

MANUEL LISANDRO HERNÁNDEZ BRITO

**UTILIZAÇÃO DO ABCIXIMAB ASSOCIADO À ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA NO
TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre.

Curso de Pós-Graduação em Cardiologia,
Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vieira Moura

CURITIBA
2000

MANUEL LISANDRO HERNÁNDEZ BRITO

UTILIZAÇÃO DO ABCIXIMAB ASSOCIADO À ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA NO
TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no curso de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná, pela comissão formada pelos professores:

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vieira Moura, UFPR

Prof. Dr. Expedito E. Ribeira da Silva, USP

Prof. Dr. Hélio Germiniani, UFPR

Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha, UFPR

Curitiba, 12 de agosto de 2000



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA-MESTRADO

PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores **Dr. Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva**, **Dr. Hélio Germiniani**, **Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha** e **Dr. Álvaro Vieira Moura**, sobre a Dissertação de Mestrado em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná, elaborada pelo aluno concluinte **Manuel Lisandro Hernández Brito** intitulada: **“Utilização do Abciximab Associado à Angioplastia Primária no Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio”**.

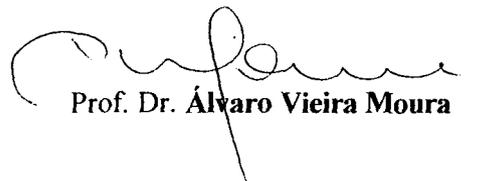
A Banca Examinadora considerou que o aluno **Manuel Lisandro Hernández Brito** apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas argüições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe **CONCEITO “A”**, nota **“10”** sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **MESTRE EM MEDICINA** - área de concentração **CARDIOLOGIA** e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das argüições.

Curitiba, 12 de agosto de 2.000.


Prof. Dr. **Expedito E. Ribeiro da Silva**


Prof. Dr. **Cláudio L. Pereira da Cunha**


Prof. Dr. **Hélio Germiniani**


Prof. Dr. **Álvaro Vieira Moura**

A meu pai, exemplo na minha vida pessoal e profissional
A minha mãe e irmãos, por tudo o que eles significam na minha vida
A Maria Angélica ,minha esposa e eterna companheira

AGRADECIMENTOS

Ao meu professor orientador, Dr. Álvaro Vieira Moura, que acompanhou o desenvolvimento deste trabalho, orientando-me na correta aplicação da metodologia científica.

Ao Dr. Costantino Costantini, que me abriu as portas do serviço de hemodinâmica da Irmandade da Santa Casa de Curitiba, além de me permitir, para a realização deste estudo, valer-me de sua pioneira e vasta experiência na cardiologia intervencionista.

Ao Dr. Newton Stadler de Souza, por sua participação direta e constante no desenvolvimento deste estudo, além de me permitir o acesso a todos os equipamentos e infraestrutura do serviço de hemodinâmica do Centro de Diagnose Cardiovascular.

À Dra. Eva C. Munhoz, pela ajuda e pela paciência no processo de revisão de todo o estudo.

Ao Prof. Dr. Helio Germiniani, pelo constante incentivo para a realização desta dissertação.

Ao Dr. Cláudio Pereira da Cunha, pelo apoio e incentivo demonstrado durante os cursos de especialização e de mestrado.

Aos meus colegas e amigos, Dr. Luiz A. Lavalle, Dr. Rubens Darwich, Dr. Marcelo Freitas Santos, Dr. Sergio Tarbine, Dr. Daniel Zanuttini, Dr. Hermínio Haggi, e Dra. Marisa Leal, que muito contribuíram para minha formação, tanto na cardiologia clínica como na intervencionista.

Aos meus amigos, Dr. Marcos Franchetti e Estela Klosoviski, pela ajuda prestada no acompanhamento clínico dos pacientes.

Às secretarias do Centro de Diagnose Cardiovascular, minhas amigas Claudia Figueira e Claudia Vicentin, por toda a ajuda prestada na localização dos prontuários e das angiografias dos pacientes.

A Sra. Ângela da Matta Silveira Martins, que me ajudou e orientou na análise estatística.

Aos meus primos Maria Inês e Djalma, e minha tia Nira, por todas as atenções que me deram, sendo uma família pequena em número, mas muito grande no carinho.

A todo o pessoal da sala de hemodinâmica e da unidade intermediária.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE GRÁFICOS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 FISIOPATOLOGIA DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	4
2.1.1 PLACA ATEROESCLERÓTICA.....	4
2.1.2 TROMBOSE CORONÁRIA. PAPEL DAS PLAQUETAS.....	6
2.1.3 FISILOGIA DAS PLAQUETAS.....	9
2.1.4 RECEPTORES GP IIb/IIIa. ESTRUTURA E FISILOGIA.....	12
2.2 TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA	14
2.2.1 TROMBO VERMELHO OU TROMBO BRANCO?.....	14
2.2.2 INIBIDORES DO RECEPTOR GP IIb/IIIa	18
2.2.3 DESENVOLVIMENTO DO ABCIXIMAB.....	18
2.2.3.1 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	21
2.3 TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	22
2.3.1 TERAPIA TROMBOLÍTICA.....	22
2.3.2 ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA	24
2.3.3 USO DO ABCIXIMAB	27

3 MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1 CASUÍSTICA	33
3.2 ABORDAGEM NA SALA DE HEMODINÂMICA.....	34
3.3 COLETA DE DADOS.....	36
3.4 ANÁLISE ANGIOGRÁFICA	37
3.4.1 ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA.....	37
3.4.2 ANÁLISE DA FUNÇÃO VENTRICULAR	39
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4 RESULTADOS	41
5 DISCUSSÃO	58
6 CONCLUSÕES	65
ANEXOS	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

LISTA DE TABELAS

1 CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE FLUXO TIMI	38
2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS	42
3 CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS.....	44
4 COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS MENORES	45
5 ANÁLISE DO FLUXO CORONÁRIO	47
6 MELHORA DO FLUXO CORONÁRIO NO REESTUDO NOS PACIENTES COM FLUXO TIMI FINAL < 3.....	48
7 ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA	49
8 ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA E PRESSÃO DE INSUFLAÇÃO. COMPARAÇÃO STENT VS. BALÃO	50
9 ANÁLISE PAREADA DA FUNÇÃO VENTRICULAR GLOBAL E REGIONAL. VARIAÇÃO PERCENTUAL (MELHORA).....	51
10 COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR GLOBAL E REGIONAL ENTRE O GRUPO ABCIXIMAB E CONTROLE.....	54
11 EVENTOS CARDÍACOS MAIORES NA FASE HOSPITALAR	55
12 EVENTOS CARDÍACOS MAIORES EM 30 DIAS	56
13 EVENTOS CARDÍACOS MAIORES EM 6 MESES	56

LISTA DE FIGURAS

1 CASCATA DA COAGULAÇÃO.....	7
2 ESQUEMA RECENTE DA CASCATA DA COAGULAÇÃO	8
3 ADESÃO E AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA.....	11
4 RECEPTOR GP IIb/IIIa.....	13
5 TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA VS. ANTICOAGULANTE.....	16
6 MÚLTIPLAS VIAS DE ATIVAÇÃO DAS PLAQUETAS.....	17
7 ANTICORPO MONOCLONAL 7E3.....	20

LISTA DE GRÁFICOS

1 MELHORA DO FLUXO CORONÁRIO NO REESTUDO ANGIOGRÁFICO NOS PACIENTES COM TIMI FINAL < 3	48
2 ANÁLISE PAREADA DA FUNÇÃO VENTRICULAR GLOBAL	52
3 ANÁLISE PAREADA DA FUNÇÃO VENTRICULAR REGIONAL. ÍNDICE DE MOBILIDADE	52
4 ANÁLISE PAREADA DA FUNÇÃO VENTRICULAR REGIONAL. NÚMERO DE CORDAS HIPOCINÉTICAS	53
5 VARIAÇÃO PERCENTUAL (MELHORA) DA FUNÇÃO VENTRICULAR GLOBAL E REGIONAL.....	53
6 EVENTOS CORONÁRIOS MAIORES NA FASE HOSPITALAR, EM 30 DIAS E 6 MESES.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	- Ácido acetilsalicílico
ACQ	- Angiografia Coronária Quantitativa
ADMIRAL	- <i>Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up</i>
ADP	- <i>Adenosin diphosphate</i> (Difosfato de adenosina)
ATC	- Angioplastia Transluminal Coronária
CADILLAC	- <i>Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications</i>
CAPTURE	- <i>c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina</i>
CD	- Artéria coronária direita
CPK	- Creatinofosfoquinase
CURE	- <i>Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events</i>
Cx	- Artéria coronária circunflexa
DA	- Artéria coronária descendente anterior
Dg	- Ramo diagonal da artéria coronária descendente anterior
DLM	- Diâmetro Luminal Mínimo
DNA	- <i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucléico)
DP	- Desvio Padrão
DRf	- Diâmetro de referência
EPIC	- <i>Evaluation of 7E3 for the Prevention of Isquemic Complications</i>
EPILOG	- <i>The Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade</i>
EPISTENT	- <i>Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting</i>
FANTASTIC	- <i>Full ANTicoagulation versus ASpirin and TIClopidine after stent implantation</i>

FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FT	- Fator tissular
GISSI	- <i>Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico.</i>
GP	- Glicoproteína
GUSTO IIb	- <i>Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries</i>
GUSTO	- <i>Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries</i>
IAM	- Infarto Agudo do Miocárdio
INF- γ	- interferon-gamma
ISAR	- <i>Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen</i>
ISIS	- <i>International Study of Infarct Survival</i>
M	- Moles (peso molecular)
MATTIS	- <i>Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting</i>
NS	- Não Significativo
PAI-1	- <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i> (inibidor do ativador do plasminogênio).
PDGF	- <i>Platelet derived growth factor</i> (fator de crescimento derivado das plaquetas)
PG	- prostaglandina
RAPPORT	- <i>ReoPro And Primary PTCA Organization and Randomized Trial</i>
STARS	- <i>STent Anticoagulation Regimen Study</i>
TAMI	- <i>Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction</i>
TCA	- Tempo de Coagulação Ativada
TIMI	- <i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
t-PA	- <i>Tissue plasminogen activator</i> (Ativador tissular do plasminogênio)
% EST	- Percentagem de estenose

RESUMO

A angioplastia primária é uma alternativa à terapia trombolítica no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) apresentando maior índice de patência e menor incidência de complicações e de eventos cardíacos maiores. No entanto, estes eventos ainda ocorrem em 5% a 15% dos casos. O uso do abciximab tem demonstrado diminuir estes eventos. O objetivo do presente estudo foi avaliar os benefícios do uso do abciximab na angioplastia primária no IAM, analisando: a) o fluxo na coronária responsável pelo infarto; b) a função ventricular global e regional; c) a incidência do desfecho composto de morte, IAM e revascularização da lesão alvo na fase hospitalar, em 30 dias e em 6 meses. Metodologia: Foram analisados entre novembro de 1997 e junho de 1999, 137 pacientes consecutivos com diagnóstico de IAM com menos de 12 horas de evolução, submetidos a angioplastia primária, através de um estudo longitudinal, não randomizado, com dados históricos. Foram excluídos os pacientes com choque cardiogênico. Foram estudados dois grupos, o grupo abciximab com 26 pacientes, que receberam durante a angioplastia, o agente abciximab, e o grupo controle com 111 pacientes que receberam a terapia convencional após angioplastia primária. Foi analisado o fluxo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) na artéria coronária responsável do infarto na angiografia inicial (TIMI inicial), no final da angioplastia (TIMI final) e no reestudo angiográfico antes da alta (TIMI reestudo). Foram analisadas de forma pareada as ventriculografias da fase aguda do infarto e do reestudo, avaliando-se a fração de ejeção global, e a função ventricular regional, estimada pelo índice DP/corda. Resultados: Observou-se nos grupos abciximab e controle fluxo TIMI final grau 3 em 76,9% x 83,8%, $p=0,58$; grau 2 em 23,1% x 13,5%, $p=0,39$; e grau 1 em 0% x 2,7%, $p=0,49$. No reestudo angiográfico observou-se fluxo TIMI 3 em 100% dos pacientes reestudados do grupo abciximab e em 92,1% do grupo controle ($p=0,89$). Nos pacientes que apresentavam fluxo TIMI final menor que 3, observou-se melhora no reestudo angiográfico em 100% do grupo abciximab e em 33% do grupo controle ($p<0,0001$). Verificou-se em cada grupo uma melhora significativa ($p<0,0001$) na análise pareada da função ventricular regional estimado pelo índice DP/corda. A redução no índice DP/corda foi de 29,9% no grupo abciximab e de 20,2% no grupo controle, porém sem diferença significativa quando comparados os grupos ($p=0,58$). Observou-se no grupo abciximab uma redução não significativa no desfecho composto de morte, infarto e nova revascularização da lesão alvo na fase hospitalar (3,85% x 9,0%; grupo abciximab e controle, respectivamente; $p=0,34$); e em 30 dias (4,0% x 12,0%; $p=0,22$); porém esta diferença não se manteve em 6 meses (24,0% abciximab x 22,0% controle; $p=0,99$). Conclusões: o uso do abciximab mostrou melhorar o fluxo sanguíneo na artéria relacionada ao infarto. A angioplastia primária melhorou a função ventricular regional, independente da terapia antitrombótica utilizada. O uso do abciximab mostrou uma tendência a reduzir o risco de eventos coronários adversos na fase hospitalar e nos primeiros 30 dias, benefício este não observado em 6 meses.

ABSTRACT

Primary angioplasty is an alternative to thrombolytic therapy considering the treatment of acute myocardial infarction (AMI), showing higher coronary patency and lower major adverse cardiac events rate, but, these still occurring in 5% to 15% of cases. Abciximab has proven to reduce these events. Objectives: the aim of this study was to evaluate the benefits of utilization of abciximab as an adjunctive to primary angioplasty during AMI considering the culprit vessel flow; global and regional left ventricular function; and the incidence of the in-hospital composite end-point of death, acute myocardial infarction and target vessel revascularization, at 30 days and at six month follow-up. Methodology: From November 1997 through June 1999, 137 AMI patients less than 12 hours duration, who underwent primary angioplasty were analyzed in a historical non-randomized cohort study. Cardiogenic shock patients were excluded. Two groups were studied, the abciximab group including 26 patients who received abciximab during angioplasty, and the control group including 111 patients who received standard therapy adjunctive to primary angioplasty. Coronary Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow was measured at initial angiography (initial TIMI), at the end of the procedure (final TIMI) and at the pre-discharge catheterization (pre-discharge TIMI). Paired left ventriculographies from initial intervention and pre-discharge catheterization were analyzed. Global left ventricular ejection fraction was calculated, and also the regional left ventricular wall motion, using the SD/chord index. Results: Final TIMI flow grade 3 were observed in 76,9% of the abciximab group versus 83,8% in the control group ($p=0,58$); grade 2 flow in 23,1% x 13,5%, $p=0,39$; and grade 1 in 0% x 2,7%, $p=0,49$. Patients evaluated at pre-discharge catheterization, TIMI 3 flow were encountered in 100% of the abciximab group, and in 92,1% of the control group ($p=0,89$). Patients with final TIMI flow grade less than 3 demonstrated improvement at pre-discharge angiography in 100% of abciximab group versus 33% in the control group ($p<0,0001$). Paired analysis demonstrated in both study groups, a significant improvement ($p<0,0001$) of regional left ventricular wall motion, assessed by SD/chord index. SD/chord index had a 29,9% improvement in the abciximab group versus 20,2% in the control group, but without significant difference between groups ($p=0,58$). Abciximab group had a non-significant reduction of the composite end-point of death, acute myocardial infarction and target vessel revascularization at in-hospital outcome (3,85% vs. 9,0%; $p=0,34$) and at 30 days follow-up (4,0% vs. 12,0%; $p=0,22$). At six month follow-up no benefits were observed with abciximab (24,0% abciximab group vs. 22,0% control group; $p=0,99$). Conclusions: abciximab in primary angioplasty improved the culprit vessel flow. Primary angioplasty improved regional left ventricular function, independently of the antithrombotic regime used. Abciximab demonstrate a tendency to a reduction in major adverse cardiac events during the in-hospital period and at 30 days. No benefits were observed at 6 months.

1 INTRODUÇÃO.

A isquemia miocárdica é a causa identificável mais importante de mortalidade e morbidade cardiovascular nos Estados Unidos e outras sociedades ocidentais (YELLON, RAHIMTOOLA & OPIE, 1997, p.1), dentre elas o Brasil (LEITE, RODRIGUES & GOTTSCHALL, 1998, p. 40). Nos Estados Unidos, aproximadamente 1,5 milhão de pacientes ao ano sofrem de infarto agudo do miocárdio, constituindo um grande problema de saúde pública (ANTMAN & BRAUNWALD In: BRAUNWALD, 1997, p. 1.184). A mortalidade por infarto agudo do miocárdio apresentou um importante declínio nas últimas décadas graças ao advento das unidades de cuidados coronários, e da terapia de reperfusão farmacológica e intervencionista, devido principalmente a um melhor entendimento da sua fisiopatologia.

A isquemia miocárdica pode ser definida como um suprimento sanguíneo insuficiente ou reduzido ao miocárdio, manifestando-se clinicamente pelas síndromes anginosas. Na angina estável, a isquemia é causada por um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio, devida principalmente à presença de uma obstrução coronária fixa (GERSH, BRAUNWALD & RUTHERFORD In: BRAUNWALD, p. 1.293). Até a década de 70, uma piora súbita desta obstrução coronária era aceita como a principal causa das síndromes coronárias agudas.(MASERI & SANNA, 1998, p. K2). Embora estudos anatomopatológicos iniciados em 1912 com a descrição de HERRICK, citado por GRANGER, CALIFF e TOPOL (1992, p. 44), demonstravam a importância da trombose coronária na patogenia do infarto agudo do miocárdio, foram os estudos angiográficos de DeWOOD e colaboradores, no início da década de 80 (1980, p. 897) que demonstraram, convincentemente, em uma grande percentagem de pacientes, a obstrução total da coronária nas primeiras horas de evolução do

infarto. Vários estudos realizados posteriormente, mostraram como o processo de trombose coronária era iniciado pela ruptura ou fissura da placa aterosclerótica, que na maioria dos casos não causava estenose grave (DAVIES, 1990, p. II-40).

Estudos angiográficos realizados por RENTROP e colaboradores (1979, p.92) demonstraram a capacidade dos agentes trombolíticos em restabelecer o fluxo sanguíneo em coronárias ocluídas, dando início à era da reperfusão no tratamento do infarto agudo do miocárdio. Após a demonstração no estudo GISSI (1986, p. 397) dos benefícios da terapia trombolítica endovenosa, esta passou a ser a terapia padrão para o tratamento do infarto agudo do miocárdio.

Apesar dos benefícios, a terapia trombolítica apresentava algumas limitações, como alcançar a reperfusão completa da artéria responsável pelo infarto em apenas 50% dos casos; complicações hemorrágicas e alta incidência de isquemia recorrente. Desde o início da década de 80, desenvolveram-se, simultaneamente à trombólise farmacológica, vários estudos analisando o emprego da angioplastia coronária no infarto agudo do miocárdio. A angioplastia primária demonstrou diminuir significativamente as limitações da terapia trombolítica (GRINES et al. , 1993, p. 673), sendo hoje aceita como uma alternativa para o tratamento do infarto agudo do miocárdio (RYAN et al., 1999, p. 1.017).

As plaquetas desempenham um papel central no processo da trombose coronária, e o conhecimento atual da fisiologia das plaquetas e dos mecanismos de coagulação tem permitido o desenvolvimento de drogas mais efetivas para o tratamento das síndromes coronárias agudas. O papel dos agentes antiplaquetários na prática médica, foi estabelecido pela experiência com o uso do Ácido Acetilsalicílico (AAS) (ISIS-2, 1988, p. 349; THÉROUX et al., 1988, p. 1.105). No entanto o AAS tem um efeito limitado na agregação plaquetária, inibindo apenas a produção de tromboxano A₂, deixando outras vias para a

ativação das plaquetas. Recentes avanços têm permitido o desenvolvimento de agentes capazes de bloquear o receptor de glicoproteína (GP) IIb/IIIa das plaquetas, que representa a via final comum para a agregação plaquetária, o que permite uma inibição mais efetiva, independentemente da via de ativação.

Vários estudos randomizados têm demonstrado, em diferentes situações clínicas, incluindo o infarto agudo do miocárdio, os benefícios do uso dos agentes inibidores do receptor GP IIb/IIIa em diminuir a incidência de complicações isquêmicas nos pacientes submetidos a angioplastia coronária (The EPIC, investigators, 1994, p. 956; BRENER et al., 1998, p. 734). Entre os diferentes agentes bloqueadores do receptor IIb/IIIa pesquisados (ver anexo 2), o mais amplamente estudado e que tem mostrado os resultados mais favoráveis é o anticorpo monoclonal c7E3 ou abciximab.

O uso do abciximab no tratamento do infarto agudo do miocárdio, seja aliada à terapia trombolítica ou à angioplastia primária, tem demonstrado melhorar o índice de reperfusão completa, isto é, de fluxo TIMI 3 (ANTMAN et al., 1999, p. 2.720; STONE, 1999), o qual é um fator determinante na melhora da função ventricular e na diminuição da mortalidade (The GUSTO Angiographic investigators, 1993, p. 1.618).

No presente estudo será analisado o benefício do uso do abciximab associado à angioplastia primária no tratamento do infarto agudo do miocárdio. Os objetivos são:

- a) avaliar o efeito do uso do abciximab no fluxo sanguíneo da coronária relacionada ao infarto;
- b) analisar o efeito na função ventricular global e regional;
- c) determinar o risco de eventos coronários maiores, avaliados pela incidência do desfecho composto de morte, infarto agudo do miocárdio e nova revascularização da lesão alvo, na fase hospitalar e no seguimento em 30 dias e em 6 meses.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FISIOPATOLOGIA DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO.

A aterosclerose coronária é a principal causa do infarto agudo do miocárdio e na maioria dos casos é consequência de um processo de trombose associado. Existem outras causas de infarto agudo do miocárdio sem doença aterosclerótica (ANTMAN & BRAUNWALD In: BRAUNWALD, 1997, p. 1.193) mas fogem dos objetivos deste estudo. A seguir, serão descritas as características da placa aterosclerótica assim como o mecanismo da trombose coronária, abordando de forma detalhada a fisiologia das plaquetas.

2.1.1 PLACA ATEROSCLERÓTICA

A aterosclerose é uma doença progressiva que usualmente se inicia na infância e apresenta suas manifestações clínicas na idade adulta. A forma e o conteúdo das placas ateroscleróticas são o resultado de três processos biológicos fundamentais: a) acumulação de células musculares lisas intimais, junto com acúmulo de macrófagos e linfócitos T; b) formação de grandes quantidades de tecido conjuntivo, incluindo colágeno, fibras elásticas, e proteoglicanos, produzidos a partir das células musculares lisas; c) acumulação de lipídios, principalmente na forma de ésteres de colesterol e colesterol livre dentro das células assim como no tecido conjuntivo circundante. Existe uma grande variabilidade na quantidade de tecido produzido em cada um destes processos, por conseguinte, algumas placas ateroscleróticas são densas e fibrosas, enquanto que outras placas contêm grandes quantidades de lipídios e detritos, observando-se na maioria das placas, combinações ou variações de cada uma destas características. A distribuição de lipídios e tecido conjuntivo na placa

aterosclerótica é um fator determinante da estabilidade ou do risco de ruptura, com trombose e suas conseqüências clínicas (ROSS In: BRAUNWALD, 1997, p. 1.105).

A vulnerabilidade da placa depende de três fatores fundamentais: a espessura da cápsula fibrosa; o tamanho do centro ateromatoso; e o grau de inflamação que tiver a cápsula fibrosa. Sabe-se hoje que quando a placa fibrosa mede menos de 65 micra é mais suscetível à ruptura (MORENO, 1998, p. 5).

O processo de fissura da placa é uma área de intensa investigação, sendo provavelmente multifatorial na sua origem. Não se sabe se a cápsula adelgaça-se por um mecanismo intrínseco de apoptose da célula muscular lisa, que é um dos seus componentes, ou pela degradação de seu componente fundamental que é o colágeno, mediado através da secreção de enzimas sintetizadas e secretadas pelos macrófagos. Libby (1995, p. 2.844) acumulou evidências sugerindo que os linfócitos T presentes no ateroma produzem a citocina interferon-gamma (INF- γ), que inibe a produção por parte das células musculares lisas do colágeno intersticial em regiões vulneráveis da cápsula fibrosa. Além disso, nas placas ateroscleróticas propensas à ruptura observa-se um aumento na produção de enzimas metaloproteinases tais como colagenase, gelatinase e estremelisina, que degradam os componentes da matriz intersticial. Estas proteinases parecem ser secretadas por macrófagos ativos e mastócitos, que se acumulam em alta concentração no local da ruptura da placa, sendo observado em pacientes que morreram por infarto agudo do miocárdio.

Fatores desencadeantes podem provocar mudanças hemodinâmicas, como aumentos de pressão, hipercoagulabilidade e vasoconstrição, que, agindo sobre placas ateroscleróticas vulneráveis, podem rompê-las e iniciar o processo de trombose (GEBARA, MULLER & TOFLER, 1997, p. 353). A ruptura da placa normalmente ocorre na margem da cápsula

fibrosa, adjacente ao segmento livre de placa na parede arterial (ANTMAN & BRAUNWALD In: BRAUNWALD, p. 1.187).

VIRMANI, citado por MORENO (1998, p. 11), descreveu uma nova síndrome chamada de **Erosão da Placa**, sem ruptura nem exposição do material ateromatoso, onde as células musculares lisas, o colágeno ou os proteoglicanos da matriz intersticial desencadeiam o processo trombótico, documentando neste estudo que 30% dos pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio apresentam erosão da placa, em lugar de ruptura.

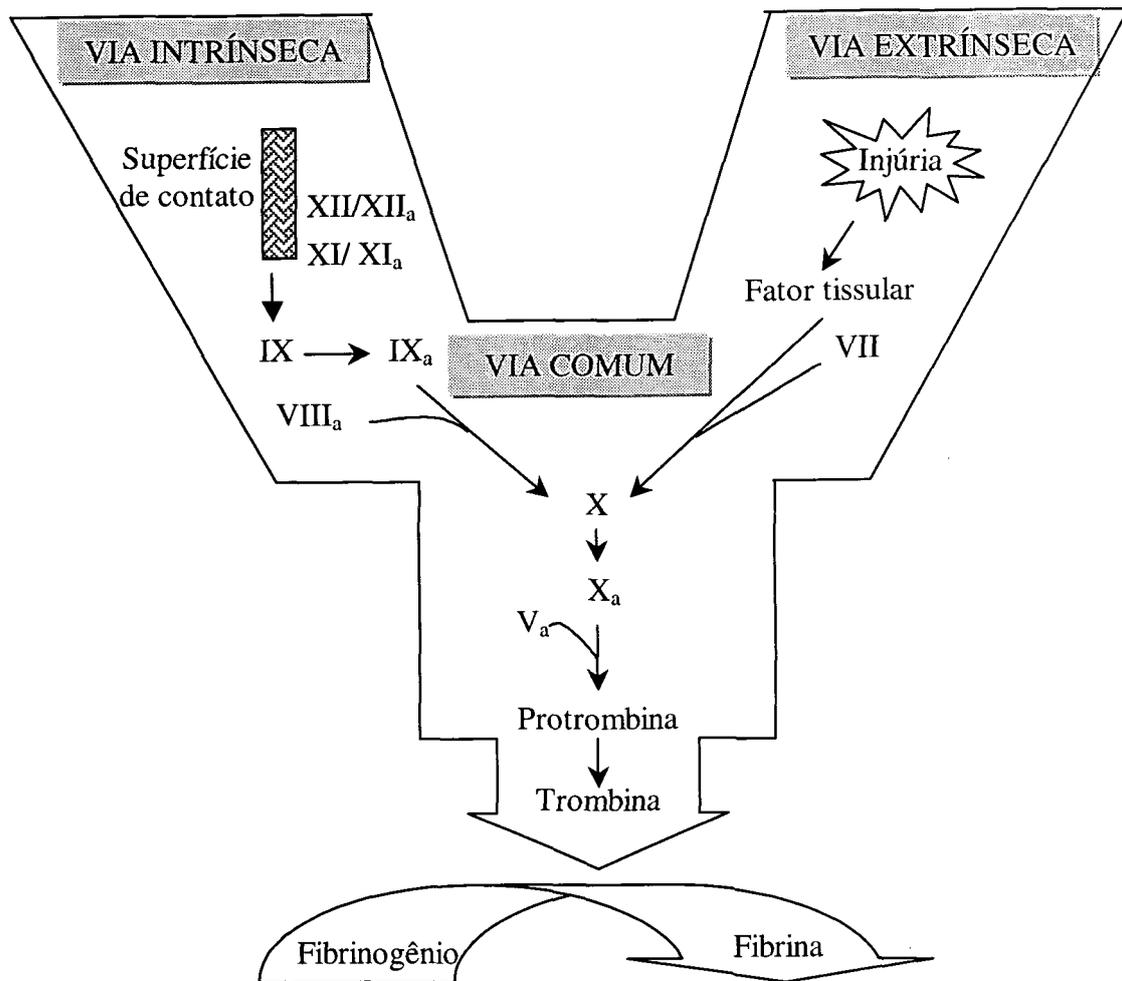
O mecanismo de trombose coronária pode ser iniciado também por um processo inflamatório na placa aterosclerótica, sem ocorrência de ruptura, situação mais relacionada à angina instável que ao infarto agudo do miocárdio (MASERI & SANNA, 1998, p. K2).

2.1.2 TROMBOSE CORONÁRIA. PAPEL DAS PLAQUETAS.

O processo de coagulação tem sido descrito tradicionalmente incluindo a via intrínseca (com todos os fatores necessários presentes no sangue) e a via extrínseca (necessitando pelo menos algum fator extravascular), finalizando ambas na via comum com produção de trombina, que mediará a transformação do fibrinogênio em fibrina com formação do coágulo (Fig. 1).

Durante muito tempo considerou-se a via intrínseca como a principal via de ativação da coagulação, contudo, evidências bioquímicas e clínicas mostram o fator tecidual presente na via extrínseca como o ativador mais importante em condições fisiológicas, portanto, a divisão em duas vias não é mais adequada, restringindo-se o seu uso à interpretação dos testes de avaliação da hemostasia, onde as reações ocorrem *in vitro* (LOURENÇO, 1997, p 335)

Figura 1. CASCATA DA COAGULAÇÃO

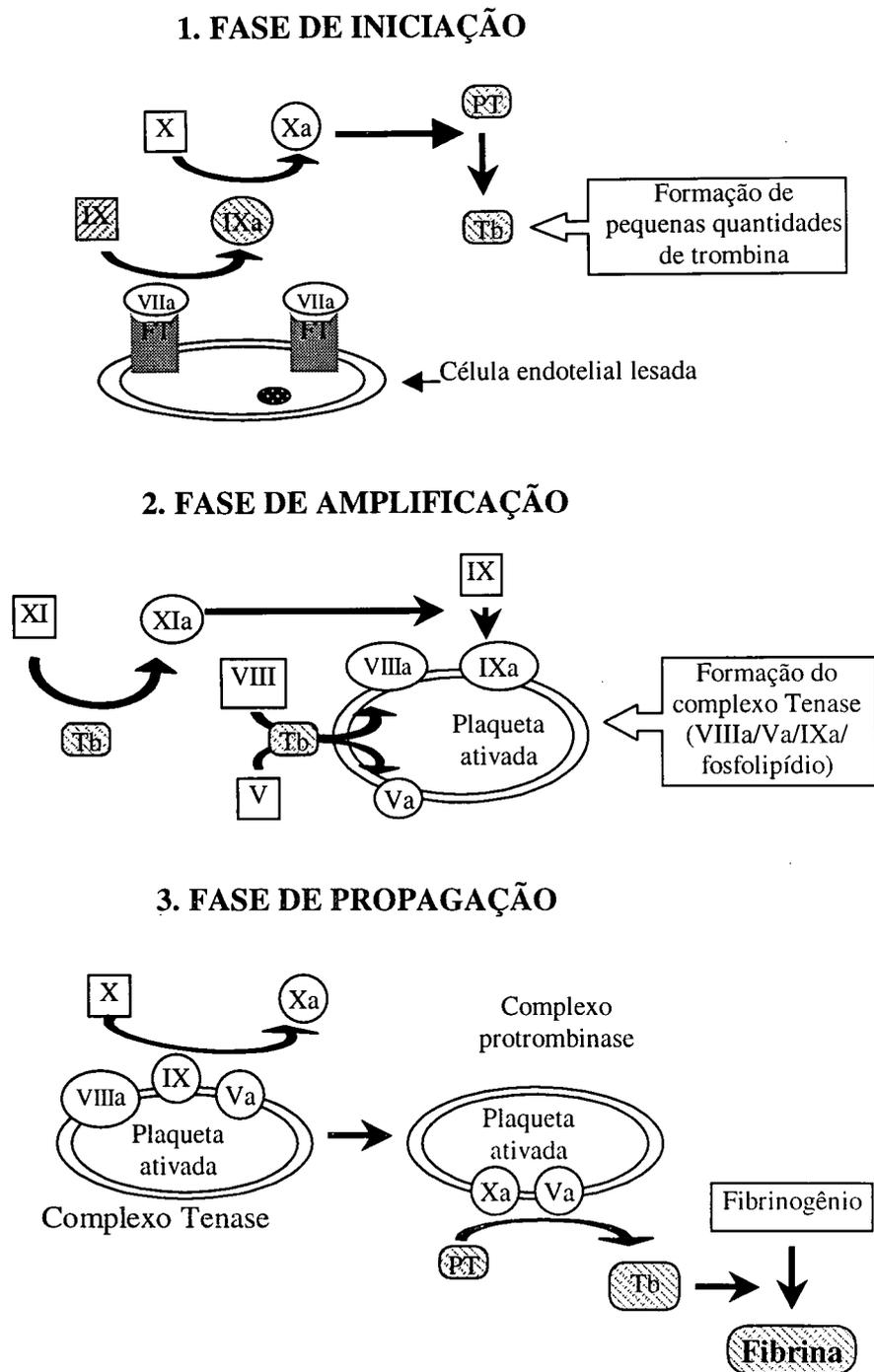


Esquema clássico da cascata da coagulação, com a via intrínseca, extrínseca e comum. (Modificado de FERGUSON, 1998, p. D3)

Este esquema **clássico** da cascata de coagulação tem sido revisado nos últimos anos, chegando-se a um conceito mais atual e unificado no qual são descritos três passos fundamentais: Iniciação, amplificação e propagação. (Fig. 2)

Na fase de iniciação, o estímulo para a coagulação é a exposição do fator tissular (FT) no local da injúria vascular, que se combina com o fator VIIa formando um complexo que vai ativar uma pequena quantidade de fator IX. O fator IXa posteriormente ativa uma pequena quantidade de fator X, que vai originar uma pequena quantidade de trombina. O resultado

Figura 2. ESQUEMA RECENTE DA CASCATA DA COAGULAÇÃO



Esquema mais recente da cascata da coagulação. Fatores em quadrados estão na forma inativa; fatores em círculos são as enzimas ativas. PT=Protrombina, Tb= Trombina. (Modificado de FERGUSON, 1998, p. D5)

final da fase de iniciação é a produção de uma reduzida quantidade de trombina após a injúria tissular, a qual vai atuar como **faísca**, iniciando a coagulação.

Durante a fase de amplificação, a pequena fração de trombina originada na fase de iniciação ativa o fator XI, que vai ativar o fator IX (pela via intrínseca clássica). Além disso, a trombina ativa também os fatores VIII e V, formando em conjunto com os fosfolipídios da membrana plaquetária ativada, o complexo tenase (VIIIa, IXa, Va e fosfolipídios), sendo todo este processo amplificado pelo mecanismo de retro-alimentação. O resultado final da fase de amplificação é que a pequena quantidade de trombina produzida na primeira fase originará grandes quantidades dos complexos necessários para a continuidade da coagulação. Estes complexos constituem o **combustível** para o processo de coagulação.

Finalmente, durante a fase de propagação, o complexo Tenase vai ativar o fator X. O fator Xa por sua vez, associa-se com o fator Va e com os fosfolipídios da membrana plaquetária ativada, em presença do íon cálcio, para formar o complexo protrombinase, que converte a protombina (fator II) em trombina (fator Ia). Finalmente, a trombina atua para dividir o fibrinogênio e formar monômeros de fibrina os quais vão se polimerizar através de ligações hidrofóbicas. O resultado final da fase de propagação é que o complexo produzido na fase de amplificação vai gerar fibrina (FERGUSON, WALY & WILSON, 1998, p. D4)

2.1.3 FISILOGIA DAS PLAQUETAS

As plaquetas são pequenos elementos discóides encontrados em grande número no sangue. O fluxo sanguíneo faz com que as plaquetas circulem na margem externa da artéria próximo da parede do vaso, o que parece contribuir no importante papel que desempenham no processo de aterosclerose e trombose coronária

Após a injúria da parede arterial, a barreira endotelial é rompida com exposição do colágeno subjacente provocando a rápida adesão plaquetária. Nesta resposta hemostática inicial, forma-se uma única camada de plaquetas aderidas à parede vascular, insuficiente para ocluir mesmo os pequenos vasos, e não tem sido relacionado com eventos vaso-oclusivos (COLLER,1992, p 171). A adesão plaquetária é mediada principalmente pelo fator von Willebrand circulante que interage entre o colágeno e o complexo de receptores de glicoproteínas Ib-IX-V presentes na superfície das plaquetas, embora outros receptores da família das integrinas (ver anexo 1), como o $\alpha_2\beta_1$ e $\alpha_5\beta_1$ estejam também envolvidos no processo de adesão.

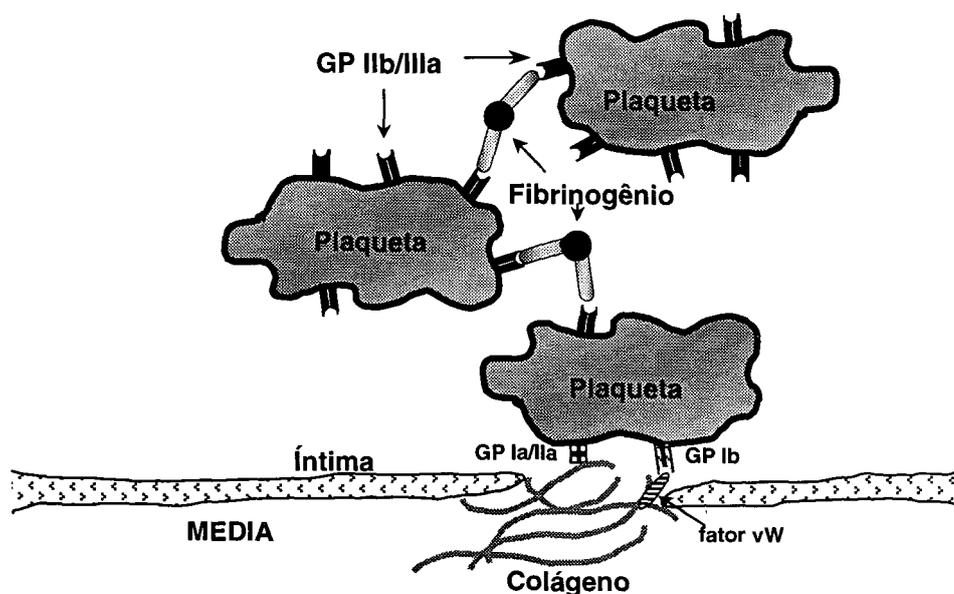
As plaquetas aderidas, são desta forma ativadas, principalmente pelo colágeno, que junto com a trombina, são os mais potentes ativadores plaquetários sendo responsáveis pela ativação inicial *in vivo* no local da injúria arterial. Após a ativação, as plaquetas modificam sua forma e liberam o conteúdo de seus grânulos na circulação. Os grânulos densos contêm serotonina, difosfato de adenosina (ADP) e cálcio, e os grânulos α liberam as proteínas adesivas como fibrinogênio, fator de von Willebrand, fibronectina, vitronectina e trombostenina e contém também citocinas promotoras de crescimento como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator β de crescimento e o fator plaquetário 4. Também são armazenados fatores da coagulação como o fator V, cininogênio de alto peso molecular e o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) (TOPOL, 1999, p 3)

A ativação também leva à liberação do ácido araquidônico da membrana plaquetária por ação da enzima fosfolipase A_2 sobre a molécula de fosfatidil inositol. O ácido araquidônico é transformado nas prostaglandinas PGG_2 e PGH_2 , por meio da via da cicloxigenase, e posteriormente a PGH_2 sofre a ação da tromboxane sintetase, presente apenas nas plaquetas, para formar o tromboxano A_2 . A liberação do ADP presente nos grânulos, e do

tromboxano A2 formado na membrana plaquetária, vão amplificar o processo de ativação plaquetária pelo mecanismo de retro-alimentação. Por outro lado, a modificação da forma das plaquetas ativadas com formação de pseudópodos vai aumentar a área de superfície de produção de trombina. Todas estas substâncias quimiotáxicas, fatores coagulantes e vasoconstritores, liberados após a ativação levam à formação de trombina, vasoespasmo e acumulação adicional de plaquetas com formação do tampão plaquetário.

A agregação plaquetária, diferente do processo de adesão, é mediada por um único tipo de receptor: a glicoproteína (GP) IIb/IIIa que se liga com o fibrinogênio e outras proteínas adesivas, promovendo a interação entre as plaquetas (Fig. 3). A expressão na superfície das plaquetas dos receptores de GP IIb/IIIa é a ponto final comum de todas as vias de ativação que levará à agregação plaquetária.

Figura 3. ADESÃO E AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA



As enzimas da cascata de coagulação trabalham com máxima eficiência sobre superfícies com cargas predominantemente negativas. As plaquetas, quando ativadas alteram suas membranas celulares para cumprir com exatidão estes quesitos. Assim, as membranas das plaquetas ativadas são a fonte principal de superfície fosfolipídica na qual desenvolve-se a cascata de coagulação (FERGUSON, WALY & WILSON, 1998, p.D6). Na seqüência, fios de fibrina se intercalam entre as plaquetas ativadas e vão consolidar o trombo.

A retração do coágulo, que é mediada pela interação dos receptores GP IIb/IIIa e o citoesqueleto das plaquetas, torna o trombo altamente impermeável e menos sensível à ação da plasmina (TOPOL, 1999, p.5)

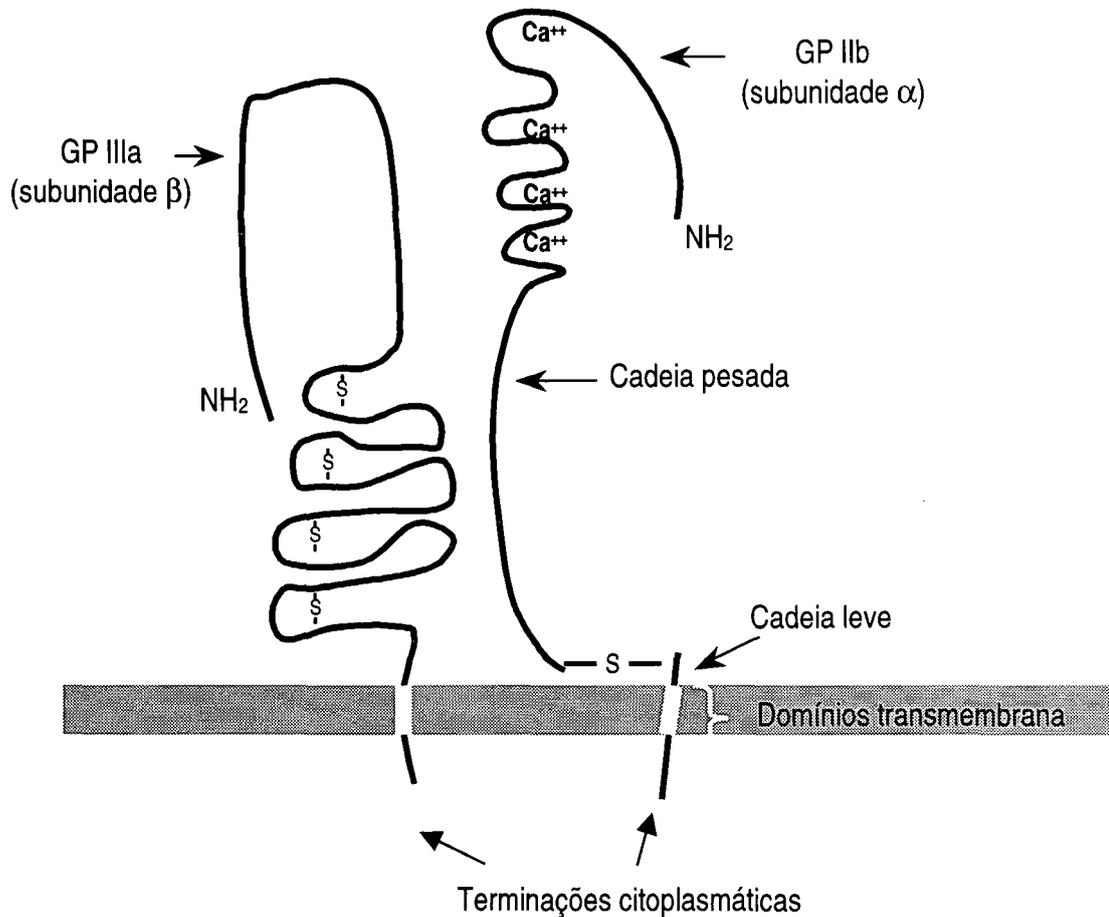
2.1.4 RECEPTORES DE GP IIB/ IIIA. ESTRUTURA E FISIOLOGIA.

A glicoproteína IIb/IIIa foi o primeiro receptor de superfície de adesão, ou integrina, a ser identificado, sendo um heterodímero dependente do cálcio, presente somente na superfície das plaquetas e de células com potencial megacariocítico. Os receptores integrinas estão compostos por duas cadeias polipeptídicas (α e β) com ligações não covalentes, cuja função principal é a de estabelecer e manter o contato celular com a matriz extracelular ou com outras células.

A glicoproteína IIb ou subunidade α , está formada por uma cadeia pesada de 115.000 Moles (M) unida por uma ponte dissulfeto a uma cadeia leve de 22.000 M. A glicoproteína IIIa, subunidade β , está formada por uma única cadeia polipeptídica de 100.000 M. O íon cálcio é necessário para manter a estrutura heterodimérica do receptor.

Foi possível observar, por microscopia eletrônica, que o receptor IIb/IIIa consiste numa cabeça globular e duas extremidades que entram na membrana plaquetária (Fig. 4).

Figura 4. RECEPTOR GP IIb/IIIa



Representação esquemática do receptor GP IIb/IIIa das plaquetas. GPIIb está formado por duas cadeias, uma pesada e outra leve, unidas por uma ponte dissulfeto, e a GPIIIa está formado por uma única cadeia polipeptídica. (Modificado de PLOW, 1989, p.117)

O receptor GP IIb/IIIa é o mais numeroso da superfície plaquetária, sendo seu número de aproximadamente 40.000 a 80.000 receptores por plaqueta, e representa a via final comum para a agregação plaquetária. Em plaquetas não ativadas os receptores GP IIb/IIIa encontram-se dispersos e somente são capazes de unir-se ao fibrinogênio imobilizado. Após a ativação

as glicoproteínas passam por uma alteração na sua conformação, de forma que possam interagir com diversas proteínas adesivas como fibronectina, trombostenina endotelial, vitronectina e principalmente com o fibrinogênio plasmático e o fator von Willebrand, formando **pontes** entre as plaquetas, promovendo a formação de uma grande massa de plaquetas no local da injúria vascular. Como outros membros da família das integrinas, os receptores GP IIb/IIIa, reconhecem a seqüência de aminoácidos arginina-glicina-ácido aspártico (conhecida como RGD) presentes nestas proteínas adesivas, ligando-se de forma reversível numa relação estequiométrica de 1:1 (PHILLIPS, CHARO & SCARBOROUGH, 1991, p. 359).

À medida que mais plaquetas vão se agregando, forma-se uma grande superfície de membrana plaquetária ativada, provendo um ambiente ideal para a formação do trombo. Além disso, as plaquetas ativadas dentro da massa plaquetária, liberam substâncias vasoativas e fator plaquetário 4 que vão restringir a ação da heparina endógena e exógena.

2.2 TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA.

2.2.1 TROMBO VERMELHO OU TROMBO BRANCO?

A fibrina, a trombina e as plaquetas são componentes chaves na formação da trombose coronária aguda, razão pela qual, historicamente, as terapias anticoagulantes têm sido fundamentais no tratamento das síndromes coronárias agudas. Até recentemente, a terapia anticoagulante era direcionada principalmente à trombina e fibrina, dando menos ênfase às plaquetas. Mas, o conhecimento da fisiopatologia da trombose coronária, de que as plaquetas são o eixo na iniciação e propagação deste processo, resultou em intervenções terapêuticas mais efetivas. Inicialmente pensava-se que era a formação do **trombo vermelho**, assim

denominado por serem as hemácias e a fibrina os componentes principais, o causador das síndromes coronárias agudas; sabe-se hoje que é o **trombo branco**, rico em plaquetas, quem inicia o processo de trombose, suplementado posteriormente com células vermelhas levando à oclusão da coronária. (PATEL & MOLITERNO, 1999, p. 44)

“Os amplos benefícios da terapia antiplaquetária nas doenças cardiovasculares são uma forte evidência do papel central do trombo plaquetário, e a necessidade de meios efetivos para seu controle” (TOPOL, 1999, p.3).

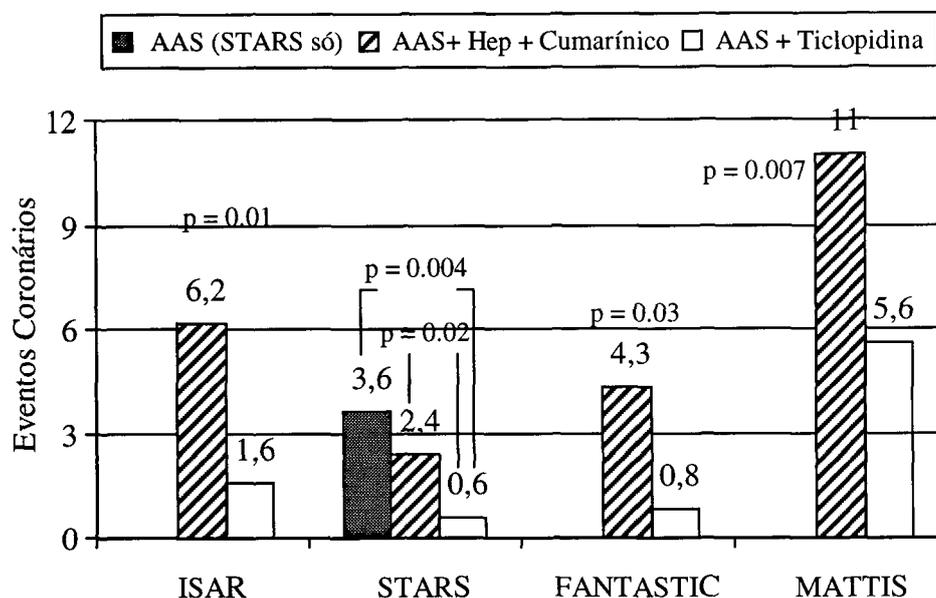
No estudo ISIS-2 observou-se uma redução de 23% da mortalidade nos pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com AAS isoladamente (ISIS-2 Collaborative group, 1988, p. 349), redução semelhante à observada com o uso de estreptoquinase, já mostrando a importância da terapia antiplaquetária.

A experiência obtida no tratamento da trombose subaguda, em consequência do implante de *stent* intracoronário, aportou evidências favoráveis à terapia antiplaquetária. No início dos implantes de *stents*, usava-se de forma empírica a heparina por tempo prolongado e posteriormente continuava-se com warfarina por via oral, com um elevado índice de complicações hemorrágicas, além do tempo prolongado de hospitalização. Apesar do uso da heparina e warfarina, a trombose subaguda ocorria em pelo menos 3% a 4% dos pacientes, muitas vezes evoluindo com infarto do miocárdio ou morte (TOPOL, 1998a, p. 212). Vários ensaios têm demonstrado a superioridade de uma terapia antiplaquetária, ao contrário desta estratégia inicialmente adotada, que era dirigida ao trombo vermelho (Fig. 5), mostrando como a terapia estava apontada na direção errada.

O uso combinado de AAS e ticlopidina tem modificado radicalmente este cenário, com um índice de trombose subaguda inferior a 1% e além disto, as complicações

hemorrágicas e vasculares não excederam às da angioplastia simples com balão, permitindo também a alta hospitalar de forma mais precoce (TOPOL, 1998a, p. 213).

Figura 5. TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA VS. ANTICOAGULANTE



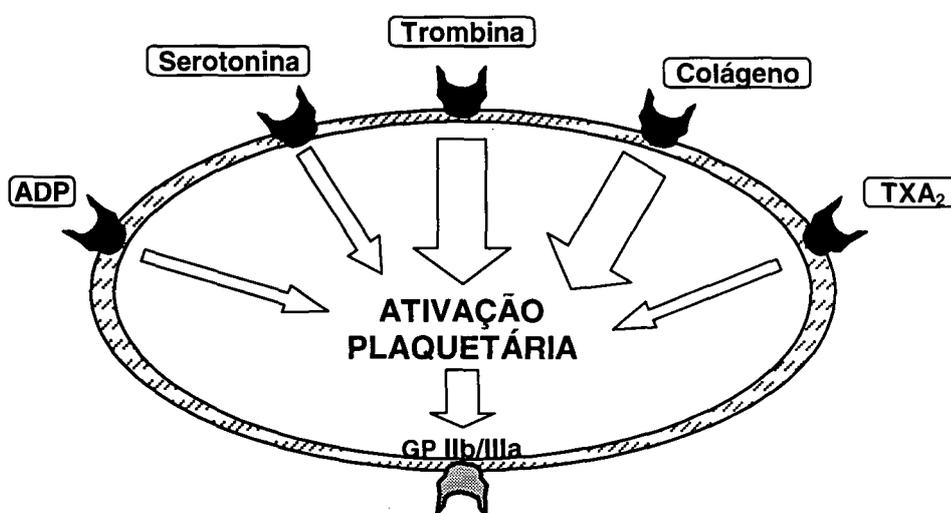
Resultados de quatro estudos avaliando a terapia antiplaquetária vs. anticoagulante na profilaxia da trombose dos *stents*. O uso de AAS e ticlopidina demonstrou uma redução significativa na incidência de morte, IAM e necessidade de revascularização urgente. (SCHOMIG, 1996, p. 1084; LEON, 1998, p. 1665; BERTRAND, 1998, p. 1597; URBAN, 1998, p. 2126)

O uso isolado de AAS ou combinada com heparina também tem-se provado efetiva no tratamento da angina instável como mostram vários ensaios randomizados (The RISC group, 1990, p.827; THÉROUX et al., 1988, p. 1.105). Por outro lado, o uso da ticlopidina no tratamento das síndromes coronárias agudas tem sido limitado, devido a suas propriedades farmacológicas, necessitando de 48 a 72 horas para se obter efeito clínico. Um estudo randomizado de 652 pacientes com angina instável mostrou uma redução relativa de 46% no desfecho composto de morte e infarto do miocárdio não fatal com ticlopidina comparado ao placebo (7,3% vs. 13,6%; p= 0.009) (BALSANO, 1990, p. 17). O clopidrogel produz inibição

da agregação plaquetária 2 horas após a primeira dose, sendo provável que exerça seu efeito terapêutico no primeiro dia de tratamento (HERBERT et al., 1993, p. 180). No entanto, nos pacientes com infarto agudo do miocárdio do estudo CAPRIE, não foi observado benefício no uso do clopidogrel comparado com o uso do AAS (The CAPRIE Steering Committee, 1996, p. 1.329). O estudo CURE, em curso, inclui pacientes com angina instável e IAM não Q e foi desenhado especificamente para avaliar o efeito da combinação do clopidogrel e AAS na trombose coronária.

O AAS e as tienopiridinas são antagonistas plaquetários relativamente modestos e estão limitados pela sua especificidade, especialmente tomando-se em conta as múltiplas vias de ativação plaquetária. As plaquetas podem ser ativadas por vários mediadores como colágeno, trombina, ADP, tromboxano A₂ e serotonina (Fig. 6). O AAS atua bloqueando irreversivelmente a enzima cicloxigenase, evitando a formação do tromboxano A₂. A ticlopidina e o clopidogrel inibem a agregação plaquetária induzida pelo ADP, sem nenhum efeito nas outras vias de ativação plaquetária.

Figura 6. MÚLTIPLAS VIAS DE ATIVAÇÃO DAS PLAQUETAS



A largura das setas indica a intensidade da ativação

Embora as plaquetas possam ser ativadas por diferentes vias, os receptores GP IIb/IIIa representam a via final comum para o processo de agregação plaquetária. Na última década as investigações têm sido direcionadas ao desenvolvimento de drogas que atuem ao nível do receptor GP IIb/IIIa, inibindo a agregação plaquetária independente da via de ativação.

2.2.2 INIBIDORES DO RECEPTOR GP IIB/IIIA

Existem no momento três drogas inibidoras dos receptores GP IIb/IIIa, para administração endovenosa, aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA): o abciximab (ReoPro™, Centocor/ Eli Lilly); o tirofiban (Aggrastat®, Merck Sharp & Dohme) e o eptifibatide (Integrilin®, COR Therapeutics/ Key Pharmaceuticals). Destes, só o abciximab e o tirofiban estão sendo atualmente comercializados no Brasil. Os diferentes agentes antiplaquetários em estudo estão resumidos no anexo 2.

O inibidor GP IIb/IIIa mais extensivamente estudado, e que tem apresentado os melhores resultados, é o abciximab.

2.2.3 DESENVOLVIMENTO DO ABCIXIMAB.

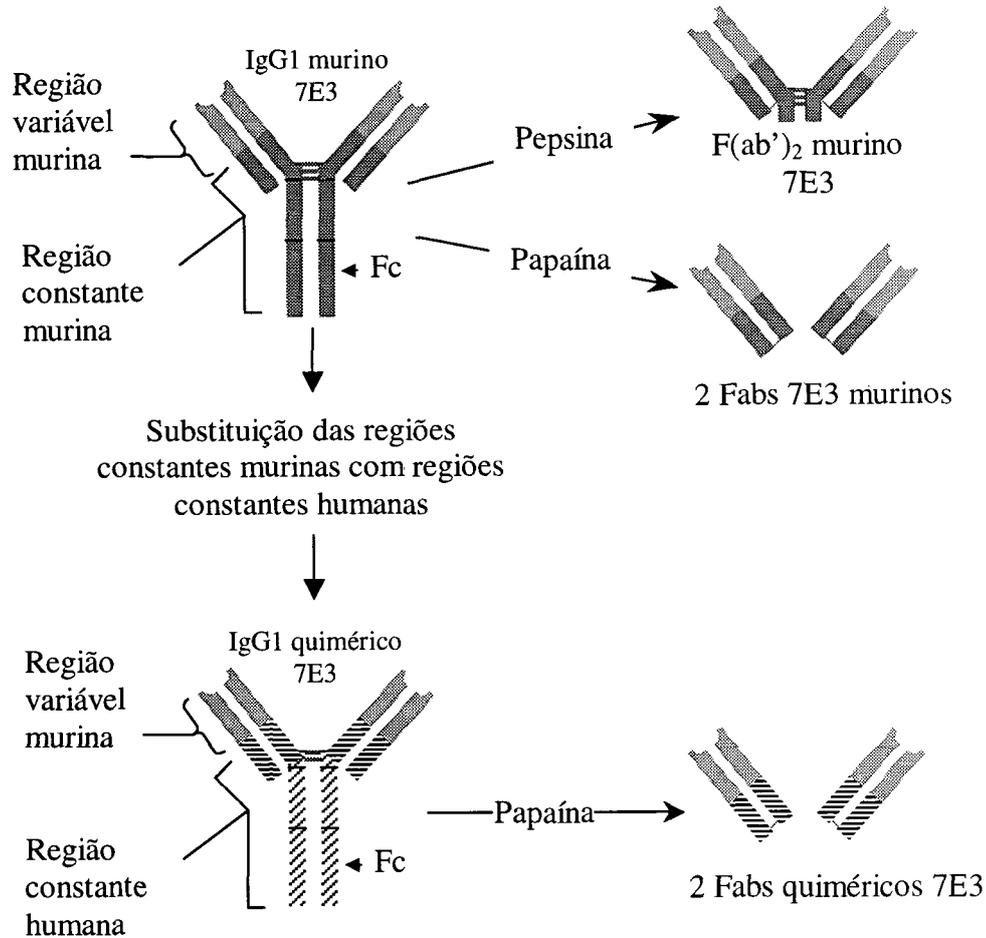
Nas últimas duas décadas, os anticorpos monoclonais têm surgido como uma nova classe de agentes com um emprego amplo tanto na área de diagnóstico como na terapêutica. Os anticorpos monoclonais permitem utilizar o poder e especificidade do sistema imune. O longo e complexo processo de criar um anticorpo monoclonal começa com a imunização de um animal com o antígeno alvo. Os linfócitos B colhidos do baço do animal são então fusionados com uma linha de células de mieloma e crescem em um meio seletivo para os hibridomas (AZRIN, 1992, p. 763).

Através de métodos de radioimunoensaio é selecionada a linha de células ou clone desejada a qual pode ser mantida em cultura para produzir uma fonte quase interminável de anticorpos monoclonais. Os anticorpos são purificados por meio de técnicas de cromatografia e modificados para melhorar seu valor terapêutico ou reduzir sua imunogenicidade. Uma destas modificações é a fragmentação através da digestão proteolítica (Fig. 7), removendo o fragmento Fc o qual não desempenha função na ligação com o antígeno, diminuindo as propriedades imunogênicas do anticorpo, e além disso por seu menor tamanho facilita a distribuição tissular e a eliminação por via renal.

A modificação do clone de células secretoras de anticorpos é outro meio de melhorar o anticorpo para uso clínico. Através de técnicas de DNA recombinante é produzida uma linha de células que secretam anticorpos quiméricos humano-murino. Nos anticorpos quiméricos, as regiões variáveis que se ligam ao antígeno são mantidas, enquanto regiões constantes que não participam da ligação são substituídas por regiões humanas (Fig. 7), diminuindo as chances de produção de anticorpos anti-murino pelo sistema imune.

No início da década de 1980, vários estudos indicavam que a ligação do fibrinogênio com as plaquetas desempenhava um papel importante na agregação plaquetária. Coller e colaboradores (1991, p.193) conseguiram isolar vários clones de hibridomas murinos que produziam anticorpos monoclonais capazes de inibir a interação plaqueta-fibrinogênio. Através de estudos de imunoprecipitação e de imunoafinidade evidenciou-se que os anticorpos interagiam com os receptores GP IIb e/ou GP IIIa das plaquetas. Dos diferentes clones identificados, foi selecionada a linha celular 7E3 para os estudos subsequentes devido a que este clone tinha reação cruzada com as plaquetas de cães e de primatas, o que permitia o uso em modelos animais para estudar o papel dos receptores GP IIb/IIIa na trombose.

Figura 7. ANTICORPO MONOCLONAL 7E3



Estrutura do anticorpo monoclonal 7E3 e produção dos fragmentos Fab. (Eli Lilly, p. 20,[199-])

O uso *in vivo* do anticorpo murino 7E3 completo nunca foi considerado, porque a ligação de moléculas de IgG à superfície das plaquetas pode levar a destruição das mesmas. Através da engenharia genética foi produzida uma linha de células quimérica humano-murina do clone 7E3, o anticorpo secretado deste clone e submetido à digestão proteolítica com papaína obtendo-se o fragmento Fab (Fig. 7). Este fragmento Fab do anticorpo monoclonal quimérico humano-murino 7E3 é o abciximab.

2.2.3.1 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a ligação do abciximab ocorre de forma rápida e extensa, resultando em uma inibição da agregação plaquetária dose dependente, a qual é proporcional ao grau de bloqueio dos receptores. A ação do abciximab é altamente específica, interagindo somente com o receptor de glicoproteína IIb/IIIa, não tendo sido demonstrado efeitos nas demais funções das plaquetas (COLLER, 1985, p. 101)

Os receptores de GP IIb/IIIa compartilham determinantes antigênicos ou epítopes com outros receptores de adesão ou integrinas, como o receptor da vitronectina ($\alpha_v\beta_3$), que tem sido identificado em células endoteliais, fibroblastos, células musculares lisas e também nas plaquetas. A presença da subunidade β , comum em ambos os receptores, determina que o abciximab possa reagir com o receptor da vitronectina (LE BRETON, PLOW & TOPOL, 1996, p.1.646)

A eficácia e segurança no uso do abciximab, evidenciada em estudos com animais, forneceu as bases para uma série de ensaios clínicos. Estudos em primatas e cães mostraram que o bloqueio de 80% ou mais dos receptores plaquetários inibem quase totalmente a agregação plaquetária, sem causar sangramento espontâneo, sendo este valor, o alvo fixado para os estudos farmacológicos.

Estudos realizados em voluntários, testando diferentes doses da droga permitiram estabelecer o regime de 0,25 mg/kg em *bolus* seguido de uma infusão de 10 μ g/min, mantido entre 12 a 24 horas.

2.3 TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO.

2.3.1 TERAPIA TROMBOLÍTICA.

Nas últimas quatro décadas, observou-se uma constante e progressiva redução na mortalidade por infarto agudo do miocárdio. Inicialmente devida à implementação das unidades de cuidados coronários, na metade da década de 60, onde uma monitorização hemodinâmica mais sofisticada e melhor controle das arritmias levou a uma diminuição de 50% na mortalidade (ANTAMAN & BRAUNWALD In: BRAUNWALD, 1987, p. 1.185). A meados da década de 70, trabalhos experimentais realizados em cães, começavam a mostrar a importância da reperfusão nas primeiras horas do infarto (COSTANTINI et al., 1975, p.368; BOLOOKI et al., 1975, p. 395). No final da década de 70 iniciou-se a era da reperfusão, primeiro através da trombólise intracoronária (RENTROP et al., 1979, p. 92) e posteriormente por via intravenosa. O estudo GISSI-1 foi o primeiro ensaio randomizado em grande escala avaliando o efeito da terapia trombolítica sobre a mortalidade, demonstrando uma redução significativa na incidência de morte de 13% para 10,7% com o uso da estreptoquinase. Esta redução foi de quase 50% quando os pacientes foram tratados na primeira hora de início dos sintomas (GISSI, 1986, p. 397). O estudo ISIS-2 documentou o benefício no uso do AAS associado à terapia trombolítica, com uma redução de 42% na mortalidade (ISIS-2, 1988, p. 349). Posteriormente, no estudo GUSTO (The GUSTO investigators, 1993, p. 673) registrou-se uma mortalidade de 6,3% no grupo tratado com t-PA acelerado associado a heparina, em comparação com uma taxa de 7,4% no grupo tratado com estreptoquinase, significando uma redução de 14%. Um subgrupo de pacientes deste estudo foi submetido a análise angiográfica, onde foi avaliado a patência coronária, definida como a presença de fluxo coronário grau 2 ou 3, segundo a classificação descrita no estudo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)

(the TIMI Study Group, 1985, p. 932). Observou-se que os pacientes tratados com t-PA apresentavam maior índice de patência coronária que os pacientes tratados com estreptoquinase (81% vs. 60%; $p < 0,001$). O índice de reperfusão completa, isto é, fluxo coronário TIMI grau 3 também foi maior no grupo t-PA que no grupo estreptoquinase (54% vs. 32%,) (The GUSTO Angiographic investigators, 1993, p. 1.615).

Este estudo analisou também, a relação entre a patência coronária e a mortalidade, independente da terapia utilizada, e observou que, os pacientes com fluxo coronário grau 2 apresentavam uma mortalidade maior que os pacientes com fluxo normal (7,7% vs. 4,4%). Além disso, ficou demonstrado uma correlação entre a melhora da função ventricular e a diminuição da mortalidade.

A terapia trombolítica é atualmente o tratamento indicado para o infarto agudo do miocárdio, no entanto, apresenta importantes limitações. Entre elas, destaca-se que mesmo a mais potente das drogas trombolíticas, restabelece completamente o fluxo coronário em apenas 50% dos casos, além do que, nos pacientes que não se consegue restabelecer o fluxo TIMI grau 3, a mortalidade é duas a três vezes maior (The GUSTO Angiographic investigators, p. 1.618).

Além disso, a terapia trombolítica está associada a hemorragia intracraniana em aproximadamente 1% dos casos, usualmente com consequências graves.

A limitação da terapia trombolítica em restabelecer o fluxo coronário normal, pode ser explicada pelo seu efeito pró-trombótico (TOPOL, 1998a, p. 211). Após a degradação da fibrina pela terapia fibrinolítica, a exposição de trombina livre gera, automaticamente, mais trombina e promove a agregação plaquetária. Este **novo trombo plaquetário**, é resistente à terapia fibrinolítica, além de secretar o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), o qual é um potente antagonista da fibrinólise.

2.3.2 ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA.

Angioplastia primária ou direta, refere-se ao tratamento do infarto agudo do miocárdio através do procedimento intervencionista percutâneo, mas sem uso prévio de trombolíticos.

MEYER e colaboradores, iniciou as investigações do uso da angioplastia coronária em pacientes com terapia trombolítica prévia (1982, p. 905). Posteriormente, estudos de HARTZLER e colaboradores (1983, p. 965), sugerem o uso da angioplastia como uma alternativa à terapia trombolítica na fase aguda do infarto do miocárdio.

Vários estudos foram realizados para avaliar as vantagens do uso da angioplastia após a terapia trombolítica (TOPOL et al., 1987, p. 317; SIMOONS et al., 1988, p. 197; The TIMI study group, 1989, p. 618), mas mostraram índices de complicações mais altos comparado com a terapia trombolítica isolada ou à angioplastia primária .

A experiência no serviço de hemodinâmica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba iniciou-se a finais de 1983, quando foi realizada a primeira angioplastia primária por COSTANTINI e colaboradores (1991, p. 40).

As vantagens da angioplastia primária foram demonstradas no estudo PAMI (GRINES et al., 1993, p. 328) onde observou-se uma redução de 63% na mortalidade no grupo da angioplastia primária comparado com o grupo do trombolítico (2,6% vs. 6,5%; $p = 0.06$). Além disso, o risco de hemorragia intracraniana foi menor com angioplastia que com a terapia trombolítica, sendo esta uma das principais vantagens da angioplastia primária, especialmente em pacientes idosos. O benefício da angioplastia primária foi mantido no seguimento em 2 anos, observando-se uma menor incidência de isquemia recorrente e de revascularização da lesão alvo, assim como uma diminuição no desfecho composto de morte e reinfarto (NUNN et al., 1999, p. 640).

Uma população maior foi avaliada no estudo GUSTO IIb comparando a angioplastia primária contra a terapia fibrinolítica com t-PA acelerado. No grupo da angioplastia observou-se uma redução na incidência do desfecho primário composto de morte, infarto e revascularização da lesão alvo (13,7% vs. 9,6%; $p = 0.03$). Houve uma redução na mortalidade de 18% nos pacientes tratados com angioplastia, mas não foi estatisticamente significativa (The GUSTO IIb Angioplasty Substudy Investigators, 1997, p. 336).

Na tentativa de reduzir a isquemia recorrente e a reestenose nos pacientes tratados com angioplastia primária, foi desenhado o estudo piloto PAMI Stent. Este estudo analisou 312 pacientes, demonstrando uma mortalidade na fase hospitalar de 0,8%, e uma baixa incidência de isquemia recorrente e reinfarto, sugerindo que o implante de *stent* no infarto agudo do miocárdio era factível e seguro (STONE et al., 1998, p. 23). No seguimento em 6 meses foi demonstrada uma incidência de reestenose menor no grupo com *stent* comparada com a angioplastia simples com balão (STONE et al., 1999, p. 1.548). Um estudo randomizado multicêntrico em maior escala, o STENT PAMI, avaliou 900 pacientes randomizados para angioplastia simples com balão ou para implante de *stent*. Este estudo não registrou diminuição na mortalidade com o implante de *stent*, provavelmente devido à menor incidência de fluxo TIMI grau 3 observado no grupo de *stent*. No entanto, mostrou uma redução significativa em 6 meses, na necessidade de revascularização da lesão alvo e na incidência de reestenose (GRINES et al., 1999, p. 1.949).

Uma serie de 220 pacientes com infarto de parede anterior analisados por GARCIA e colaboradores (1999, p. 605), em que foram randomizados para angioplastia primária ou t-PA acelerado, mostrou uma redução significativa de 74% na mortalidade no grupo tratado com angioplastia (2,8% vs. 10,8%; $p = 0,02$), além de um menor índice de revascularização da lesão alvo, benefícios que foram mantidos no seguimento em 6 meses.

MICHELS e YUSUF (1995, p. 476) realizaram uma meta-análise de sete estudos randomizados comparando angioplastia primária com a terapia trombolítica. (O'NEILL et al., 1986, p. 812; DEWOOD et al., 1989, p. 418; RIBEIRO et al., 1993, p. 376; ELIZAGA et al., 1993, p. 411; ZIJLSTRA et al., 1993, p. 680; GIBBONS et al., 1993, p. 685; GRINES et al., 1993, p. 673). No total, foram analisados 1.145 pacientes, observando-se uma redução de 42% na mortalidade nos pacientes tratados com angioplastia primária. Outra meta-análise realizada por WEAVER e colaboradores (1997, p. 2.093) analisou 10 estudos randomizados envolvendo 2.606 pacientes, demonstrando uma redução significativa de 34% na mortalidade nos pacientes tratados com angioplastia primária comparado com a terapia trombolítica, além de uma menor incidência de reinfarto e complicações hemorrágicas.

Em síntese, algumas das vantagens da angioplastia primária sobre a terapia trombolítica são: a) maior índice de patência coronária, em torno de 90% para angioplastia comparado com 65% para a trombólise; b) menor incidência de hemorragia intracraniana; c) melhora na sobrevida; d) tempo de hospitalização menor; e) diminuição na incidência de isquemia recorrente e reinfarto (STEG & SEKNADJI, 1998, p. 9; ANTMAN & BRAUNWALD In: BRAUNWALD, 1997, p. 1.221).

Apesar destas vantagens, os eventos isquêmicos maiores ocorrem com uma incidência entre 5% e 15%, além da necessidade da repetição da revascularização da lesão alvo em 35% dos pacientes (BRENER et al., 1998, p. 735)

Sabendo que as plaquetas são o eixo na iniciação destas complicações isquêmicas, nos últimos anos têm sido desenhados vários estudos randomizados avaliando o benefício no uso das novas drogas inibidoras da agregação plaquetária, com o objetivo de minimizar a incidência destes eventos coronários posteriores à reperfusão inicial.

2.3.3 USO DO ABCIXIMAB

O estudo EPIC inaugurou em 1994 a era das drogas inibidoras da GP IIb/IIIa na cardiologia. Este estudo analisou 2.099 pacientes submetidos a angioplastia coronária e que tinham alto risco de apresentar complicações agudas, e demonstrou uma redução de 35% no desfecho primário composto de morte, infarto agudo do miocárdio e reintervenção urgente, nos pacientes tratados com abciximab (The EPIC Investigators, 1994, p. 956). Estes benefícios foram mantidos no seguimento em seis meses e em três anos, principalmente na necessidade de nova revascularização da lesão alvo (TOPOL et al., 1994, p. 881; TOPOL et al., 1997, p. 479). No subgrupo de pacientes com angina instável ou IAM sem onda Q, a terapia com abciximab demonstrou uma redução de 70% no desfecho composto em 30 dias e de 30% em 6 meses (LINCOFF et al., 1997, p.149). No entanto, apesar dos benefícios mostrados, registrou-se uma incidência duas vezes maior nas complicações hemorrágicas com o uso de abciximab.

O estudo EPILOG mostrou que estes benefícios poderiam ser extrapolados dos pacientes de alto risco para todos os pacientes submetidos a angioplastia coronária, demonstrando além disso, que o uso de baixa dose de heparina ajustada pelo peso do paciente, junto com a retirada mais precoce da bainha vascular e a suspensão da infusão de heparina após o procedimento diminui o risco de complicações hemorrágicas sem prejudicar a prevenção de eventos isquêmicos (The EPILOG Investigators, 1997, p. 1.689)

O estudo CAPTURE analisou pacientes com angina instável refratária que foram submetidos a angioplastia coronária, sendo randomizados para a terapia com abciximab ou placebo, administrada 18 a 24 horas antes do procedimento e mantida até pelo menos 1 hora após a angioplastia. Este estudo foi interrompido após a entrada de 1.265 pacientes dos 1.400 planejados devido a mostrar uma clara superioridade do tratamento com abciximab. O estudo

mostrou uma redução nos eventos pré-procedimento e periprocedimento (The CAPTURE Investigators, 1997, p. 1.429; KLOOTWIJK et al., 1998, p. 1.358), provavelmente como resultado da estabilização da placa instável, transformando-a em uma placa **passiva** (ADGEY, 1998. p. D17).

O benefício do uso do abciximab em pacientes submetidos a implante eletivo de *stents* foi analisado no estudo EPISTENT, onde foram randomizados 2.399 pacientes em três braços: a) *stent* mais abciximab; b) *stent* mais placebo; e c) angioplastia mais abciximab, demonstrando uma redução na incidência do desfecho primário composto de morte, infarto e revascularização urgente nos primeiros 30 dias em favor de ambos os grupos tratados com abciximab comparado ao grupo de *stent* mais placebo (The EPISTENT Investigators, 1998, p. 87). Este benefício foi mantido no seguimento em 6 meses, com uma redução no risco de morte e infarto do miocárdio, em favor de ambos os grupos tratados com abciximab. (LINCOFF et al., 1999, p.319). O uso do abciximab não mostrou diminuir a necessidade de revascularização da lesão alvo em longo prazo. No entanto, no subgrupo de pacientes diabéticos houve uma redução significativa na incidência de revascularização da lesão alvo no grupo de *stent* mais abciximab comparado com o grupo *stent* mais placebo (8,1% vs. 16,6%; $p = 0.021$) (MARSO et al., 1999, p. 2.477).

As vantagens no uso do abciximab em pacientes com infarto agudo do miocárdio, submetidos a angioplastia coronária, foram inicialmente avaliados num subgrupo de 64 pacientes do estudo EPIC. Destes 64 pacientes, 42 foram tratados com angioplastia primária e 22 tiveram angioplastia de resgate. Observou-se em 30 dias, uma redução de 83% no desfecho primário composto de morte, infarto e revascularização urgente (26,1% para o grupo placebo vs. 4,5% no grupo abciximab; $p = 0,06$). No seguimento em 6 meses a redução nos eventos

isquêmicos foi maior, de 47,8% com placebo a 4,5% com abciximab (redução de 91%; $p=0,002$) (LEFKOVITS et al., 1996, p. 1.045).

O estudo RAPPORT foi o primeiro estudo randomizado, desenhado para avaliar o efeito do bloqueio dos receptores GP IIb/IIIa com o abciximab, em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a angioplastia primária. Em 6 meses, não foi observada diferença entre os grupos com e sem abciximab no desfecho primário composto de morte, infarto e nova revascularização, eletiva ou de emergência (28% em ambos os grupos). No entanto, na fase aguda houve uma redução importante de 66% no desfecho composto de morte, reinfarto e revascularização urgente em 7 dias no grupo abciximab contra o placebo (9,9% vs. 3,3%, $p = 0,003$). O benefício do uso da droga se manteve no seguimento em 30 dias, com uma redução de 48% dos eventos coronários em favor do grupo tratado com abciximab (11,2% vs. 5,8%, $p = 0,03$). Houve uma maior incidência de complicações hemorrágicas associadas ao uso do abciximab (16,6% no grupo abciximab vs. 9,5% no grupo placebo), devido em parte a que o desenho duplo-cego do estudo não permitia descontinuar a infusão de heparina após o procedimento para a retirada precoce do introdutor arterial (BRENER et al., 1998, p. 734)

Ao contrário do demonstrado no estudo EPIC, não se observou no estudo RAPPORT benefícios com o uso do abciximab no seguimento em seis meses. Uma provável explicação para esta diferença poderia ser as mudanças na prática da intervenção coronária, já que com a retaguarda dos *stents*, as angioplastias nos estudos subseqüentes foram mais agressivas e com resultados nitidamente melhores (TOPOL, 1998b, p. 38). Isto fica ressaltado pela incidência similar de eventos coronários nos grupos tratados com abciximab (28% e 27%), enquanto que no grupo placebo os resultados foram significativamente melhores no estudo RAPPORT que no estudo EPIC (28% vs. 35%) (BRENER et al, p. 738)

Em um estudo não randomizado de 182 pacientes realizado por AZAR e colaboradores (1998, p.1.996) foi demonstrado uma redução em 30 dias no desfecho composto de morte, reinfarto e revascularização da lesão alvo de 13,5% no grupo controle para 4% no grupo abciximab e para 2,4% no subgrupo de pacientes nos que foi completada as 12 horas de infusão.

NEUMANN e colaboradores (1998, p.2.700) demonstraram em uma série de 200 pacientes uma melhora significativa na função ventricular nos pacientes tratados com abciximab, além de uma melhora no fluxo sanguíneo, avaliado através do doppler intravascular, sugerindo uma melhora na perfusão microvascular.

A segurança do uso das drogas inibidoras dos receptores GP IIb/IIIa em combinação com terapia trombolítica foi avaliada inicialmente no estudo piloto TAMI-8 (KLEIMAN et al., 1993, p. 381), e os benefícios desta combinação foram demonstrados nos resultados recentemente publicados do estudo TIMI-14 (ANTMAN et al., 1999, p. 2.720). O objetivo do estudo era avaliar o índice de fluxo TIMI grau 3 na artéria relacionada ao infarto após o uso de terapia trombolítica associada com abciximab. O regime de 50 mg de alteplase combinado com abciximab, mostrou uma taxa de fluxo TIMI grau 3 em 90 minutos de 76% comparados com 57% no grupo controle ($p = 0.08$). Na segunda fase do estudo, houve uma melhora de 67% no índice de fluxo TIMI grau 3 em 60 minutos no grupo tratado com 50 mg de alteplase, abciximab e baixa dose de heparina, comparado com o controle (72% vs. 43%, $p = 0,0009$). Aos 90 minutos a melhora foi de 24% (77% vs. 62%). O braço tratado só com abciximab mostrou uma taxa de fluxo TIMI 3 em 90 minutos de 32%, semelhante à observada em outros estudos com o uso isolado de estreptoquinase na dose padrão. A incidência global de complicações hemorrágicas maiores foi de 7%, com 1.1% de hemorragia intracraniana. O risco de sangramento foi maior nos grupos de estreptoquinase (10%), observando-se uma

relação direta com o incremento das doses. Em 30 dias a mortalidade foi de 4% e houve 31% de revascularização urgente.

Em síntese, o estudo mostrou que o abciximab associado com alteplase na metade da dose padrão, facilita a trombólise, com um aumento precoce na taxa de fluxo TIMI grau 3, sem provocar um aumento no risco de sangramento maior. Além disso, foi demonstrada uma melhora na reperfusão miocárdica a nível microvascular com o uso desta terapia combinada (LEMOS et al., 2.000, P. 239)

No estudo ADMIRAL (MONTALESCOT, 1999) foram analisados 300 pacientes submetidos a angioplastia primária e implante de *stent*, randomizados para receber abciximab ou placebo, administrada de forma precoce, antes da colocação do introdutor arterial. A taxa de fluxo TIMI grau 3 foi maior no grupo abciximab tanto na primeira angiografia (21% vs. 10%, $p < 0,01$) como em 24 horas (86% vs. 78%, $p < 0,05$). Na análise do desfecho composto de morte, infarto e revascularização urgente em 30 dias, observou-se uma redução de 46.5% (10,7% vs. 20%, $p < 0,03$). Não houve diferença no risco de sangramento maior entre ambos os grupos (abciximab 4,0% vs. placebo 2,6%, $p = 0,5$), no entanto observou-se um aumento na incidência de sangramento menor (abciximab 6,7% vs. placebo 1,3%, $p = 0,02$).

O estudo piloto GRAPE já tinha mostrado previamente um índice de perfusão completa semelhante, com quase 20% de fluxo TIMI 3 aos 45 minutos após a administração do abciximab (MERKOHOF et al., 1999, p. 1.528).

Os resultados iniciais do estudo CADILLAC (STONE,1999) foram recentemente apresentados na 72^o sessões científicas da *American Heart Association*. Este estudo avaliou 2.081 pacientes com infarto agudo do miocárdio randomizados em quatro grupos: angioplastia primária com e sem abciximab e implante de *stent* com e sem abciximab. Demonstrou uma incidência de fluxo TIMI grau 3 em 96,7% dos pacientes do grupo com

implante de *stent* mais abciximab; 92,1% no grupo de *stent* sem abciximab, não sendo observado diferença significativa entre os dois grupos de angioplastia, com uma taxa de 95% de fluxo TIMI grau 3. Entre os 1.961 pacientes analisados, a mortalidade foi de 1,4%, com 0,4% de re-infarto e revascularização da lesão alvo em 0,9%. Não houve diferença significativa na mortalidade e na incidência de reinfarto entre os quatro grupos. No entanto, a incidência de revascularização da artéria culpada foi significativamente maior no grupo de angioplastia comparado com o grupo de angioplastia com abciximab (2,5% vs. 0,25% respectivamente, $p = 0,08$). Houve uma redução significativa na isquemia recorrente em ambos os grupos tratados com abciximab (4,9% para 1,4% no grupo de angioplastia; e de 3,9% para 1,2% no grupo de *stent*; $p = 0,004$). A incidência de complicações hemorrágicas variou de 3 a 5% com uma taxa de hemorragia intracraniana de 0 a 0,4%. Como em outros estudos, observou-se uma diminuição no índice de fluxo TIMI 3 nos pacientes submetidos a implante de *stent*, mas o uso do abciximab mostrou prevenir esta redução (STONE, 1999).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

No período de novembro de 1997 a junho de 1999, foram admitidos no serviço de hemodinâmica do Centro de Diagnose Cardiovascular da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Paraná, Brasil, 163 pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e que foram submetidos a angioplastia primária. Foi desenhado um estudo longitudinal, não randomizado, com dados históricos selecionados do banco de dados, segundo os critérios de inclusão. Para os fins deste estudo foi definido infarto agudo do miocárdio como:

- a) dor precordial típica, com duração maior que 30 minutos sem alívio com o uso de vasodilatador, e inferior a 12 horas;
- b) elevação do segmento ST no eletrocardiograma maior ou igual a 1 mm, em pelo menos duas derivações;
- c) presença no eletrocardiograma de bloqueio de ramo esquerdo recente ou presumivelmente recente;
- d) oclusão da artéria coronária, total ou parcial, com aspecto angiográfico de trombo recente.

Pacientes em choque cardiogênico, com uso prévio de trombolíticos ou com mais de 12 horas de evolução desde o início da dor até a chegada no hospital, foram excluídos desta análise.

Um total de 137 pacientes preencheram estes critérios e foram divididos em dois grupos: um grupo de 26 pacientes que receberam durante o procedimento, de forma não randomizada, o abciximab (grupo abciximab); e o outro grupo de 111 pacientes que receberam a terapia convencional na angioplastia primária (grupo controle).

3.2 ABORDAGEM NA SALA DE HEMODINÂMICA.

Na admissão, todos os pacientes foram classificados clinicamente, segundo os critérios de Killip e Kimball (ver anexo 3), surgindo porém, um grupo não classificável pela presença de bradi-taquiarritmias graves, nos quais o comprometimento hemodinâmico poderia não corresponder a uma insuficiência miocárdica (MUNHOZ, 1994, p. 92).

Todos os pacientes receberam antes do procedimento intervencionista 300 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) por via oral, mais 10.000 unidades de heparina por via endovenosa, em dose não ajustada pelo peso. Doses adicionais de 5.000 unidades de heparina foram administradas durante o procedimento, para manter o tempo de coagulação ativada (TCA) acima de 300 segundos.

Após assinatura do termo de consentimento, o paciente foi conduzido ao laboratório de hemodinâmica, onde foram realizadas as medidas de rotina para o preparo cirúrgico.

Posterior à punção da artéria femoral comum colocou-se um introdutor de calibre 7 ou 8 *French*. Foi tentado puncionar somente a parede anterior da artéria para diminuir as chances de complicações hemorrágicas. Em dois pacientes não foi possível o acesso por via femoral, sendo realizado através da dissecação da artéria braquial direita, utilizando-se nestes casos um cateter *Sones 8 French* para a angiografia e a ventriculografia, e um cateter *Brachial 7 French* para a angioplastia.

Com um cateter *pig-tail* foram realizadas ventriculografias na projeção oblíqua anterior direita em 30° e oblíqua anterior esquerda em 45°-50°; seguida de arteriografia da coronária não relacionada com o infarto, sugerido pelo eletrocardiograma, em pelo menos duas projeções; posteriormente usando um cateter guia pré-formado, foi feita a arteriografia da coronária responsável pelo infarto; foi ultrapassada a lesão culpada com uma guia de 0,014

polegadas e 180 cm (*Choice PT® - Scimed/Boston Scientific* ou *Galeo® floppy - Biotronik*). Foram utilizados cateteres balão de rápida troca (*Bonnie - Boston Scientific; Europass - Cordis ou Supreme - Biotronik*), com diâmetros entre 2,0 e 4,0 mm, para a dilatação da lesão, usando-se inicialmente baixa pressão, entre 2 a 6 atmosferas. Foram implantados *stents* em 18 pacientes (69,3%) do grupo abciximab e em 55 (49,5%) do grupo controle. O uso dos *stents* ficou por decisão do operador. Os *stents* foram implantados com alta pressão, entre 10 e 20 atmosferas. Foram usados seis tipos diferentes de *stents* tubulares: *AVE GFX, NIR, MultiLink, JO Stent, Tenax e V-Flex*. Em 13 pacientes, 2 do grupo abciximab e 11 do grupo controle, o *stent* foi implantado de forma direta sem pré-dilatação.

Nos 26 pacientes do grupo abciximab, o inibidor plaquetário foi utilizado durante a angioplastia coronária na dose de 0,25 mg/kg em *bolus*, seguida de uma infusão por 12 horas a 0,125 µg/kg/min (máximo de 10µg/min). O uso do abciximab foi por decisão do operador, uma vez descartadas suas contra-indicações (ver anexo 4). A droga foi administrada em todos os 26 pacientes, posterior à primeira dilatação com o cateter balão.

Após a angioplastia todos pacientes foram tratados com:

- a) 200 mg/dia de AAS por via oral;
- b) 25-75 mg/dia de captopril;
- c) 25-100 mg/dia de atenolol, se não houve contra-indicações para uso de β-bloqueador;
- d) pacientes nos quais foi implantado *stent*, receberam 250 mg de ticlopidina duas vezes ao dia, por 30 dias.

No grupo controle foi administrado 30.000 unidades/dia de heparina em infusão contínua por via endovenosa durante 24 a 48 horas.

A bainha vascular foi retirada entre 6 a 12 horas após o procedimento, com controle prévio do TCA, que foi medido utilizando o equipamento *Hemochron® 801*.

Foi proposto a todos os pacientes, um reestudo angiográfico antes da alta hospitalar. Os pacientes receberam alta entre o 4º e o 10º dia.

3.3 COLETA DOS DADOS.

Os dados clínicos foram obtidos durante a hospitalização e inseridos no banco de dados com o uso do programa *Hemopac*. Todos os dados foram verificados através da revisão retrospectiva dos prontuários médicos. Foi realizado seguimento dos pacientes em 30 dias e em seis meses, através de contato telefônico e/ou pela revisão dos prontuários médicos.

Foi avaliado na fase hospitalar o desfecho composto de:

- a) morte, de qualquer causa;
- b) nova revascularização da lesão culpada, seja por angioplastia ou cirurgia.

Também foi analisado a incidência de reoclusão, definida como, a oclusão total de uma artéria coronária previamente aberta por recanalização espontânea, farmacológica ou mecânica, inicialmente ocluída (MUNHOZ, 1994, p. 42). Os pacientes que apresentaram reoclusão coronária e foram submetidos a nova angioplastia ou cirurgia, foram considerados somente no desfecho de nova revascularização para a análise do desfecho composto.

O reinfarto clínico não foi analisado devido à limitação de realizar na maior parte dos pacientes a dosagem da isoenzima MB da creatinofosfoquinase.

No seguimento em 30 dias e em 6 meses, foi analisado o desfecho composto de:

- a) morte de qualquer causa;
- b) infarto agudo do miocárdio não fatal;
- c) nova revascularização da lesão culpada, seja por angioplastia ou cirurgia.

As complicações hemorrágicas foram classificadas como sangramento maior, menor ou insignificante segundo os critérios do estudo TIMI (RAO et al., 1988, p. 1).

Foi considerado sucesso angiográfico o restabelecimento do fluxo sanguíneo na artéria coronária responsável pelo infarto no final do procedimento. Considerou-se como sucesso clínico quando o paciente teve alta do hospital.

3.4 ANÁLISE ANGIOGRÁFICA

As imagens digitais da coronariografia e da ventriculografia obtidas através do aparelho *Integris 3000* da Philips, foram gravadas em *compact disk* e posteriormente analisadas *off-line* por um único operador, utilizando o programa *MedView* da *Medcon Ltd. Telemedicine Technology*. Na análise do grau de fluxo coronário, os casos onde houve dúvida foram submetidos à avaliação de mais dois cardiologistas intervencionistas.

3.4.1 Angiografia Coronária Quantitativa

Analisou-se o fluxo coronário através da classificação descrita no estudo TIMI fase I (tabela 1). Foi avaliado o fluxo coronário na angiografia inicial (TIMI inicial), no final da angioplastia (TIMI final) e no reestudo (TIMI reestudo), prévia administração intracoronária de 10 a 20 mg de mononitrato de isossorbida.

Foi realizada a análise da Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ), pelo método de detecção das bordas (FOLEY, 1994, p.364), obtendo-se as seguintes medidas:

- a) Diâmetro Luminal Mínimo (DLM);
 - na angiografia inicial (DLM Inicial);
 - no final da angioplastia (DLM Final);
- b) Diâmetro de Referencia (DRf);

- c) porcentagem de estenose do diâmetro (%EST);
- na angiografia inicial (% EST Inicial);
 - no final da angioplastia (%EST Residual)

Tabela 1. CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE FLUXO TIMI

Grau 0 (sem perfusão): não há fluxo anterógrado além do ponto de oclusão

Grau 1 (penetração sem perfusão): o material de contraste passa além da obstrução, mas não consegue opacificar o leito distal durante o tempo da seqüência da filmagem.

Grau 2 (perfusão parcial): o material de contraste passa através da obstrução e opacifica o leito distal. No entanto, a velocidade de entrada do material de contraste distal à obstrução, ou a velocidade como é lavado o contraste (ou ambas situações), são perceptivelmente mais lentas comparadas com a velocidade nas áreas não perfundidas pela artéria previamente ocluída, p ex., na artéria coronária oposta ou no leito coronário proximal à obstrução.

Grau 3 (perfusão completa): O fluxo anterógrado no leito distal à obstrução ocorre tão rapidamente como no leito proximal, e o material de contraste é lavado na área afetada à mesma velocidade que no leito não afetado ou que na artéria oposta.

Fonte: The TIMI study group. 1985, p. 933.

Em cada caso foi calibrado o sistema usando o segmento distal do cateter guia, sendo selecionado o quadro da angiografia o mais próximo possível da diástole e analisou-se o segmento lesado em duas projeções ortogonais obtendo-se uma média destes parâmetros.

Em base a estas medidas definiu-se como resultado angiográfico subótimo:

- a) estenose residual maior que 40% no caso de angioplastia simples com balão;
- b) estenose residual maior que 15% no caso de implante de stent;
- c) imagem sugestiva de trombo intracoronário no final do procedimento;
- d) dissecação da íntima não tratada com *stent*.

3.4.2 Análise da Função Ventricular

Foi analisada de forma pareada a função ventricular na fase aguda do infarto e no reestudo. Calculou-se a função ventricular global na ventriculografia em oblíqua anterior direita a 30°, pelo método da área-longitude (KENEDY & SHEEHAN In: PEPINE, 1989, p. 159).

A função ventricular regional foi avaliada através do método da linha central (SHEEHAN et al., 1986, p.294). Este método mede o movimento ao longo de 100 cordas dispostas de forma perpendicular a uma **linha central** desenhada no meio dos contornos de fim de diástole e de fim de sístole, distribuídas uniformemente ao longo dela. A normalização nas diferenças do tamanho cardíaco de cada paciente se faz dividindo o movimento de cada corda pela longitude do perímetro de fim de diástole, para produzir 100 frações de encurtamento. Estas frações se convertem em unidades de Desvio Padrão (DP) do movimento médio de uma população normal de referência. O limiar para hipocinesia é de 1 DP ou mais abaixo do normal, e para acinesia mais de 3 DP abaixo do normal.

Na região relacionada com o infarto, calculou-se a media das cordas hipocinéticas contíguas, expressadas como DP/corda, obtendo-se o índice de mobilidade da parede. Também foi determinado o número de cordas hipocinéticas dentro da região de interesse (ver anexo 5).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Recorreu-se à análise descritiva dos dados através de tabelas, quadros e gráficos. As variáveis contínuas foram expressas como $\text{media} \pm \text{DP}$ ou mediana. As variáveis discretas foram expressas em percentagem e contagem.

Para a comprovação dos objetivos levantados no trabalho foram utilizados os testes **Comparação entre duas Proporções**, paramétrico **t de Student** e os não paramétricos **Mann-Whitney** (através do programa *Primer of Biostatistic*). Para as amostras independentes utilizou-se o método do **Qui-Quadrado com correção de Yates e Exato de Fisher** (pelo programa *Epi-Info*).

Também foram utilizados os testes **t de Student pareado** e o não paramétrico **Wilcoxon**, para amostras relacionadas.

O nível de significância mínimo adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

Neste estudo foram analisados 137 pacientes consecutivos submetidos a angioplastia primária em infarto agudo do miocárdio. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 26 pacientes que receberam o inibidor GP IIb/IIIa abciximab durante a intervenção (grupo abciximab) e 111 pacientes com tratamento convencional após angioplastia primária (grupo controle). Ambos os grupos foram homogêneos nas características demográficas e clínicas basais, que encontram-se resumidas na tabela 2.

O sexo masculino predominou em ambos os grupos (76,9% no grupo abciximab contra 74,8% no grupo controle; $p = 0,97$); a idade variou entre 37 e 80 anos no grupo abciximab e entre 36 e 85 anos no grupo controle, sem diferença significativa entre as médias ($57,3 \pm 12,8$ x $59 \pm 11,8$; $p = 0,775$).

O fator de risco mais freqüente foi a hipertensão arterial sistêmica, seguido de tabagismo, história familiar, hipercolesterolemia e diabetes, com freqüência similar em ambos os grupos (ver tabela 2). Dos antecedentes cardiovasculares, observou-se 1 paciente com cirurgia prévia de enxerto aorto-coronário no grupo abciximab e nenhum no grupo controle (3,8% x 0%; $p = 0,439$); 2 pacientes no grupo abciximab e 9 no grupo controle tinham infarto prévio (7,7% x 8,1%; $p = 0,739$) e 3 pacientes no grupo abciximab contra 5 no grupo controle referiam angioplastia prévia (11,5% x 4,5%; $p = 0,365$).

Na análise da classe funcional de ingresso, segundo a classificação de Killip e Kimball, observou-se uma diferença não significativa na freqüência de pacientes em classe I em favor do grupo abciximab (73,1% x 55%; $p = 0,184$). Agrupados os pacientes de classe funcional I e II, não foi observada diferença entre os grupos (ver tabela 2).

Tabela 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

	Abciximab (n= 26)	Controle (n= 111)	<i>p</i>	
Idade (anos)	57,3 ± 12.8	59,0 ± 11.8	0,775	NS
Masculino	76,9% (20)	74,8% (83)	0,980	NS
Feminino	23,1% (6)	25,2% (28)	0,980	NS
Fatores de risco:				
Hipertensão Arterial	46,2% (12)	40,5% (45)	0,757	NS
Diabetes	15,4% (4)	10,8% (12)	0,750	NS
Tabagismo	30,8% (8)	39,6% (44)	0,543	NS
Colesterol	30,8% (8)	27,0 % (30)	0,884	NS
Historia Familiar	26,9% (7)	36,9% (41)	0,463	NS
Antecedentes Cardiovasculares				
Cirurgia prévia	3,8% (1)	0,0% (0)	0,439	NS
ATC prévia	11,5% (3)	4,5% (5)	0,365	NS
Infarto do miocárdio prévio	7,7% (2)	8,1% (9)	0,739	NS
Classe Killip-Kimball				
I	73,1% (19)	55,0% (61)	0,184	NS
II	7,7% (2)	27,9% (31)	0,184	NS
I + II	80,8% (21)	82,9% (92)	0,974	NS
III	11,5% (3)	10,8% (12)	0,806	NS
Não Classificável	7,7 % (2)	6,3% (7)	0,857	NS
Tempo Dor/Recanalização (min)	277,7 ± 153.5 256 *	296,6± 146.5 270 *	0,418	NS
valor pico CPK	961,1 ± 155,1	930,7± 198,6	0,746	NS

* Valor da mediana

No grupo abciximab houve 3 pacientes em classe III contra 12 pacientes no grupo controle, sem diferença significativa (11,5% x 10,8%; $p = 0,806$). Nove pacientes, 2 no grupo abciximab e 7 no grupo controle, ingressaram com bloqueio atrioventricular total (não Classificáveis), sem diferença entre os grupos (**ver** tabela 2).

O tempo desde o início da dor precordial até a recanalização, isto é, o restabelecimento do fluxo sanguíneo, na artéria responsável pelo infarto foi discretamente mais prolongado no grupo controle (mediana de 256 minutos no grupo abciximab contra 270 minutos no controle; $p = 0,418$). O tempo desde a chegada do paciente no hospital até a recanalização da artéria variou entre 15 e 120 minutos em ambos os grupos (mediana de 35 minutos no grupo abciximab e de 34 minutos no grupo controle ; $p = 0,418$).

Os grupos foram homogêneos também nas características angiográficas (**ver** tabela 3). Doença multiarterial estava presente em 42,3% dos pacientes no grupo abciximab e em 55,9% do grupo controle, sem diferença significativa ($p = 0,302$). Em 3 pacientes (2,7%) do grupo controle havia comprometimento do tronco da coronária esquerda.

No grupo abciximab houve um predomínio da coronária direita como responsável do infarto (57,7% x 40,5%; $p = 0,170$), entanto que no grupo controle a artéria predominante foi a coronária descendente anterior (34,6% x 44,2%; $p = 0,502$). A artéria circunflexa foi responsável pelo infarto em 3,8% dos pacientes do grupo abciximab e em 10,8% do grupo controle, ($p = 0,468$). Enxerto aorto-coronário de safena para o ramo descendente anterior esteve presente apenas em 1 paciente (3,8%) do grupo abciximab; o ramo diagonal observou-se somente em 5 pacientes (4,5%) do grupo controle, não havendo diferença significativa entre os grupos (**ver** tabela 3).

Tabela 3. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS.

	Abciximab (n=26)	Controle (n=111)	p	
Multiarterial	42,3% (11)	55,9% (62)	0,302	NS
Implante de Stent	69,2% (18)	49,5% (55)	0,111	NS
Vaso Culpado				
DA	34,6% (9)	44,2% (49)	0,502	NS
CD	57,7% (15)	40,5% (45)	0,170	NS
Cx	3,8% (1)	10,8% (12)	0,468	NS
Dg	0,0% (0)	4,5% (5)	0,603	NS
Safena	3,8% (1)	0,0% (0)	0,414	NS
Parede Infartada				
Anterior	38,5% (10)	46,9% (52)	0,578	NS
Inferior	57,7% (15)	45,0% (50)	0,343	NS
Lateral	3,8% (1)	8,1% (9)	0,734	NS
Tipo de Lesão				
B1	30,8% (8)	27,9% (31)	0,789	NS
B2	61,5% (16)	67,6% (75)	0,858	NS
C	7,7% (2)	4,5% (5)	0,795	NS
Circulação Colateral	30,8% (8)	36,0% (40)	0,786	NS
Fração de Ejeção (%)	55,5 ± 15	53,3 ± 13,7	0,723	NS

A localização do infarto foi a parede anterior em 38,5% e 46,9%, inferior em 57,7% e 45% e lateral em 3,8% e 8,1 %, nos grupos abciximab e controle, respectivamente, sem diferença significativa (ver tabela 3).

Os tipos de lesões tratadas, segundo a classificação da Força Tarefa (RYAM et al. 1988, p. 529) estão descritos na tabela 3, com incidência semelhante entre os grupos.

Observou-se uma maior frequência do implante de *stent* no grupo abciximab comparado com o grupo controle, mas não foi significativo. (69,2% x 49,5%, $p = 0,11$).

Nenhum caso de sangramento maior foi registrado em ambos os grupos. A incidência de sangramento menor foi discretamente maior no grupo abciximab (11,5%) que no grupo controle (10,8%), embora sem diferença significativa ($p = 0,944$). Em 1 paciente (3,8%) foi necessário suspender a infusão de abciximab, por a apresentar hematoma no braço direito após punção para a coleta de sangue. Nenhum paciente necessitou reposição de hemoderivados. As causas de sangramento menor estão resumidas na tabela 4. A mediana do TCA foi de 325 segundos no grupo abciximab e de 313 segundos no grupo controle, sem diferença significativa.

Tabela 4. COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS MENORES.

COMPLICAÇÃO	Abciximab (n=26)	Controle (n=111)	<i>p</i>
Hematoma Inguinal	0	5,4% (6)	
Hematoma em Braço	3,8 % (1)	0	
Sangramento no local da punção	7,6% (2)	5,4% (6)	
TOTAL	11,4% (3)	10,8% (12)	0,944

Sucesso angiográfico foi observado em 100% dos pacientes do grupo abciximab e em 97,3% do grupo controle ($p=0,529$).

Foi realizado reestudo angiográfico em 25 pacientes (96,1%) do grupo abciximab e em 89 (80,2%) do grupo controle ($p = 0,076$). No grupo abciximab 1 paciente (3,9%) não aceitou

realizar o reestudo. No grupo controle 22 pacientes (19,8%) não foram submetidos a reestudo devido a:

- a) obstrução ilíaco-femoral em 2 pacientes;
- b) lesão crítica do tronco da coronária esquerda associada em 3 pacientes;
- c) morte em 4 pacientes;
- d) reoclusão e nova angioplastia em 3 pacientes;
- e) instabilidade hemodinâmica em 1 paciente;
- f) evasão do hospital em 1 caso;
- g) negativa do paciente ou do cardiologista clínico em 8 casos.

O tempo médio de reestudo foi de $4,7 \pm 1,3$ dias para o grupo abciximab e de $4,8 \pm 1,8$ dias para o grupo controle, ($p=0,716$).

Na análise do fluxo coronário (tabela 5), observou-se na angiografia inicial, fluxo TIMI grau 0 em 69,2% dos pacientes do grupo abciximab e em 78,4% do grupo controle ($p=0,342$); e fluxo TIMI grau 1 em 7,7% e 9,9%, respectivamente ($p=0,785$). O grupo abciximab apresentou maior índice de fluxo TIMI 2 na admissão comparado com o grupo controle (23,1% vs. 10,8%), embora esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=235$). Somente 1 paciente (0,9%) do grupo controle apresentava fluxo normal na primeira angiografia.(tabela 5)

No final do procedimento foi avaliado o fluxo coronário, prévia administração de vasodilatador intracoronário. Observou-se no grupo abciximab uma taxa de fluxo TIMI 3 de 76,9% comparado com 83,8% no grupo controle, sem diferença significativa ($p = 0,585$) e fluxo TIMI 2 em 23,1% versus 13,5%, respectivamente, ($p=0,387$). Nenhum paciente no grupo abciximab apresentou fluxo TIMI 0 ou 1 no final do procedimento, entanto que 3 pacientes (2,7%) do grupo controle tinham fluxo TIMI 1.

No reestudo angiográfico, dos 25 pacientes reestudados no grupo abciximab (96,2% da amostra), todos apresentavam fluxo TIMI 3. No grupo controle, dos 89 pacientes submetidos a reestudo angiográfico, observou-se fluxo TIMI 3 em 92,1%; e fluxo TIMI 2 em 6,7% dos pacientes. Um paciente (1,1%) apresentou oclusão total (TIMI 0) no reestudo, sem suspeita clínica, bioquímica ou eletrocardiográfica de reoclusão e foi submetido a cirurgia de revascularização de forma eletiva no mesmo internamento.

Tabela 5. ANÁLISE DO FLUXO CORONÁRIO

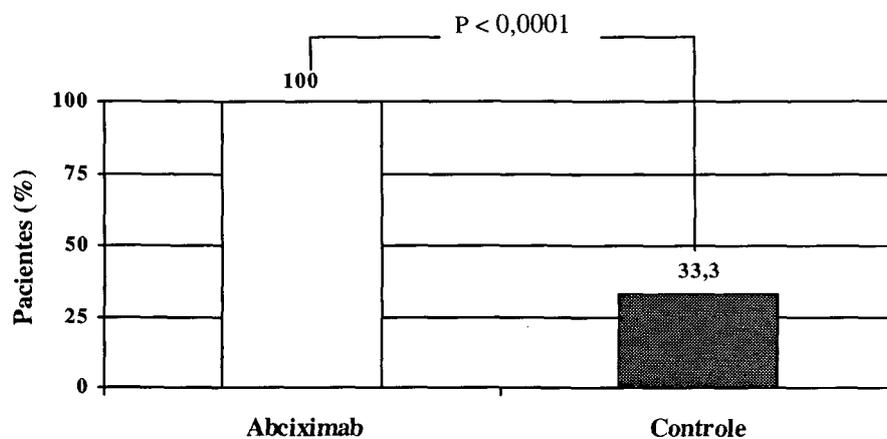
Grau de Fluxo coronário	Abciximab (n=26)	Controle (n=111)	p	
TIMI inicial				
Grau 0	69,2% (18)	78,4 (87)	0,342	NS
Grau 1	7,7% (2)	9,9% (11)	0,785	NS
Grau 2	23,1% (6)	10,8% (12)	0,235	NS
Grau 3	0	0,9% (1)	0,755	NS
TIMI final				
Grau 0	0	0		
Grau 1	0	2,7% (3)	0,486	NS
Grau 2	23,1% (6)	13,5% (15)	0,387	NS
Grau 3	76,9% (20)	83,8% (93)	0,585	NS
TIMI reestudo				
	(n=25)	(n=89)		
Grau 0	0	1,1% (1)	0,756	NS
Grau 1	0	0		
Grau 2	0	6,7% (6)	0,356	NS
Grau 3	100% (25)	92,1% (82)	0,890	NS

Foram analisados os pacientes que apresentavam fluxo TIMI diferente de 3 (0; 1 ou 2) no final da angioplastia (tabela 6) e observou-se que, no grupo abciximab dos 6 pacientes com fluxo TIMI final menor que grau 3, no reestudo angiográfico, os 6 pacientes (100%) tinham fluxo TIMI grau 3. No grupo controle, dos 18 pacientes com fluxo TIMI menor que 3, apenas 6 pacientes (33%) apresentaram melhora do fluxo coronário no reestudo, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (gráfico 1). Nos 12 pacientes restantes no grupo controle, 6 pacientes permaneceram com o mesmo grau de fluxo TIMI; três pacientes evoluíram a óbito; um paciente apresentou piora do fluxo com reoclusão; e 2 pacientes não foram reestudados.

Tabela 6. MELHORA DO FLUXO CORONÁRIO NO REESTUDO ANGIOGRÁFICO NOS PACIENTES COM TIMI FINAL < 3.

	Abciximab (n=26)	Controle (n=111)	<i>p</i>
Pacientes com fluxo TIMI final < 3 (n)	6 (23,1%)	18 (16,2%)	0,587
Pacientes com melhora do fluxo TIMI no reestudo (n)	6 (100%)	6 (33,3%)	< 0,0001

Gráfico 1. MELHORA DO FLUXO CORONÁRIO NO REESTUDO NOS PACIENTES COM FLUXO TIMI FINAL < 3.



Fonte: tabela 6.

Nos pacientes do grupo abciximab submetidos a implante de *stent*, observou-se fluxo TIMI grau 3 em 83,3%, enquanto que nos pacientes tratados com angioplastia simples com balão a incidência de fluxo TIMI grau 3 foi de 62,5% ($p = 0,330$). No grupo controle observou-se uma redução, não significativa, do índice de fluxo TIMI grau 3 nos pacientes submetidos a implante de *stent* comparado ao grupo tratado com angioplastia (76,4% vs. 91,1%, respectivamente; $p = 0,065$).

Na análise angiográfica, os dois grupos foram homogêneos em relação ao tamanho do vaso, ao diâmetro luminal mínimo final, e na percentagem de estenose residual do segmento tratado. (ver tabela 7).

Tabela 7. ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA.

ACQ	Abciximab (n=26)	Controle (n=111)	<i>p</i>
DLM inicial (mm)	0,21 ± 0,42	0,12 ± 0,25	0,195 NS
% EST inicial	93,7 ± 13,1	96,2 ± 8,2	0,635 NS
DRf (mm)	3,36 ± 0,68	3,28 ± 0,61	0,850 NS
DLM final (mm)	2,92 ± 0,77	2,83 ± 0,69	0,763 NS
% EST residual	14,0 ± 8,4	14,6 ± 8,8	0,818 NS

ACQ= Angiografia Coronária Quantitativa; DLM = Diâmetro Luminal Mínimo; DRf= Diâmetro de referência;
%EST= percentagem de estenose

Segundo a Análise Angiográfica Quantitativa *off-line*, observou-se resultado angiográfico subótimo em 4 procedimentos (15,4%) do grupo abciximab e em 6 procedimentos (5,4%) do grupo controle. No grupo abciximab as causas do resultado subótimo foram: 2 pacientes (7,7%) com imagem de trombo residual no final da angioplastia; 1 paciente (3,8%) apresentou dissecação tipo C do leito distal da coronária tratada; e em 1 paciente (3,8%) com estenose residual maior de 15% após implante de *stent*. No grupo

controle as causas de resultado subótimo foram: estenose residual maior que 30% em 4 pacientes (3,6%); e em 2 pacientes (1,8%) observou-se imagem sugestiva de trombo no final da angioplastia.

Na comparação entre os pacientes com implante de *stent* e os pacientes tratados com angioplastia com balão, observou-se que a média da pressão de insuflação foi maior no grupo de *stent*, sendo esta diferença estatisticamente significativa tanto no grupo abciximab como no grupo controle.(ver tabela 8). Nos pacientes submetidos a implante de *stent*, o diâmetro luminal mínimo final foi maior e a percentagem de estenose residual menor comparado com os pacientes tratados com balão, tanto no grupo abciximab como no controle, com significância estatística apenas no grupo controle.(ver tabela 8)

Tabela 8. ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA E PRESSÃO DE INSUFLAÇÃO. COMPARAÇÃO STENT VS. BALÃO.

ACQ	STENT	BALÃO	<i>p</i>
Abciximab (n=26)	n= 18	n=8	
Pressão de insuflação (atm)	13,6 ± 2,3	8,6 ± 4,4	0,005
Diâmetro máximo do balão (mm)	3,5 ± 0,4	3,5 ± 1,1	0,202
DLM final (mm)	3,04 ± 0,78	2,66 ± 0,74	0,438
% EST residual	12,9 ± 8,4	16,4 ± 8,7	0,304
Controle (n=111)	n=55	n=46	
Pressão de insuflação (atm)	14,4 ± 2,7	8,3 ± 2,1	< 0,0001
Diâmetro máximo do balão (mm)	3,5 ± 0,5	3,3 ± 0,5	0,074
DLM final (mm)	3,15 ± 0,56	2,53 ± 0,66	< 0,0001
% EST residual	10,1 ± 6,2	18,5 ± 8,9	< 0,0001

ACQ= Angiografia Coronária Quantitativa; DLM = Diâmetro Luminal Mínimo; %EST= percentagem de estenose

Foram obtidas ventriculografias da fase aguda e do reestudo angiográfico em 25 pacientes do grupo abciximab, e em 89 do grupo controle. Os resultados da análise pareada da função ventricular global e regional em cada grupo estão resumidos na tabela 9.

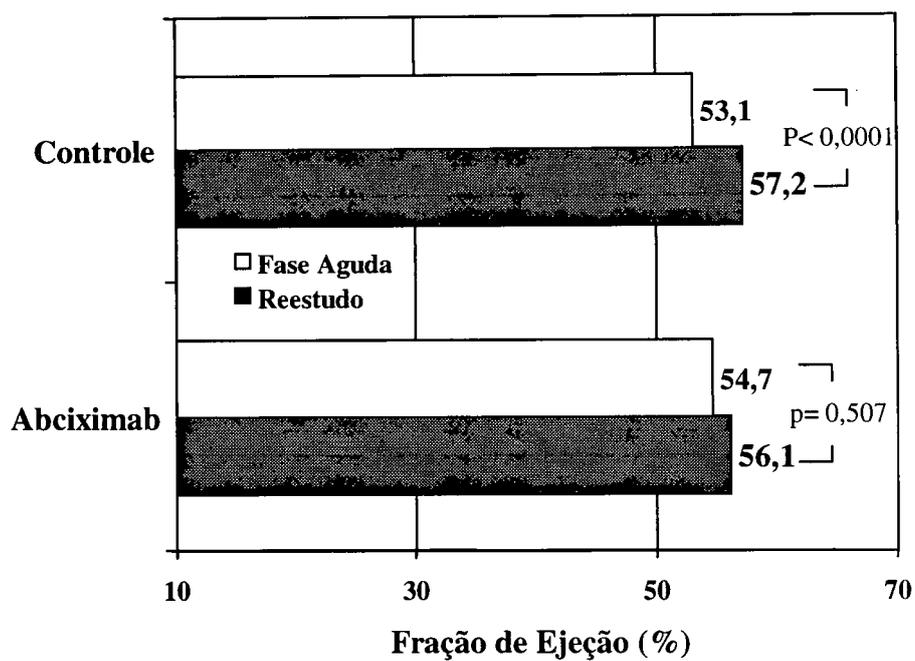
A fração de ejeção global apresentou, no grupo abciximab, uma melhora não significativa de 3,3%; no grupo controle a melhora foi de 5,6% ($p < 0,0001$) (gráfico 2 e 5). A mobilidade da parede infartada, estimada através do índice DP/corda, apresentou uma melhora significativa de 29,9% no grupo abciximab e de 20,2% no grupo controle. (gráfico 3 e 5) O número de cordas hipocinéticas teve uma redução significativa de 31% no grupo abciximab e de 27,8% no grupo controle. (gráfico 4 e 5)

Tabela 9. ANÁLISE PAREADA DA FUNÇÃO VENTRICULAR GLOBAL E REGIONAL. VARIAÇÃO PERCENTUAL (MELHORA)

	Fase aguda	Reestudo	Varição percentual	<i>p</i>	
Abciximab (n=25)					
Fração de ejeção global (%)	54,7 ± 15,4	56,1 ± 17,1	3,6 ± 20 3,3 *	0,507	NS
Índice de mobilidade da parede (DP/corda)	-2,64 ± 0,54	-1,72 ± 0,98	38,3 ± 36,4 29,9 *	< 0,0001	
No. cordas hipocinéticas (n)	37,7 ± 17,8 36 *	27,4 ± 21,2 25 *	39,1 ± 38,4 31 *	< 0,0001	
Controle (n=89)					
Fração de ejeção global (%)	53,1 ± 13,8	57,2 ± 15,8	9,6 ± 25,1 5,6 *	< 0,0001	
Índice de mobilidade da parede (DP/corda)	-2,56 ± 0,56	-1,82 ± 0,98	29,6 ± 36,1 20,2 *	< 0,0001	
No. cordas hipocinéticas (n)	41,1 ± 16,9 40 *	26,3 ± 21,5 24 *	39,5 ± 42,0 27,8 *	< 0,0001	

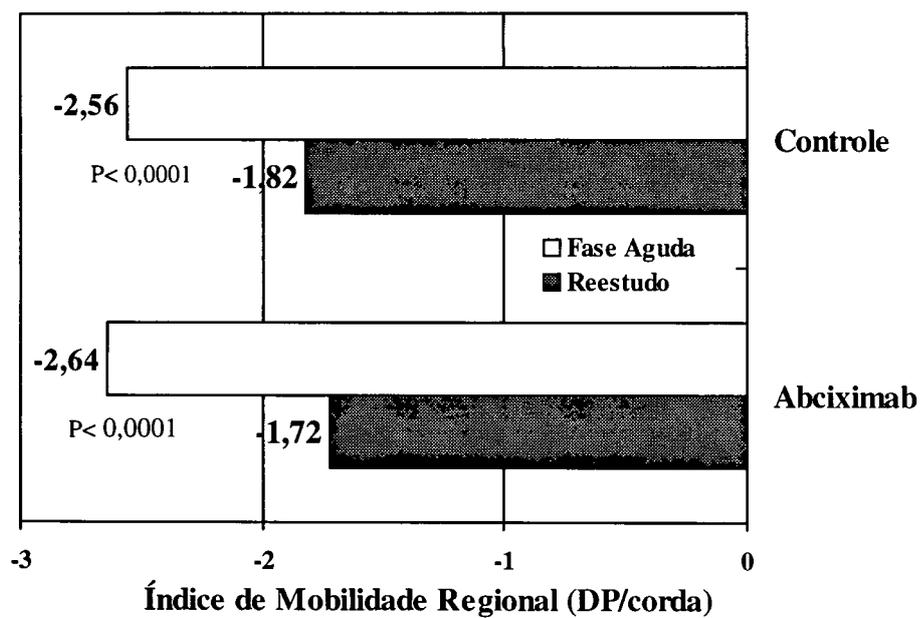
* Valor da mediana

Gráfico 2. ANÁLISE PAREADA DA FUNÇÃO VENTRICULAR GLOBAL



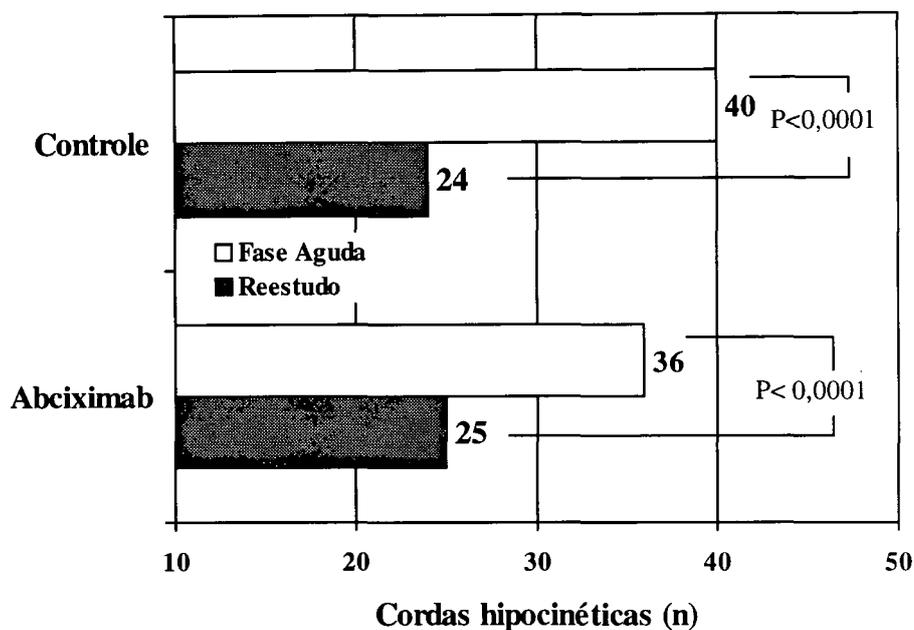
Fonte: tabela 9

Gráfico 3. ANÁLISE PAREADA DA FUNÇÃO VENTRICULAR REGIONAL. ÍNDICE DE MOBILIDADE



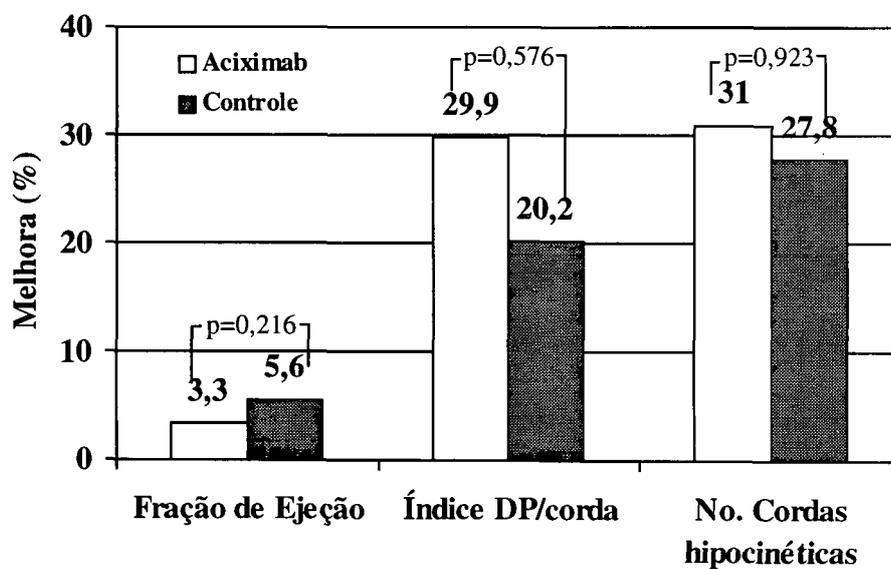
Fonte: tabela 9

Gráfico 4. ANÁLISE PAREADA DA FUNÇÃO VENTRICULAR REGIONAL. NÚMERO DE CORDAS HIPOCINÉTICAS



Fonte: tabela 9

Gráfico 5. VARIACÃO PERCENTUAL (MELHORA) DA FUNÇÃO VENTRICULAR GLOBAL E REGIONAL



Fonte: tabela 9 e 10

Na comparação entre os grupos, não houve diferença significativa na fração de ejeção global, no índice DP/corda e no número de cordas hipocinéticas, tanto na fase aguda como no reestudo. (ver tabela 10, gráfico 5)

Tabela 10. COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR GLOBAL E REGIONAL ENTRE O GRUPO ABCIXIMAB E CONTROLE.

	Abciximab (n=25)	Controle (n=89)	<i>p</i>	
Fase aguda				
Fração de ejeção global (%)	54,7 ± 14,4	53,1 ± 13,8	0,723	NS
Índice de mobilidade da parede (DP/corda)	-2,64 ± 0,54	-2,56 ± 0,56	0,390	NS
No. cordas hipocinéticas (n)	37,7 ± 17,8 36 *	41,1 ± 16,9 40 *	0,438	NS
Reestudo				
Fração de ejeção global (%)	56,1 ± 17,1	57,2 ± 15,8	0,876	NS
Índice de mobilidade da parede (DP/corda)	-1,72 ± 0,98	-1,82 ± 0,98	0,997	NS
No. cordas hipocinéticas (n)	27,4 ± 21,2 25 *	26,3 ± 21,5 24 *	0,792	NS

* Valor da mediana

Sucesso clínico foi observado em 100% dos pacientes do grupo abciximab e em 96,4% do grupo controle ($p=0,426$). O tempo médio de hospitalização foi de $5,7 \pm 1,2$ dias para o grupo abciximab contra $6,9 \pm 5,2$ dias (mediana de 6 dias) no grupo controle, sem diferença significativa. Foi realizado seguimento clínico em 125 pacientes (91,2%), 25 pacientes do grupo abciximab (96,2%) e 100 pacientes do grupo controle (90,1%).

Na fase hospitalar observou-se uma redução, não significativa, na incidência do desfecho composto de morte e nova revascularização da lesão culpada no grupo abciximab comparado com o controle (tabela 11, gráfico 6). Não houve cirurgia de revascularização de emergência em nenhum dos grupos. No grupo abciximab o único evento coronário foi em 1

paciente que apresentou reoclusão da artéria culpada um dia depois do reestudo angiográfico, sendo submetido a nova angioplastia coronária. No grupo controle observou-se morte em 4 pacientes; foi necessário realizar nova angioplastia em 5 pacientes, sendo que 2 pacientes apresentavam imagem sugestiva de trombo intracoronário na angiografia pré-alta e 3 pacientes apresentaram reoclusão aguda ; em 1 paciente observou-se no reestudo reoclusão da artéria culpada e foi submetido a cirurgia de revascularização de forma eletiva. Três pacientes do grupo controle com sucesso na angioplastia primária, tinham lesão crítica do tronco da coronária esquerda associada e foram submetidos a cirurgia eletiva no mesmo internamento. Estes pacientes não foram contabilizados nos eventos adversos.

Tabela 11. EVENTOS CARDÍACOS MAIORES NA FASE HOSPITALAR.

	Abciximab (n=26)	Controle (n=111)	<i>p</i>	
Desfecho composto (morte, revascularização)	3,85% (1)	9,0% (10)	0,342	NS
Morte	0	3,6% (4)	0,738	NS
Revascularização da artéria culpada	3,85% (1)	5,4% (6)	0,872	NS
ATC	3,85% (1)	4,5% (5)	1,0	NS
Cirurgia	0	0,9% (1)	1,0	NS
Reoclusão	3,85% (1)	3,6% (4)	1,0	NS

Pacientes tratados com abciximab apresentaram uma redução, não significativa, no desfecho composto de morte, infarto e revascularização da artéria culpada, no seguimento em 30 dias. (tabela 12, gráfico 6). Não houve nenhum novo evento isquêmico no grupo abciximab, entanto que no grupo controle 1 paciente apresentou infarto agudo do miocárdio e observo-se morte em mais 1 paciente.

Tabela 12. EVENTOS CARDÍACOS MAIORES EM 30 DIAS.

	Abciximab (n=25)	Controle (n=100)	<i>p</i>	
Desfecho composto (morte, revascularização, IAM)	4,0% (1)	12,0% (12)	0,217	NS
Morte	0	5,0% (5)	0,445	NS
Revascularização da artéria culpada	4,0% (1)	6,0% (6)	0,889	NS
IAM	0	1,0% (1)	0,800	NS

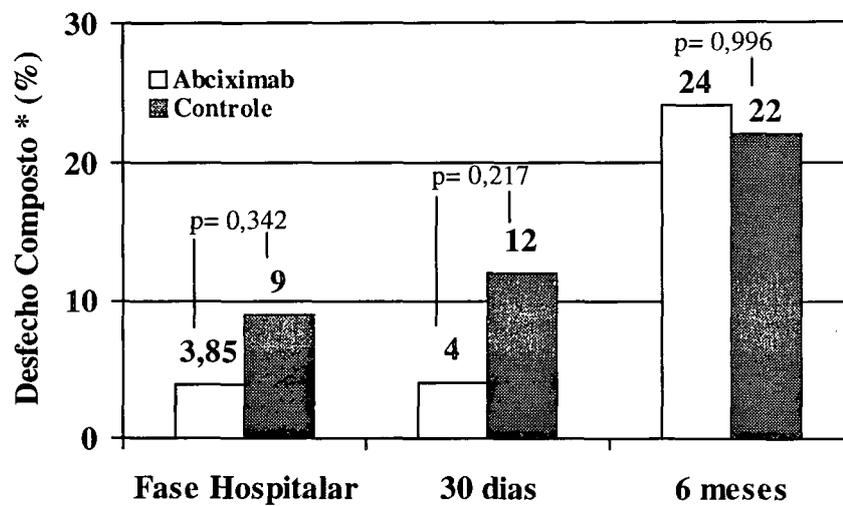
No seguimento em 6 meses não observou-se diferença na incidência do desfecho composto de morte, infarto e revascularização (24% no grupo abciximab e 22% no controle; $p = 0.996$). (tabela 13, gráfico 6)

A mortalidade e a incidência de revascularização da lesão alvo foi semelhante em ambos os grupos. O infarto do miocárdio foi mais frequente no grupo abciximab que no grupo controle, mas não foi significativo. (tabela 13).

Tabela 13. EVENTOS CARDÍACOS MAIORES EM 6 MESES.

	Abciximab (n=25)	Controle (n=100)	<i>p</i>	
Desfecho composto (morte, revascularização, IAM)	24,0% (6)	22,0% (22)	0,996	NS
Morte	8,0% (2)	9,0% (9)	0,795	NS
Revascularização da artéria culpada	12,0% (3)	13,0% (13)	0,878	NS
IAM	4,0% (1)	2,0% (2)	0,491	NS

Gráfico 6. EVENTOS CORONÁRIOS MAIORES NA FASE HOSPITALAR, EM 30 DIAS E EM 6 MESES



* Composto: morte, infarto, nova revascularização

Fonte: tabelas 11,12,13

5 DISCUSSÃO.

Neste estudo, o uso do abciximab determinou uma melhora significativa no fluxo sanguíneo da coronária responsável pelo infarto, como foi evidenciado no reestudo angiográfico. A mobilidade da parede relacionada ao infarto, estimada através do índice DP/corda, apresentou uma melhora maior com o uso do abciximab, embora a diferença entre os grupos não foi significativa. Os pacientes tratados com abciximab apresentaram uma redução, porém não significativa, no desfecho composto de morte, infarto e revascularização da lesão alvo na fase hospitalar e em 30 dias. No seguimento em 6 meses não foi observado diferença no desfecho composto.

A importância de restabelecer o fluxo coronário completo, isto é, grau TIMI 3, e a relação do fluxo alcançado com a função ventricular e a evolução clínica dos pacientes tem sido estabelecida em estudos recentes. Os benefícios clínicos da recanalização oportuna da coronária relacionada ao infarto, vão depender do grau de fluxo sanguíneo alcançado. Vários estudos têm demonstrado que os pacientes com fluxo TIMI 2, isto é, com patência da artéria mas não reperfusão completa, apresentam evolução similar aos pacientes com a artéria ocluída (KARAGOUNIS et al., 1992, p. 1). A relação entre o fluxo coronário e a função ventricular foi demonstrada no estudo GUSTO, observando-se que, os pacientes com fluxo TIMI 2, na artéria responsável pelo infarto, apresentaram função ventricular mais comprometida e mortalidade maior que os pacientes com fluxo coronário normal ou TIMI 3 (The GUSTO Angiographic Investigators, 1993, p. 1.618). O fluxo TIMI 2 pode ser o responsável de uma evolução prejudicial nos casos de infarto agudo do miocárdio, ou ser simplesmente um marcador de mau prognóstico após a reperfusão. A patência coronária incompleta poderia ser inadequada para manter a viabilidade miocárdica, resultando em

menor quantidade de músculo salvo, levando à evolução desfavorável, ou pelo contrário, o fluxo TIMI 2 poderia ocorrer como consequência da extensa necrose e edema do miocárdio, funcionando como um fenômeno de *no-reflow* (LINCOFF & TOPOL, 1993, p. 1.364).

A limitação ao fluxo sanguíneo como consequência da necrose tem sido observado em modelos animais submetidos a períodos de isquemia e reperfusão, onde a presença do edema celular, a hemorragia e edema intersticial, impedem o fluxo sanguíneo normal (COSTANTINI et al., 1975, p. 383).

A angioplastia primária tem mostrado um índice maior de reperfusão completa (fluxo TIMI 3) comparado com a terapia trombolítica (The TIMI Study Group, 1985, p. 932; The GUSTO angiographic investigators, 1993, p. 1.618; GRINES et al., 1993, p. 328; The GUSTO IIb angioplasty substudy investigators, 1997, p. 336;).

Na análise aqui apresentada observou-se um índice de fluxo TIMI 3 satisfatório em ambos os grupos (77% e 84% para os grupo abciximab e controle, respectivamente). A menor incidência de fluxo TIMI 3 no grupo abciximab não pode ser explicado pelo maior número de *stents* implantados neste grupo, como tem sido visto em outros estudos (GRINES et al., 1997), já que os pacientes do grupo abciximab que foram submetidos a implante de *stents* tiveram maior índice de fluxo TIMI grau 3 que os pacientes tratados somente com balão (83% contra 62%, respectivamente; $p = 0,33$), ao contrário do observado no grupo controle, onde o implante de *stent* determinou uma tendência a diminuir o índice de fluxo TIMI 3 (76% com *stent* contra 91% sem *stent*, $p = 0,065$), sugerindo que o abciximab, poderia ter modificado esta situação, como foi observado no estudo CADILLAC (STONE,1999). No entanto, esta menor incidência de fluxo TIMI 3 comparado com o grupo controle e com os resultados de outros estudos pode, provavelmente, ser devido à forma de administração da droga. Ao contrário de outros estudos onde o abciximab foi administrado no início do procedimento, na

série aqui descrita a droga foi administrada durante a angioplastia, depois da primeira dilatação com balão, sendo em alguns casos iniciada no final do procedimento, podendo portanto não haver o tempo suficiente para observar o efeito máximo da droga e provocar a lise dos microtrombos distais (MUHLESTEIN et al., 1997, p.1.731; GOLD et al., 1997, p.1.755; LEMOS et al., 2000, p. 242), com melhora do fluxo coronário. Porém, o benefício do abciximab foi evidente no reestudo angiográfico, onde todos os pacientes do grupo abciximab que tinham fluxo coronário comprometido no final da angioplastia, apresentaram completa melhora do fluxo, enquanto que no grupo controle houve melhora apenas em 33% dos pacientes. Além disso, entre os 12 pacientes do grupo controle que não tiveram melhora do fluxo no reestudo, foram registrados eventos coronários adversos na fase hospitalar em 4 casos (33%).

Estudos recentes, no entanto, sugerem que a presença de fluxo TIMI 3 na artéria relacionada ao infarto não significa, necessariamente, sucesso na reperfusão miocárdica (LINCOFF & TOPOL, 1993, p. 1.361). A ecocardiografia contrastada tem mostrado como, apesar da presença de fluxo epicárdico normal após a angioplastia primária, observa-se em alguns casos perfusão miocárdica comprometida, associada a uma pobre recuperação da função ventricular (ITO et al., 1992, p. 1.699; SAKUMA et al., 1998, p. 890; PORTER et al., 1998, p. 1.173). NEUMANN e colaboradores (1998, p. 2.699), observaram que os pacientes que haviam recebido abciximab apresentaram melhora no fluxo coronário, na avaliação pelo doppler intracoronário comparado com o grupo com tratamento convencional, e que esta diferença não estava relacionada ao grau de patência coronária alcançado, concluindo que o abciximab deveria haver melhorado a perfusão microvascular, o que ademais determinou uma melhora na função ventricular, principalmente na mobilidade regional na parede comprometida.

No presente estudo, na análise da função ventricular global através do cálculo da fração de ejeção, observou-se uma melhora discreta em ambos os grupos (3,3% no grupo abciximab e 5,6% no controle). Contudo, vários trabalhos têm mostrado as limitações no uso da fração de ejeção global para analisar e comparar diferentes terapias trombolíticas. (CALIFF, HARRELSON & TOPOL, 1990, p. 1.847; SHEEHAN et al., 1986, p. 293).

Na análise pareada da função ventricular regional, observou-se uma melhora significativa no índice DP/corda em ambos os grupos, sendo mais importante no grupo abciximab (29,9% vs. 20,2%), resultando em um aumento relativo de 48% em relação ao grupo controle. Porém, quando comparados os grupos, esta diferença não alcançou significância estatística. O número de cordas hipocinéticas também diminuiu em ambos os grupos, sendo que a diferença entre os grupos foi apenas de 3% em favor do grupo abciximab, mas sem significância estatística. O método da linha central é mais sensível para avaliar a mobilidade regional da parede, refletindo a função do miocárdio isquêmico e o não isquêmico (KENEDY & SHEEHAN In: PEPINE, 1992, P. 159). SHEEHAN e colaboradores, demonstraram que a gravidade da hipocinesia, avaliada pelo índice DP/corda, correlacionava-se melhor com o tamanho do infarto (estimado pela liberação de CPK) que a fração de ejeção (1986, p.297).

A melhora do fluxo coronário observada nos pacientes do grupo abciximab, assim como uma maior diminuição da hipocinesia da parede infartada, poderia ser explicado por uma melhora na perfusão microvascular com o uso do abciximab, como tem sido demonstrado em estudos prévios (NEUMANN et al, p.2.700; LEMOS et al., 2000, p. 239)

Um maior número de pacientes do grupo controle não realizaram reestudo angiográfico, porém a diferença não foi estatisticamente significativa, além do que um terço

destes pacientes que não foram reestudados foi por ter apresentado algum evento cardíaco adverso na fase hospitalar.

A angiografia coronária quantitativa mostrou resultado subótimo em 15% dos pacientes do grupo abciximab e em 5% do grupo controle, porém o único evento coronário adverso observado neste grupo em 30 dias, foi em 1 paciente do grupo controle submetido a angioplastia, com piora da estenose residual no reestudo, sendo submetido a nova angioplastia da lesão responsável do infarto.

Apesar deste estudo não ter tido poder suficiente para detectar diferença significativa entre os dois regimes de tratamento na evolução clínica dos pacientes, os eventos coronários adversos na fase hospitalar e nos primeiros 30 dias foram muito menos frequentes no grupo abciximab que no grupo controle. Observou-se na fase hospitalar, uma redução de 57% na incidência do desfecho composto de morte e revascularização da lesão alvo com o uso do abciximab (3,85% vs. 9,0%; $p = 0,342$). No seguimento em 30 dias a redução do desfecho composto de morte, infarto e revascularização da lesão alvo foi de 66,6% (4% vs. 12%; $p = 0,217$).

A redução inicial nos eventos coronários adversos não se manteve no seguimento em 6 meses (24% no grupo abciximab e de 22% no grupo controle; $p = 0,996$)

A mortalidade hospitalar do grupo total foi de 2,9%, não sendo observado nenhum óbito no grupo abciximab. No grupo controle observou-se 4 mortes (3,6%), sendo que 2 pacientes ficaram com fluxo TIMI 1 no final da angioplastia, possivelmente devido a micro-embolização do leito distal. Um destes pacientes apresentou fibrilação ventricular e morte algumas horas depois do procedimento; o outro paciente evoluiu no 3º dia com choque cardiogênico e morte. Nos outros dois pacientes com a coronária patente, um tinha fluxo TIMI 2 no final do procedimento e apresentou fibrilação ventricular e morte horas depois da

angioplastia. O outro paciente tinha fluxo TIMI 3 no final da angioplastia, mas apresentou insuficiência mitral grave, evoluindo a morte no 6^o dia de hospitalização.

A incidência dos eventos coronários adversos demonstrados nesta série, assim como a redução destes eventos observada com o uso do abciximab, é semelhante à mostrada no estudo RAPPORT (BRENER et al., 1998, p.734) e em outros estudos randomizados (AZAR et al. 1998, p. 1.996; NEUMANN et al., 1998, p. 2.698).

Nesta série não foi observado nenhum caso de sangramento maior nem necessidade de transfusão, além do que foi observado uma baixa incidência de complicações hemorrágicas menores, sugerindo que o uso do abciximab é seguro

Observou-se um maior número de pacientes com implante de *stents* no grupo abciximab que no grupo controle (69,2% vs. 49,5%; $p=0,111$), e considerando que o uso de *stents* tem demonstrado diminuir a incidência de eventos isquêmicos na angioplastia primária (RIBEIRO et al., 2000, p.229), isto poderia ter influenciado os resultados favoráveis observados no grupo abciximab. Porém, analisando os pacientes no grupo controle que apresentaram eventos coronários adversos nos primeiros 30 dias, observou-se que 50% tinham sido submetidos a implante de *stent*, sendo que das 5 mortes observadas, 4 ocorreram em pacientes que foram implantados *stent*. Além disso, o único evento isquêmico adverso observado no grupo abciximab, também ocorreu em um paciente submetido a implante de *stent*. Estes dados sugerem que os benefícios observados ocorreram pelo uso do abciximab.

Uma limitação importante deste estudo foi o tamanho reduzido da amostra analisada, principalmente do grupo tratado com abciximab, podendo os bons resultados observados neste grupo ser devidos ao acaso, já que a amostra não teve poder estatístico suficiente para detectar diferenças em algumas das observações. No entanto, os resultados aqui mostrados são similares aos da literatura.

Outra limitação foi o fato de não ser um estudo randomizado, porém ambos os grupos foram homogêneos nas características gerais, não havendo nenhuma variável que pudesse interferir nos resultados.

Uma terceira limitação neste trabalho foi que a análise da angiografia coronária quantitativa e da função ventricular foi realizada por um único operador, não obstante, a análise angiográfica foi realizada sem conhecimento da terapia utilizada para minimizar a interferência do operador.

O desenho de um estudo randomizado com um número maior de pacientes poderia eliminar estas limitações e estabelecer uma associação mais significativa entre o uso do abciximab e os benefícios aqui observados.

6 CONCLUSÕES

- a) O uso do abciximab na angioplastia primária mostrou melhorar o fluxo sanguíneo na artéria relacionada ao infarto, mesmo quando não foi administrado no início do procedimento;
- b) a angioplastia primária permitiu uma melhora significativa da função regional do ventrículo esquerdo na área relacionada ao infarto, independente da terapia antitrombótica utilizada, sendo mais importante com o uso do abciximab, embora a diferença entre os grupos não foi significativa;
- c) o uso do abciximab na angioplastia primária mostrou uma tendência a reduzir a incidência de eventos coronários adversos (morte, infarto do miocárdio e nova revascularização da lesão culpada) nos primeiros 30 dias.

ANEXO 1

RECEPTORES DE MEMBRANA PLAQUETÁRIOS GLICOPROTÉICOS ENVOLVIDOS NA ADESÃO E AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA.

Receptor	Proteína que liga	Ação	Seqüência de reconhecimento
Integrinas			
$\alpha_2\beta_1$ (GPIa/IIa)	Colágeno	Adesão	DGEA/RGD
$\alpha_5\beta_1$ (GP Ic/IIa)	Fibronectina	Adesão	RGD
$\alpha_6\beta_1$	Laminin	Adesão	Não confinado a uma seqüência curta
$\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa)	Fibrinogênio	Agregação	KQAGDV/RGD
	Fibronectina		RGD
	von Willebrand		RGD
	Vitronectina		RGD
$\alpha_v\beta_3$	Vitronectina	Adesão	RGD
	Fibrinogênio		RGD
	Fibronectina		RGD
	von Willebrand		RGD
Não Integrinas			
GP Ib	von Willebrand	Adesão	Não confinado a seqüência curta
	Trombostenina	Adesão	CSVTCG
	Colágeno	Adesão	?

Fonte: TOPOL, Eric J. *Textbook of interventional cardiology*. p. 4. 1999.

ANEXO 2

LISTA DOS INIBIDORES DA GP IIB/III A DISPONÍVEIS ATUALMENTE.

Agente	Nome Comercial	Tipo	Via	Estudos	Estagio de desenvolvimento
Abciximab	ReoPro™ (Lilly, Centocor)	Anticorpo monoclonal	E.V.	EPIC EPILOG CAPTURE TAMI -8 EPISTENT RAPPORT ERASER ADMIRAL SPEED CADILLAC	Aprovado pela FDA 1994, ATC
Eptifibatide	Integrilin (Cor Therapeutics, Schering-Plough)	Peptídeo sintético	E.V.	PURSUIT IMPACT-II IMPACT-AMI	Aprovado pela FDA 1998, angina instável e ATC
Tirofiban	Aggrastat® (Merck)	Molécula de baixo peso	E.V.	PRISM PRISM-PLUS RESTORE	Aprovado pela FDA 1998, angina instável
Lamifiban	(Hoffman LaRoche)	Molécula de baixo peso	E.V.	Canadian Study PARAGON	Fase II/III
Fradafiban	(Karl Thomae, Boehringer Ingelheim)	Molécula de baixo peso, não peptídico	E.V.		Fase II
Xemilofiban	(Searle)	Não peptídico	Oral	EXCITE	Fase III
Sibrafiban	(Hoffman LaRoche)	Peptídeo mimético	Oral	TIMI-12 SYMPHONY	Fase III
Lefradafiban	(Karl Thomae, Boehringer Ingelheim)	Pro-droga do fradafiban	Oral		Fase II

Fonte: Modificado de RONNER, E. et al. Clinical Perspectives, **European Heart J**, v. 19. p.1608-1616. Nov. 1998

ANEXO 3.**CLASSIFICAÇÃO HEMODINÂMICA DE KILLIP E KIMBALL EM
PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

Classe	Definição
I	Sem estertores crepitantes nem 3ª bulha.
II	Estertores crepitantes em menos de 50% de ambos os campos pulmonares
III	Estertores crepitantes em mais de 50% de ambos os campos pulmonares (edema pulmonar)
IV	Choque cardiogênico

Modificado de BRAUNWALD, 1997, p. 1.234

ANEXO 4.**CONTRA-INDICAÇÕES PARA O USO DO ABCIXIMAB**

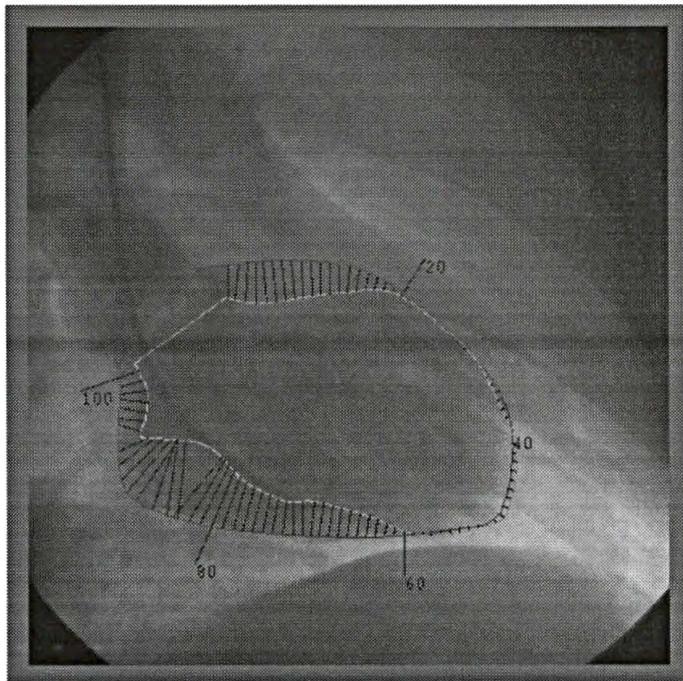
- a) hipersensibilidade conhecida à droga ou a proteínas murinas
- b) sangramento interno ativo;
- c) sangramento gastrointestinal ou geniturinário de significância clínica recente (6 semanas);
- d) história de acidente vascular cerebral (AVC) há menos de 2 anos, ou AVC com déficit neurológico residual significativo;
- e) diátese hemorrágica;
- f) administração de anticoagulantes orais nos últimos 7 dias, a menos que o tempo de protrombina seja $\leq 1,2$ vezes o valor controle;
- g) trombocitopenia (< 100.000 cel/ml);
- h) grande cirurgia ou trauma recentes (6 semanas);
- i) tumor intracraniano, má formação arteriovenosa ou aneurisma;
- j) hipertensão incontrolável grave;
- k) história presumida ou documentada de vasculite;
- l) uso de dextrano intravenoso antes da ATC, ou intenção de usá-lo durante a ATC;

ANEXO 5.

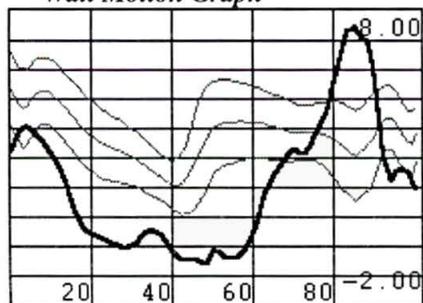
MÉTODO DA LINHA CENTRAL. ANÁLISE DA FUNÇÃO VENTRICULAR

LVA*Patient Information*

Patient Name	V.C
Patient Birth Date	17/07/1958
Patient ID	57794
Procedure	1
Catheterization Date	31/01/1998
Cardiologist	DR. M.F.

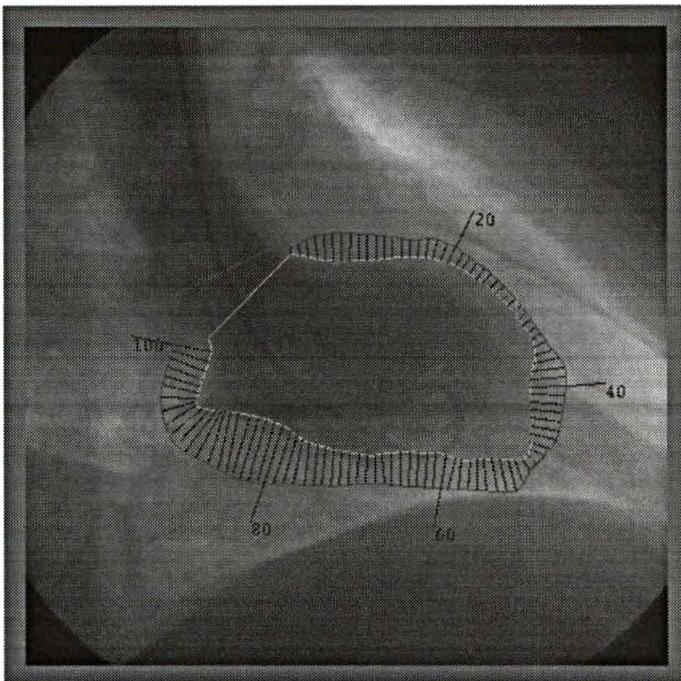
*Analysis Results*

Global EF(%)	43.5
ED Volume(ml)	2660.8
ES Volume(ml)	1502.1
Stroke Volume(ml)	1158.7
Apex Length(mm)	231.6
CalibrFactor(mm/px)	0.738

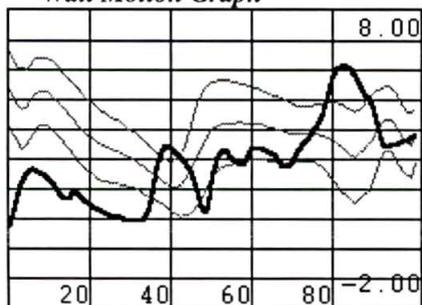
Wall Motion Graph

LVA*Patient Information*

Patient Name	V. C.
Patient Birth Date	16/06/1958
Patient ID	57884
Procedure	1
Catheterization Date	09/02/1998
Cardiologist	DR. N.S.

*Analysis Results*

Global EF(%)	48.1
ED Volume(ml)	2809.9
ES Volume(ml)	1458.1
Stroke Volume(ml)	1351.9
Apex Length(mm)	230.8
CalibrFactor(mm/px)	0.738

Wall Motion Graph

ANEXO 6. ANÁLISE ESTATÍSTICA. QUADROS

QUADRO 1 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDADOS

DADOS	REOPRO (n = 26)		CONTROLE (n = 111)		TOTAL (n = 137)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SEXO						
• Masculino	20	76,9	83	74,8	103	75,2
• Feminino	06	23,1	28	25,2	34	24,8
ARTÉRIA						
• Safena	01	3,9	-	-	01	0,7
• CD	15	57,7	45	40,5	60	43,8
• CX	01	3,8	12	10,8	13	9,5
• DA	09	34,6	49	44,2	58	42,3
• DG	-	-	05	4,5	05	3,7
STENT	18	69,2	55	49,5	73	53,3
COMPLICAÇÃO	03	11,5	12	10,8	15	10,9
MULTIARTERIAL	11	42,3	62	55,9	73	53,3
ANTECEDENTES PRÉVIOS						
• IAM	02	7,7	09	8,1	11	8,0
• Cirurgia	01	3,8	-	-	01	0,7
• ATC	03	11,5	05	4,5	08	5,8
FATORES DE RISCO						
• Hipertensão Arterial	12	46,2	45	40,5	57	41,6
• Diabetes	04	15,4	12	10,8	16	11,7
• Tabagismo	08	30,8	44	39,6	52	38,0
• Dislipidemia	08	30,8	30	27,0	38	27,7
• História Familiar	07	26,9	41	36,9	48	35,0
KILLIP						
• I	19	73,1	61	55,0	80	58,4
• II	02	7,7	31	27,9	33	24,1
• III	03	11,5	12	10,8	15	10,9
• NC	02	7,7	07	6,3	09	6,6
PAREDE (IAM)						
• Anterior	10	38,5	52	46,9	62	45,3
• Inferior	15	57,7	50	45,0	65	47,4
• Lateral	01	3,8	09	8,1	10	7,3
CIRCULAÇÃO COLATERAL	08	30,8	40	36,0	48	35,0
TIMI FLUXO						
• Entrada						
• 0	18	69,2	87	78,4	105	76,7
• 1	02	7,7	11	9,9	13	9,5
• 2	06	23,1	12	10,8	18	13,1
• 3	-	-	01	0,9	01	0,7

Continua

QUADRO 1 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDADOS

Conclusão

DADOS	REOPRO (n = 26)		CONTROLE (n = 111)		TOTAL (n = 137)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
• Final						
• 1	-	-	03	2,7	03	2,2
• 2	06	23,1	15	13,5	21	15,3
• 3	20	76,9	93	83,8	113	82,5
• Reestudo	25	96,2	89	80,2	114	83,2
• 0	-	-	01	0,9	01	0,7
• 2	-	-	06	5,4	06	4,4
• 3	25	96,2	82	73,9	107	78,1
TIMI DE SAÍDA NO REESTUDO	06	23,1	18	16,2	43	31,4
• Melhora	06	100,0	06	33,3	31	72,1
TIPO DE LESÃO						
• B1	08	30,8	31	27,9	39	28,5
• B2	16	61,5	75	67,6	91	66,4
• C	02	7,7	05	4,5	07	5,1
SUCESSO						
• Angiográfico	26	100,0	108	97,3	134	97,8
• Sucesso	22	84,6	101	90,9	123	89,8
• Sub-Ótimo	04	15,4	07	6,3	11	8,0
• Insucesso	-	-	03	2,7	03	2,2
ÓBITO HOSPITALAR	-	-	04	3,6	04	2,9
FASE HOSPITALAR	26	100,0	111	100,0	137	100,0
• Livre de evento	25	96,2	101	91,0	126	92,0
• IAM	-	-	-	-	-	-
• Revascularização	01	3,8	06	5,4	07	5,1
• Óbito	-	-	04	3,6	04	2,9
• COMPOSTO	01	3,8	10	9,0	11	8,0
SEGUIMENTO EM 30 dias	25	96,2	100	90,1	125	91,2
• Livre de evento	24	96,0	88	88,0	112	89,6
• IAM	-	-	01	1,0	01	0,8
• Revascularização	01	4,0	06	6,0	08	6,4
• Óbito	-	-	05	5,0	05	4,0
• COMPOSTO	01	4,0	12	12,0	13	11,2
SEGUIMENTO EM 6 Meses	25	100,0	100	90,1	125	91,2
• Livre de evento	19	76,0	78	78,0	96	76,8
• IAM	01	4,0	02	2,0	03	2,4
• Revascularização	03	12,0	14	14,7	17	13,6
• Óbito	02	8,0	04	4,2	06	4,8
• COMPOSTO	6	24,0	22	22,0	28	22,4

QUADRO 2 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES - GRUPO ABCIXIMAB

DADOS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Idade (anos)	26	57,3	12,8	37,0	80,0	-
Diâmetro	26	3,5	0,4	3,0	4,0	-
Pressão Máxima	26	12,4	3,6	6,0	18,0	-
Diâmetro Máximo	26	3,5	0,6	2,5	6,0	-
TCA	26	372,0	⁽¹⁾ 173,7	210,0	1 000,0	325,0
Dor / Recanalização (min)	26	277,7	⁽¹⁾ 153,5	98,0	720,0	256,0
Hospitalar / Recanalização (min)	26	36,6	⁽¹⁾ 12,9	23,0	75,0	35,0
Fração de Ejeção - Total	26					
• Entrada	26	55,5	15,0	31,0	84,0	-
• Saída	25	56,1	16,4	23,8	86,6	-
Fração de Ejeção - Pareada						
• Entrada	25	54,7	15,3	31,0	84,0	-
• Saída	25	56,1	16,4	23,8	86,6	-
• Variação Percentual	25	-2,2	⁽¹⁾ 20,2	-41,9	33,2	-1,1
Número de Cordas Hipocinéticas						
• Entrada	25	37,7	⁽¹⁾ 17,8	12,0	64,0	36,0
• Reestudo	25	27,4	⁽¹⁾ 21,2	0,0	60,0	25,0
• Variação Percentual	25	39,1	⁽¹⁾ 38,3	-7,1	100,0	31,0
DP / Cordas						
• Entrada (Pré)	25	-2,64	⁽¹⁾ 0,54	-3,38	-1,20	-2,78
• Reestudo	25	-1,81	⁽¹⁾ 0,92	-2,87	0,00	-2,06
• Variação Percentual	25	33,1	⁽¹⁾ 34,5	-22,4	100,0	29,5
CPK	26	961,1	155,1	700,0	1 300,0	-
Tempo de Reestudo (dias)	26	4,7	1,3	3,0	7,0	-
Dias de Hospital	26	5,7	1,2	4,0	8,0	-
DLM Pré						
• Total	26	0,21	⁽¹⁾ 0,42	0,00	1,48	0,00
• Parcial	06	0,91	⁽¹⁾ 0,35	0,41	1,48	0,91
% Estenose	26	93,7	13,1	54,1	100,0	-
Diâmetro de Referência	26	3,36	0,68	2,53	5,29	-
DLM Pós	26	2,92	0,77	1,67	5,27	-
% Estenose Pós	26	14,0	⁽¹⁾ 8,4	1,3	35,0	13,5

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 3 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES - GRUPO CONTROLE

DADOS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Idade (anos)	111	59,0	11,8	36,0	85,0	-
Diâmetro	111	3,4	0,5	2,5	4,5	-
Pressão Máxima	111	11,3	⁽¹⁾ 3,9	5,0	20,0	12,0
Diâmetro Máximo	111	3,4	0,5	2,0	4,5	-
TCA	111	335,2	⁽¹⁾ 105,7	201,0	727,0	313,0
Dor / Recanalização (horas)	111	296,6	⁽¹⁾ 146,5	80,0	720,0	270,0
Hospitalar / Recanalização (horas)	111	36,1	⁽¹⁾ 18,6	10,0	140,0	34,0
Fração de Ejeção - Total	111					
• Entrada	111	53,3	13,7	22,1	80,0	-
• Saída	89	57,2	15,8	23,6	83,0	-
Fração de Ejeção - Pareada						
• Entrada	89	53,1	13,8	22,1	80,0	-
• Saída	89	57,2	15,8	23,6	83,0	-
• Variação Percentual	89	-9,6	25,1	-120,1	49,4	-5,6
Número de Cordas Hipocinéticas						
• Entrada	89	41,1	⁽¹⁾ 16,9	4,0	72,0	40,0
• Reestudo	89	26,3	⁽¹⁾ 21,5	0,0	72,0	24,0
• Variação Percentual	89	39,5	42,0	-66,7	100,0	27,8
DP / Cordas						
• Entrada (Pré)	89	-2,56	⁽¹⁾ 0,56	-3,89	-1,00	-2,54
• Reestudo	89	-1,82	⁽¹⁾ 0,98	-3,50	0,00	-1,97
• Variação Percentual	89	29,6	36,1	-34,6	100,0	20,2
CPK	111	930,7	⁽¹⁾ 298,6	320,0	1 660,0	879,5
Tempo de Reestudo (dias)	111	5,5	⁽¹⁾ 4,7	1,0	38,0	5,0
Dias de Hospital	111	6,9	⁽¹⁾ 5,2	2,0	39,0	6,0
DLM Pré						
• Total	111	0,12	⁽¹⁾ 0,25	0,00	0,97	0,00
• Parcial	24	0,54	⁽¹⁾ 0,24	0,20	0,97	0,49
% Estenose	111	96,2	8,2	67,0	100,0	-
Diâmetro de Referência	111	3,28	0,61	1,94	5,00	-
DLM Pós	111	2,83	0,69	1,50	4,30	-
% Estenose Pós	111	14,6	⁽¹⁾ 8,8	0,8	39,0	13,0

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 4 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES - TOTAL GERAL

DADOS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Idade (anos)	137	58,7	11,9	36,0	85,0	-
Diâmetro	137	3,4	0,5	2,5	4,5	-
Pressão Máxima	137	11,6	⁽¹⁾ 3,9	5,0	20,0	12,0
Diâmetro Máximo	137	3,4	0,6	2,0	6,0	-
TCA	137	349,6	⁽¹⁾ 136,1	201,0	1 000,0	319,0
Dor / Recanalização (horas)	137	293,1	⁽¹⁾ 147,4	80,0	720,0	260,0
Hospitalar / Recanalização (horas)	137	36,3	⁽¹⁾ 17,3	10,0	140,0	34,0
Fração de Ejeção - Total						
• Entrada	137	53,7	13,9	22,1	84,0	-
• Saída	114	56,9	15,9	23,6	86,6	-
Fração de Ejeção - Pareada						
• Entrada	114	53,6	14,1	22,1	84,0	-
• Saída	114	56,9	15,9	23,6	86,6	-
• Variação Percentual	114	-7,9	⁽¹⁾ 24,2	-120,1	49,4	-4,9
Número de Cordas Hipocinéticas						
• Entrada	114	40,4	⁽¹⁾ 17,0	4,0	72,0	40,0
• Reestudo	114	26,5	⁽¹⁾ 21,3	0,0	72,0	24,0
• Variação Percentual	114	39,5	⁽¹⁾ 41,1	-66,7	100,0	28,6
DP / Cordas						
• Entrada (Pré)	114	-2,58	⁽¹⁾ 0,55	-3,89	-1,00	-2,60
• Reestudo	114	-1,82	⁽¹⁾ 0,96	-3,50	0,00	-1,98
• Variação Percentual	114	30,3	⁽¹⁾ 35,7	-34,6	100,0	22,2
CPK	137	937,8	271,8	320,0	1 660,0	-
Tempo de Reestudo (dias)	114	5,4	⁽¹⁾ 4,2	1,0	38,0	4,0
Dias de Hospital	137	6,7	⁽¹⁾ 4,7	2,0	39,0	6,0
DLM Pré						
• Total	137	0,13	⁽¹⁾ 0,29	0,00	1,48	0,00
• Parcial	30	0,61	⁽¹⁾ 0,30	0,20	1,48	0,56
% Estenose	137	95,7	9,3	54,1	100,0	-
Diâmetro de Referência	137	3,29	0,62	1,94	5,29	-
DLM Pós	137	2,85	0,70	1,50	5,27	-
% Estenose Pós	137	14,4	⁽¹⁾ 8,7	0,8	39,0	13,0

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 5 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DOS GRUPOS REOPRO E CONTROLE

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
Idade	- 0,287	t de Student	p = 0,775	NS
Sexo	0,00	Qui-Quadrado	p = 0,9809	NS
• Masculino	- 0,029	Proporções	p = 0,977	NS
Artéria				
• BPDA	0,817	Proporções	p = 0,414	NS
• CD	1,372	"	p = 0,170	NS
• CX	0,725	"	p = 0,468	NS
• DA	0,671	"	p = 0,502	NS
• DG	0,521	Proporções	p = 0,603	NS
Stent	1,594	Proporções	p = 0,111	NS
Multiarterial	1,033	Proporções	p = 0,302	NS
Antecedentes Prévios				
• IAM	- 0,333	Proporções	p = 0,739	NS
• CABG	0,774	"	p = 0,439	NS
• ATC	0,906	Proporções	p = 0,365	NS
Fatores de Risco				
• Hipertensão Arterial	0,310	Proporções	p = 0,757	NS
• Diabetes	0,318	"	p = 0,750	NS
• Tabagismo	0,608	"	p = 0,543	NS
• Dislipidemia	0,146	"	p = 0,884	NS
• História Familiar	0,734	"	p = 0,463	NS
Killip	4,84	Qui-Quadrado	p = 0,1841	NS
• I + II	0,033	Proporções	p = 0,974	NS
• III	0,246	"	p = 0,806	NS
• NC	0,180	Proporções	p = 0,857	NS
Tempo Dor / Recanalização	0,810	Mann-Whitney	p = 0,418	NS
Melhora do Timi no Reestudo	4,465	Proporções	p < 0,0001	S
DLM Final (Pós)	0,303	t de Student	p = 0,763	NS
Estenose Residual (%)	0,230	Mann-Whitney	p = 0,818	NS
Fase Hospitalar				
• Livre de evento	0,478	Proporções	p = 0,633	NS
• Revascularização urgente	- 0,161	"	p = 0,872	NS
• Óbito	0,335	Proporções	p = 0,738	NS
• composto	0,745	Qui-Quadrado	p = 0,342	NS
SEGUIMENTO - 30 Dias				
• Livre de evento	0,302	Proporções	p = 0,762	NS
• IAM	-0,168	Proporções	p = 0,800	NS
• Revascularização urgente	0,140	"	p = 0,889	NS
• Óbito	- 0,763	Proporções	p = 0,445	NS
• COMPOSTO	0,678	Qui-Quadrado	p = 0,217	NS
SEGUIMENTO - 6 Meses				
• Livre de evento	0,286	Proporções	p = 0,775	NS
• IAM	0,186	Proporções	p = 0,491	NS
• Revascularização urgente	- 0,153	"	p = 0,878	NS
• Óbito	0,260	Proporções	p = 0,795	NS
• COMPOSTO	0,340	Qui-Quadrado	p = 0,996	NS

QUADRO 5 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DOS GRUPOS REOPRO E CONTROLE

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	Conclusão
				SIGNIFICÂNCIA
Fração de Ejeção				
• Entrada	0,355	t de Student	p = 0,723	NS
• Saída	- 0,156	"	p = 0,876	NS
• Variação Percentual	1,237	Mann-Whitney	p = 0,216	NS
Número de Cordas Hipocinéticas				
• Entrada	0,776	Mann-Whitney	p = 0,438	NS
• Reestudo	0,263	"	p = 0,792	NS
• Variação Percentual	0,097	Mann-Whitney	p = 0,923	NS
DP / Cordas				
• Entrada	0,859	Mann-Whitney	p = 0,390	NS
• Reestudo	0,004	"	p = 0,997	NS
• Variação Percentual	0,560	Mann-Whitney	p = 0,576	NS

QUADRO 6 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO PAREADA DOS DADOS

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
Fração de Ejeção				
• Reopro	- 0,269	t de Student	p = 0,790	NS
• Controle	- 3,617	t de Student	p < 0,0001	S
Número de Cordas Hipocinéticas				
• Reopro	5,119	Wilcoxon	p < 0,0001	S
• Controle	8,229	Wilcoxon	p < 0,0001	S
DP / Cordas				
• Reopro	- 4,545	Wilcoxon	p < 0,0001	S
• Controle	- 7,726	Wilcoxon	p < 0,0001	S

QUADRO 7 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO STENT

DADOS	REOPRO					
	Nº	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
SEM STENT						
• Pressão Máxima	07	8,6	⁽¹⁾ 4,4	6,0	18,0	6,0
• Diâmetro Máximo	08	3,5	⁽¹⁾ 1,1	2,5	6,0	3,3
• % Estenose	08	92,2	16,5	54,1	100,0	-
• Diâmetro de Referência	08	3,22	0,89	2,53	5,29	-
• DLM Pós	08	2,66	0,74	1,67	4,16	-
• % Estenose Pós	08	16,4	⁽¹⁾ 8,7	5,0	34,0	17,5
COM STENT						
• Pressão Máxima	21	13,6	2,3	10,0	18,0	-
• Diâmetro Máximo	21	3,5	0,4	3,0	4,0	-
• % Estenose	18	94,3	11,9	60,0	100,0	-
• Diâmetro de Referência	18	3,42	0,58	2,59	4,76	-
• DLM Pós	18	3,04	0,78	2,05	5,27	-
• % Estenose Pós	18	12,9	⁽¹⁾ 8,4	1,3	35,0	12,1

DADOS	CONTROLE					
	Nº	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
SEM STENT						
• Pressão Máxima	46	8,3	2,1	5,0	16,0	-
• Diâmetro Máximo	46	3,3	0,5	2,0	4,5	-
• % Estenose	56	95,5	8,2	70,0	100,0	-
• Diâmetro de Referência	56	3,11	0,65	1,94	5,00	-
• DLM Pós	56	2,53	0,66	1,50	4,30	-
• % Estenose Pós	54	18,5	⁽¹⁾ 8,9	2,0	39,0	18,4
COM STENT						
• Pressão Máxima	46	14,4	2,7	6,0	20,0	-
• Diâmetro Máximo	46	3,5	0,5	2,5	4,5	-
• % Estenose	55	96,9	8,1	67,0	100,0	-
• Diâmetro de Referência	52	3,46	0,51	2,29	4,50	-
• DLM Pós	52	3,15	0,56	2,00	4,26	-
• % Estenose Pós	47	10,1	⁽¹⁾ 6,2	0,8	24,9	9,0

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 8 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS PACIENTES SEM STENT EM RELAÇÃO AOS COM STENT

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
REOPRO				
• Pressão Máxima	2,779	Mann-Whitney	p = 0,005	S
• Diâmetro Máximo	1,275	"	p = 0,202	NS
• % Estenose	- 0,254	t de Student	p = 0,802	NS
• Diâmetro de Referência	- 0,435	"	p = 0,668	NS
• DLM Pós	- 0,788	"	p = 0,438	NS
• % Estenose Pós	1,028	Mann-Whitney	p = 0,304	NS
CONTROLE				
• Pressão Máxima	- 11,978	t de Student	p < 0,0001	S
• Diâmetro Máximo	- 1,809	"	p = 0,074	NS
• % Estenose	- 0,866	"	p = 0,388	NS
• Diâmetro de Referência	- 3,154	"	p = 0,002	S
• DLM Pós	- 5,357	"	p < 0,0001	S
• % Estenose Pós	4,700	Mann-Whitney	p < 0,0001	S

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADGEY, A. A. J. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. **Eur Heart J.** v. 19, supplement D, p. D10-D21, 1998.
2. ANTMAN, Elliott M.; BRAUNWALD, Eugene. Acute myocardial infarction. In: BRAUNWALD, Eugene. **Heart disease** : a textbook of cardiovascular medicine. 5. ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997. p. 1.184-1.288.
3. _____.; GIUGLIANO, P. R.; GIBSON, C. M., et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis : results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. **Circulation.** v. 99, p. 2720-2732, 1999.
4. AZAR, Rabih R.; McKAY, Raymond G.; THOMPSON, Paul D.; et al. Abciximab in primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction improves short and medium term outcomes. **J Am Coll Cardiol.** v. 32, n. 7, p. 1.996-2.002, 1998.
5. AZRIN, M. A. The use of antibodies in clinical cardiology. **Am Heart J.** v.164, p. 763-768, 1992.
6. BALSANO, F.; RIZZON, P.; VIOLI, F.; et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina : a controlled multicenter clinical trial : the studio della ticlopidina nell'angina instabile group. **Circulation.** v. 82, p. 17-26, 1990.
7. BERTRAND, M.; LEGRAND, V.; BOLAND, J.; et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting : the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. **Circulation.** v. 98, p. 1597-1603, 1998.
8. BOLOOKI, Hooshang; KOTLER, Michael D.; LOTTENBER, Lawrence. Myocardial Revascularization after acute infraction. **Am J Cardiol.** v. 36, p. 395-406, 1975.
9. BRENER, Sorin J.; BARR, Lawrence A.; BURCHENAL, J. E. B., et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction : ReoPro and primary PTCA organization and randomized trial (RAPPORT) investigators. **Circulation.** v. 98, n. 8, p. 734-741, 1998.
10. CALIFF, Robert M.; HARRELSON-WOODLIEF, Lynn; TOPOL, Eric J. Left ventricular ejection fraction may not be useful as an end point of thrombolytic therapy comparative trials. **Circulation.** v. 82, n. 5, p. 1.847-1.853, 1990.
11. COLLER, B. S.; Antiplatelet agents in the prevention and therapy of thrombosis. **Ann Rev Med.** v. 43, p. 171-180, 1992.
12. _____. A new murine monoclonal antibody reports on activation dependent change in the conformation and/or microenvironment of the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. **J Clin Invest.** v. 76, p. 101-110, 1985.

13. _____.; SCUDDER, L. E.; BEER, J., et al. Monoclonal antibodies to platelet glycoprotein IIb/IIIa as antithrombotic agents. **Ann N Y Acad Sci.** p. 193-213, 1991.
14. COSTANTINI, Costantino Roberto. **Angioplastia transluminal coronaria en el infarto agudo de miocardio sin uso de drogas trombolíticas.** Córdoba, 1991. Tesis (Doctorado en Cardiología). Universidad Católica de Córdoba.
15. COSTANTINI, Costantino; CORDAY, Eliot; LANG, Tzu-Wang; et al. Revascularization after 3 hours of coronary arterial occlusion : effects on regional cardiac metabolic function and infarct size. **Am J Cardiol.** v. 36, p. 368-384, 1975.
16. DAVIES, Michael J. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. **Circulation.** v. 82, n. 3, supplement II, p. II-38-II-46, 1990.
17. DEWOOD, M. A.; FISHER, M. J.; and for the Spoke Heart research groups. Direct PTCA versus intravenous rTPA in acute myocardial infarction : preliminary results from a prospective randomized trial. **Circulation.** v. 80, supplement II, p. 418, 1989
18. DEWOOD, M. A.; SPORES, J.; NOTSKE, R.; MOUSER, L. T.; BURROUGHS, R. et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transluminal myocardial infarction. **N Eng J Med.** v. 303, p. 897-902, 1980.
19. ELI LILLY AND CO., CENTOCOR, **ReoPro : clinical and laboratory experience. A comprehensive monograph,** [s.n.], [199-]
20. ELIZAGA, J.; GARCIA, E. J.; DELCAN, J. L. et al. Primary coronary angioplasty versus systemic thrombolysis in acute anterior myocardial infarction : In-hospital results from a prospective randomized trial. **Circulation.** v. 88, supplement I, p. 411, 1993.
21. FERGUSON, J. J.; WALY, H. M.; WILSON, J. M. Fundamentals of coagulation and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition, **Eur Heart J.** v. 19, supplement D, p. D3-D9, 1998.
22. FOLEY, David P.; ESCANED, Javier; STRAUSS, Bradley H. et al. Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology : clinical application of QCA measurements. **Progress in Cardiovascular Diseases.** v. 36, n. 5, p. 363-384, 1994.
23. GARCIA, Eulogio; ELÍZAGA, Jaime; PEREZ CASTELLANO, Nicasio; et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol.** v. 33, n. 3, p. 605-611, 1999.
24. GEBARA, Otavio C.; MULLER, James E.; TOFLER, Geoffrey, H. Factores desencadeantes de trombose arterial e infarto do miocárdio. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.** v. 7, n. 3, 1997.
25. GERSH, Bernard J.; BRAUNWALD, Eugene; RUTHERFORD, John D. Chronic coronary artery disease. In: BRAUNWALD, Eugene. **Heart disease : a textbook of**

- cardiovascular medicine. 5. ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997. p. 1.289-1.365.
26. GIBBONS, R. J.; HOLMES, D. R.; REEDER, G. S. 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 Eng J Med.** v. 328, p. 685, 1993.
 27. GOLD, Herman K.; GARABEDIAN, Harry D.; DINSMORE, Robert; et al. Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators : observations in animals and humans. **Circulation.** v. 95, n. 7, p. 1.755-1.759, 1997.
 28. GRANGER, Christopher B.; CALIFF, Robert M.; TOPOL, Eric J. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a review. **Drugs.** v. 44, n. 3, p. 293-325, 1992.
 29. GRINES, Cindy L.; BROWNE, Kevin F.; MARCO, Jean; et al. A comparison of immediate angioplasty thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **N Eng J Med.** v. 328, n. 10, p. 673-679, 1993.
 30. _____.; COX, David A.; STONE, Gregg W.; et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. **N Eng J Med.** v. 341, n. 26, p. 1.949-1.956, 1999.
 31. Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell'infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. **Lancet.** v. 1, p. 397-401, 1986.
 32. HARTZLER, G. O.; RUTHERFORD, B .D.; McCONAHAY, D. R. et al. Percutaneous transluminal myocardial infarction. **Am Heart J.** v. 106, p. 965-973, 1983.
 33. HERBERT, J. M.; FREHEL, D.; VALLEE, E. et al. Clopidrogel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. **Cardiovasc Drug Rev.** v. 11, p. 180-198, 1993.
 34. ISIS-2 Second International Study of Infarct Survival collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. **Lancet.** v. 2, p. 349-360, 1988.
 35. ITO, H.; TOMOOKA, T. SAKAI, N. et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis : a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. **Circulation.** v. 85, p. 1.699-1.705, 1992.
 36. KARAGOUNIS, L.; SORENSEN, S. G.; MENLOVE, R. L. et al. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? : enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. **J Am Coll Cardiol.** v. 19, p. 1-10, 1992.
 37. KLEIMAN, N. S.; OHMAN, E. M.; CALIFF, R. M., et al., Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy. Results of the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) 8 pilot study, **J Am Coll Cardiol.** v. 22, p. 381-389, 1993

38. KLOOTWIJK, Peter; MEIJ, Simon; MELKERT, Rein; LENDERINK, Timo; SIMOONS, Maarten L., Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE), **Circulation**, v. 98, p. 1358-1364, 1998.
39. LE BRETON, Herve; PLOW, Edward F.; TOPOL, Eric J. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. **J Am Coll Cardiol**. v. 28, n. 7, p. 1643-1651, 1996.
40. LEFKOVITS, J.; IVANHOE, R. J.; CALIFF, R. M., et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**. v. 77, p. 1.045-1.051, 1996.
41. LEITE, Rogério S., RODRIGUES, L., GOTTSCHALL, Carlos. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa : atualização. **Rev Bras Cardiol Invas**. v. 6, n. 3, p. 40-46. 1998.
42. LEMOS, James A. de; ANTMAN, Elliott; GIBSON, Michael; et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation Myocardial infarction : observations from the TIMI 14 trial. **Circulation**. v. 101, p. 239-243, 2000.
43. LEON M.; BAIM, D.; POPMA, J.; et al., A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimes after coronary-artery stenting, **N Engl J Med**. v. 339, p. 1665-1671, 1998.
44. LIBBY, P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. **Circulation**. v. 91, p. 2.844, 1995.
45. LINCOFF, A. Michael; CALIFF, Robert M.; ANDERSON, K.M., et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. **J Am Coll Cardiol**. v. 30, n.1, p. 149-156, 1997.
46. LINCOFF, A. Michael; TOPOL, Eric J. Illusion of reperfusion : does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction?. **Circulation**. v. 88, n. 3, p. 1.361-1.374, 1993.
47. _____.; _____.; MOLITERNO, David J., et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors : the evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition in stenting (EPISTENT) investigators. **N Engl J Med**. v. 341, n. 5, p. 319-327, 1999.
48. LOURENÇO, Dayse M. Mecanismos envolvidos na formação do trombo, **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**. v. 7, n. 3, 1997.
49. MARSO, Steven P.; LINCOFF, Michael; ELLIS, Stephen G.; et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus : results of

- the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) diabetic substudy. **Circulation**. v. 100, p. 2.477-2.484, 1999.
50. MASERI, A.; SANNA, T., The role of plaque fissures in unstable angina : fact or fiction. **Eur Heart J**. v. 19, supplement K, p. K2-K4, 1998.
 51. MERKOHOF, Lambert F. M. van den; ZIJLSTRA, Felix; OLSSON, Hans; 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**. v. 33, n. 6, p. 1.528-1.532, 1999.
 52. MEYER, J.; MERX, W.; SCHMITZ, H. et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. **Circulation**. v. 66, n. 5, p. 905-913, 1982.
 53. MICHELS, K. B.; YUSUF, S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? : a quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. **Circulation**. v. 91, p. 476, 1995.
 54. MONTALESCOT, Gilles, **Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long-term follow-up (ADMIRAL) study**. 72nd Scientific Sessions of the American Heart Association, Atlanta, Nov. 1999
 55. MORENO, Pedro. Mecanismos de aterotrombosis y ruptura de placa. **Conceptos actuales en Aterotrombosis**. v. 1, n. 2, p. 5-13, 1998.
 56. MUHLESTEIN, Joseph B.; KARAGOUNIS, Labros A.; TREEHAN, Sanjeev; ANDERSON, Jeffrey L. "Rescue" utilization of abciximab for the dissolution of coronary thrombus developing as a complication of coronary angioplasty. **J Am Coll Cardiol**. v. 30, n. 7, p. 1.729-1.734, 1997.
 57. MUNHOZ, Eva Cantalejo. **Reoclusão coronária hospitalar no infarto agudo do miocárdio, tratado com reperfusão mecânica**. Curitiba, 1994. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
 58. NEUMANN, Franz-Josef; BLASINI, Rudolf; SCHMITT, Claus; et al. Effect of Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. **Circulation**. v. 98, p. 2.695-2701, 1998.
 59. NUNN, Christopher M.; O'NEILL, William W.; ROTHBAUM, Donald. Long-term outcome after primary angioplasty : report from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-I) trial. **J Am Coll Cardiol**. v. 33, n. 3, p. 640-646, 1999.
 60. O'NEILL, W.; TIMMIS, G. C.; BOURDILLON, P.D. et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. **N Eng J Med**. v. 314, p. 812, 1986.

61. PATEL, Vasant B.; MOLITERNO, David J. Optimal use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. **Cardiology special edition**, v. 3, n. 2, p. 40-48, 1999.
62. KENNEDY, J. Ward; SHEEHAN, Florence H. Ventriculografia. In: PEPINE, Carl J.; HILL, James A.; LAMBERT, Charles R. **Cateterismo cardíaco : diagnóstico y terapéutica**. 1. ed. Buenos Aires : Editorial Médica Panamericana S.A. 1992. p. 154-166.
63. PHILLIPS, David R.; CHARO, I. F.; SCARBOROUGH, Robert M., GP IIb/IIIa : the responsive integrin. **Cell**. v. 65, p. 359-362, 1991.
64. PLON, E. F.; QIWSBERG, M. H. Cellular adhesion : GP IIb/IIIa as a prototypic adhesion receptor. In : COLLER, B. S., ed, **Progress in Haemostasis and thrombosis**. Philadelphia : W.B. Saunders Co., p. 117-156, 1989.
65. PORTER, T. R.; LI, S.; OSTER, R. et al. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**. v. 82, p. 1.173-1.177, 1998.
66. RAO, A. K.; PRATT, C.; BERKE, A. et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial phase I : hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. **J Am Coll Cardiol**. v. 11, p. 1-11, 1998.
67. RENTROP, K. P.; BLANKE, H.; KARSCH, K. R. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction : comparison with conventionally treated patients. **Clinical Cardiology**. v. 2, p. 92-105, 1979.
68. RIBEIRO, Expedito E.; PETRIZZO Antonia; CARNEIRO Rinaldo. et al. Quais os resultados imediatos e tardios da angioplastia coronária primária?. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**. v. 10, n. 2, 2000.
69. _____; SILVA, L. A.; CARNEIRO, R. et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol**. v. 22, p. 376, 1993.
70. RONNER, E.; DYKUN, Y.; VAN DEN BRAND, M. J. B. M.; VAN DER WIEKEN, L. R.; SIMOONS, M. L. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist : an asset for treatment of unstable coronary syndromes and coronary intervention. **Eur Heart J**. v. 19, p. 1.608-1.616, 1998.
71. ROSS, Russell. The pathogenesis of atherosclerosis. In: BRAUNWALD, Eugene. **Heart disease : a textbook of cardiovascular medicine**. 5. ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997. p. 1.116-1.125.
72. RYAM, Thomas. J.; FAXON, D. P.; GUNNAR, R. P. and the ACC/AHA Task Force. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. **J Am Coll Cardiol**. v. 12, p. 529-545, 1988.

73. _____.; ANTMAN, Elliot M.; BROOKS, Neil H. and the ACC/AHA Task Force. 1999 update : ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction : executive summary and recommendations : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee on management of acute myocardial infarction. **Circulation.** v. 100, p. 1.016-1.030, 1999.
74. SAKUMA, T.; HAYASHI, Y.; SUMII, K. et al. Prediction of short and intermediate-term prognosis of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. **J Am Coll Cardiol.** v. 32, p. 890-897, 1998.
75. SCHOMIG, A.; NEUMANN, F. J.; KASTRATI, A.; et al., A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents, **N Engl J Med.** v. 334, p. 1.084-1.089, 1996.
76. SHEEHAN, Florence H.; BOLSON, Edward L.; DODGE, Harold T. et al. Diagnostic methods : ventricular performance : advantages and application of the centerline method for characterizing regional ventricular function. **Circulation.** v. 74, n. 2, p. 293-305, 1986.
77. SIMOONS, M. L.; ARNOLD, A. E. R.; BETRIU, A. et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. **Lancet.** v. 1, p. 197-203, 1988.
78. STEG, Philippe Gabriel; SEKNADJI, Patrick. Is primary PTCA or intravenous thrombolysis the optimal treatment for acute myocardial infarction?. **Thrombose.** v. 2, n. 2, p. 8-10, 1998.
79. STONE, Gregg W., **Controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complication (CADILLAC) trial.** 72nd Scientific Sessions of the American Heart Association, Atlanta, Nov. 1999.
80. _____.; BRODIE, Bruce R.; GRIFFIN, John J. et al. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction : The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. **Circulation.** v. 99, p. 1.548-1.554, 1999.
81. _____.; _____.; _____.; MORICE, Marie Claude; COSTANTINI, Costantino; GOAR, Frederick G.; OVERLIE, Paul A.; POPMA, Jeffrey J.; McDONELL, Joann; JONES, Denise; O'NEILL, William W.; GRINES, Cindy L. for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Stent Pilot investigators. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction : in-hospital and 30-day result of the PAMI stent pilot trial. **J Am Coll Cardiol.** v. 31, n. 1, p. 23-30, 1998.
82. The CAPRIE Steering committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. **Lancet.** v. 348, p. 1.329-1.339, 1996.

83. The CAPTURE Investigators, Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina : the CAPTURE study. **Lancet.** v. 349, p. 1429-1435, 1997.
84. 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.** v. 330, p. 956-961, 1994
85. The EPILOG Investigators, Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization, **N Engl J Med.** v. 336, n. 24, p. 1689-1696, 1997.
86. The EPISTENT Investigators, Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. **Lancet.** v. 352, n. 9122, p. 87-92, 1998.
87. 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 Eng J Med.** v. 329, n. 22, p. 1.615-1.622, 1993.
88. The GUSTO IIb Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. **N Eng J Med.** v. 336, n. 23, p. 1.621-1.628, 1997.
89. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. **N Eng J Med.** v. 329, n. 10, p. 673-682, 1993.
90. The RISC Group, Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. **Lancet.** v. 336, p. 827-830, 1990.
91. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. **N Eng J Med.** v. 320, n. 10, p. 618-627, 1989.
92. The TIMI study group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) : phase I findings. **N Eng J Med.** v. 312, n. 14, p. 932-936, 1985.
93. THÉROUX, P.; OUIMET, H.; McCANS, J. et al., Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina, **N Engl J Med.** v. 319, p. 1105-1111, 1988.
94. TOPOL, Eric J.; CALIFF, R. M.; GEORGE, B. S. et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. **N Eng J Med.** v. 317, p. 581-588, 1987.
95. _____.; FERGUSON, J. J.; WEISMAN, H. F., et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin β_3 blockade with percutaneous coronary intervention. **JAMA.** v. 278, n. 6, p. 479-484, 1997.

96. TOPOL, Eric. J. **Textbook of interventional cardiology**. 3. Ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1999.
97. _____. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy : emerging platelet preeminence. **Circulation**. v. 97, p. 211-218, 1998.
98. _____.; CALIFF, R. M.; WEISMAN, H. F., et al. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical reestenosis : result at six months. **Lancet**. v. 343, p. 881-886, 1994
99. _____.; trad. por RIBEIRO, Expedito, Fronteiras em cardiologia intervencionista : bloqueadores IIb/IIIa , **Rev Bras Cardiol Invas**. v. 6, n. 2, p. 35-42, 1998.
100. URBAN, P.; MACAYA, C.; RUPPRECHT, H.; et al., Randomized evaluation of anticoagulant versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients : the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). **Circulation**. v. 98, p. 2126-2132, 1998.
101. YELLON, Derek M.; RAHIMTOOLA, Shahbudin H.; OPIE, Lionel H., **Nuevos síndromes isquémicos**. 1. Ed. Barcelona : J&C Ediciones Médicas S. L., 1998.
102. WEAVER, W. D.; SIMES, R. J.; GRINES, C. L. et al. Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review. **JAMA**. v. 278, n. 23, p. 2.093-2.098, 1997
103. ZIJLSTRA, F.; BOER, M. J. de; HOORNTJE, J. C. A. et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. **N Eng J Med**. v. 328, p. 680, 1993.