(6):761-7. Epub 2005/02/09.

30. Ribichini F, Wijns W. Acute myocardial infarction: reperfusion treatment. *Heart*. 2002;88(3):298-305. Epub 2002/08/16.

31. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):287-96. Epub 2004/07/21.

32. Topol EJ, O'Neill WW, Langburd AB, Walton JA, Jr., Bourdillon PD, Bates ER, et al. A randomized, placebo-controlled trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator and emergency coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1987;75(2):420-8. Epub 1987/02/01.

33. Belenkie I, Knudtson ML, Roth DL, Hansen JL, Traboulsi M, Hall CA, et al. Relation between flow grade after thrombolytic therapy and the effect of angioplasty on left ventricular function: a prospective randomized trial. *American heart journal*. 1991;121(2 Pt 1):407-16. Epub 1991/02/01.

34. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. The TIMI Research Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1988;260(19):2849-58. Epub 1988/11/18.

35. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):634-41. Epub 2003/08/23.

36. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1045-53. Epub 2004/09/24.

37. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):417-24. Epub 2005/08/02.

38. Thiele H, Engelmann L, Elsner K, Kappl MJ, Storch WH, Rahimi K, et al. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital

- combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2005;26(19):1956-63. Epub 2005/08/03.
39. Sosnowski C. [Commentary to the article: Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al.; CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68]. *Kardiologia polska*. 2008;66(4):461-4; discussion 5-6. Epub 2008/07/19. Porównanie pilnej angioplastyki i postępowania standardowego u chorych z zawalem miesnia serca z przetrwalym uniesieniem odcinka ST leczonym fibrynolitycznie. Badanie Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI).
40. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371(9612):559-68. Epub 2008/02/19.
41. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2009;360(26):2705-18. Epub 2009/06/26.
42. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(2):102-10. Epub 2009/09/15.
43. Ribichini F, Ferrero V, Wijns W. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction. *Progress in cardiovascular diseases*. 2004;47(2):131-57. Epub 2004/12/09.
44. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2008;358(21):2205-17. Epub 2008/05/24.
45. Iavelov IS. [Facilitated PCI for ST-elevation myocardial infarction: another disappointment. Results of FINESSE trial]. *Kardiologia*. 2008;48(8):70-2. Epub 2008/09/16.
46. McDonald MA, Fu Y, Zeymer U, Wagner G, Goodman SG, Ross A, et al. Adverse outcomes in fibrinolytic-based facilitated percutaneous coronary intervention: insights from the ASSENT-4 PCI electrocardiographic substudy. *European heart journal*. 2008;29(7):871-9. Epub 2008/03/06.
47. Peters S, Truemmel M, Koehler B. Facilitated PCI by combination fibrinolysis or upstream tirofiban in acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Alteplase and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction (ATAMI) trial. *International journal of cardiology*. 2008;130(2):235-40. Epub 2007/12/07.
48. Rupperecht HJ. [Facilitated PCI: did the concept fail?]. *Herz*. 2008;33(2):143-7. Epub 2008/03/18. Facilitated PCI: Ist das Konzept gescheitert?
49. Zimarino M, Sacchetta D, Renda G, De Caterina R. Facilitated PCI: rationale, current evidence, open questions, and future directions. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2008;51(1):3-10. Epub 2008/01/23.
50. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, et al. [Reperfusion treatment of acute myocardial infarct. Guidelines of European Cardiological Society]. *Kardiologia polska*. 2006;64(2):161-72; discussion 73-6. Epub 2006/02/28. Leczenie reperfuzyjne w ostrym zawale miesnia sercowego. Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

52. Bellenger NG, Yousef Z, Rajappan K, Marber MS, Pennell DJ. Infarct zone viability influences ventricular remodelling after late recanalisation of an occluded infarct related artery. *Heart*. 2005;91(4):478-83. Epub 2005/03/18.
53. Agati L, Funaro S, Madonna M, Sardella G, Garramone B, Galiuto L. Does coronary angioplasty after timely thrombolysis improve microvascular perfusion and left ventricular function after acute myocardial infarction? *American heart journal*. 2007;154(1):151-7. Epub 2007/06/23.
54. Abbate A, Agostoni P, Biondi-Zoccai GG. ST-segment elevation acute myocardial infarction: reperfusion at any cost? *European heart journal*. 2005;26(18):1813-5. Epub 2005/06/17.
55. Yousef ZR, Marber MS, Redwood SR. Late opening of the infarct related artery: an open or shut case? *Heart*. 2005;91(5):561-2. Epub 2005/04/16.
56. Assessment of the S, Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention i. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9510):569-78. Epub 2006/02/21.
57. Ross AM, Huber K, Zeymer U, Armstrong PW, Granger CB, Goldstein P, et al. The impact of place of enrollment and delay to reperfusion on 90-day post-infarction mortality in the ASSENT-4 PCI trial: assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009;2(10):925-30. Epub 2009/10/24.
58. Singh KP, Roe MT. ASSENT-4 PCI: should facilitated percutaneous coronary intervention be used in clinical practice? *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2006;3(8):420-1. Epub 2006/07/29.
59. Zalewski J, Bogaerts K, Desmet W, Sinnaeve P, Berger P, Grines C, et al. Intraluminal thrombus in facilitated versus primary percutaneous coronary intervention: an angiographic substudy of the ASSENT-4 PCI (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(19):1867-73. Epub 2011/05/07.
60. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21. Epub 2005/11/08.
61. Chua D, Lo C, Babor EM. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2005;352(25):2647-8; author reply -8. Epub 2005/06/24.
62. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2005;352(12):1179-89. Epub 2005/03/11.
63. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2000;343(13):915-22. Epub 2000/09/28.
64. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(24):e44-122. Epub 2011/11/11.