

Trombólise Pré-Hospitalar no Infarto Agudo do Miocárdio: uma Alternativa Factível para o Brasil?

Prehospital Thrombolysis in AMI: a Feasible Alternative to Brazil?

Rodrigo Wainstein, Mariana V. Furtado, Carisi Anne Polanczyk

Programa de Pós-Graduação em Medicina, Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, RS - Brasil

A doença arterial coronariana permanece a principal causa de mortalidade, e o infarto agudo do miocárdio (IAM) contribui com aproximadamente um terço dos casos de morte. Nesse contexto, o arsenal terapêutico usado para diminuir os desfechos desfavoráveis relacionados a essa doença, em particular na sua apresentação aguda, tem se desenvolvido notavelmente. O advento da terapêutica trombolítica, por exemplo, representou um avanço considerável no tratamento do IAM. Grandes ensaios clínicos randomizados publicados na década de 1980, como *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI) e *Second International Study of Infarct Survival* (ISIS 2), já demonstraram, de forma consistente, a diminuição da mortalidade associada a esses fármacos se usados em tempo hábil após o início dos sintomas do IAM, sendo sua efetividade tempo-dependente e exponencial, ou seja, quanto mais precoce o início da infusão do fármaco, maior o benefício clínico.

Desse modo, estudos contemporâneos têm se focado em estratégias capazes de diminuir o tempo desde o início dos sintomas até a infusão do trombolítico. Diversas abordagens, como campanhas para identificação precoce dos sintomas incipientes do IAM, protocolos de dor torácica e infusão em bolo de trombolítico, têm sido usados com esse intuito. No entanto, uma das estratégias mais promissoras e menos utilizadas na prática clínica, principalmente no Brasil, é o uso do trombolítico pré-hospitalar. Atualmente, o conjunto de evidências que estudou o uso do trombolítico pré-hospitalar é bastante robusto e permite uma avaliação criteriosa da efetividade dessa estratégia. Tal estratégia já foi testada extensivamente em ensaios clínicos randomizados, nos quais foi comparada a outras estratégias, como trombolítico intra-hospitalar, angioplastia primária, angioplastia facilitada e terapias antitrombóticas adjuvantes, como heparina de baixo peso molecular e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa¹.

Nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Araújo e cols.² trazem a trombólise pré-hospitalar novamente à discussão, com a publicação de um estudo econômico sobre essa intervenção. A decisão sobre incorporar ou não nova

tecnologia deve passar por uma discussão criteriosa e ampla, não somente focando peças do quebra-cabeça. Quando da análise de uma tecnologia em saúde, temos obrigação de questionar sua eficácia, sua efetividade e sua relação custo-efetividade. Além disso, devemos considerar seu efeito quando aplicado às condições existentes em nosso sistema de saúde, para nossa população e sobre nosso orçamento, comparando com a situação atual e com as alternativas disponíveis.

Eficácia da trombólise pré-hospitalar

Foge do escopo a descrição detalhada das evidências, mas uma revisão sobre trombólise pré-hospitalar e intra-hospitalar nos remete a estudos das últimas duas décadas. A maioria desses estudos foi de pequeno porte ou tinha falhas metodológicas importantes, sendo a melhor evidência disponível a metanálise publicada por Morrison e cols.³, em 2000. Nessa revisão sistemática, foram selecionados os seis principais ensaios clínicos randomizados (MITI, EMIP, GREAT, Roth e cols., Schofer e cols., e Castaigne e cols.), que compararam a estratégia de trombólise pré-hospitalar com a intra-hospitalar em 6.434 pacientes. A avaliação isolada dos estudos demonstrou tendência à diminuição da mortalidade entre os pacientes que receberam trombolítico pré-hospitalar, porém sem significância estatística. Entretanto, quando os estudos foram analisados de forma agregada, houve diminuição estatisticamente significativa de 17% no desfecho mortalidade por todas as causas (razão de chances, 0,83; intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 0,70-0,98; $p = 0,03$). A redução de risco absoluto de 2% associada à trombólise pré-hospitalar resultou em uma vida salva para cada 62 pacientes submetidos a essa terapêutica. A despeito desse benefício inicial relevante, a mortalidade em um e dois anos não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre as duas estratégias. Provavelmente, os resultados favoráveis podem ser atribuídos à diferença de 60 minutos entre o diagnóstico e o início do trombolítico pré- e intra-hospitalar (104 minutos vs 162 minutos). Um aspecto importante levantado por esse estudo foi o benefício da trombólise independentemente da administração por médicos em unidades móveis de tratamento intensivo.

Atualmente é reconhecido que o uso de trombolíticos apresenta menor benefício quanto mais tardia for a apresentação clínica, especialmente se superior a três horas, sendo favorecida a decisão por angioplastia primária nessas situações⁴. A possível vantagem da trombólise pré-hospitalar torna racional sua comparação com essa outra opção terapêutica. No ensaio clínico CAPTIM, Bonnefoy e cols.⁵

Palavras-chave

Avaliação de custo-efetividade; terapia trombolítica; infarto do miocárdio.

Correspondência: Carisi A. Polanczyk •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2060 - 90035-903 - Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: cpolanczyk@hcpa.ufrgs.br

compararam angioplastia primária (n = 421) à trombólise pré-hospitalar com alteplase (n = 419). O desfecho primário – morte, IAM não-fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal em 30 dias – ocorreu em 8,2% dos pacientes do grupo trombólise e em 6,2% dos pacientes do grupo angioplastia primária, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Uma nova análise do estudo CAPTIM, publicada em 2003⁶, demonstrou que os pacientes randomizados para trombolítico pré-hospitalar com até duas horas após início dos sintomas apresentaram forte tendência à diminuição da mortalidade em 30 dias em comparação com o grupo randomizado para angioplastia primária (2,2% vs 5,7%; p = 0,058). Além disso, o subgrupo de pacientes que recebeu trombolítico pré-hospitalar com menos de duas horas do início dos sintomas apresentou diminuição estatisticamente significativa da taxa de choque cardiogênico em comparação com o grupo que recebeu em mais de duas horas (1,3% vs 5,3%; p = 0,032).

A partir do estudo CAPTIM, conclui-se que o tempo do início dos sintomas deve ser um dos fatores principais a ser considerado quando se escolhe uma estratégia de revascularização, e que a trombólise pré-hospitalar pode ser preferível à angioplastia primária em pacientes tratados precocemente (até duas horas de evolução do IAM).

Efetividade da trombólise pré-hospitalar

O uso da trombólise pré-hospitalar tem sido considerado padrão nas últimas duas décadas em vários centros da Europa, em que um médico ou uma enfermeira treinados fazem a avaliação, o diagnóstico, a triagem e o tratamento do IAM. No Reino Unido, por meio do *Joint Royal College Ambulance Liaison Committee* (JRCALC), até janeiro de 2006, 28 dos 31 serviços de ambulância foram capacitados para realizar trombólise pré-hospitalar, mas ainda assim apenas 20% dos pacientes com IAM tratados com terapia de reperfusão com trombolítico recebem tratamento pré-hospitalar⁷. No registro do *Project to Evaluate Out-of-Hospital Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction* (PEFEX), realizado em Andaluzia, Espanha, e que incluiu 981 pacientes atendidos com síndrome coronariana aguda, 15,2% receberam trombólise pré-hospitalar, 18% com menos de uma hora de início dos sintomas e 68% com menos de duas horas do início dos sintomas. Nesse sistema, chama a atenção a elevada concordância do diagnóstico realizado pelos paramédicos e o recebido pelos pacientes na alta hospitalar (97%)⁸.

Dados de registros de pacientes admitidos na rede hospitalar francesa com diagnóstico de IAM, no ano de 2000, descrevem que apenas 9% (180/1.922) foram tratados com trombólise pré-hospitalar, 19% receberam trombolítico intra-hospitalar, 23% foram submetidos a angioplastia primária e 49% não tiveram terapia de reperfusão indicada. Foi realizada angioplastia de resgate em menos de 24 horas em 37% dos pacientes que receberam trombólise pré-hospitalar, comparado com apenas 18% dos pacientes que receberam trombólise intra-hospitalar e 0,7% dos pacientes com angioplastia primária⁹. Resultados semelhantes foram descritos no registro sueco de IAM (RIKS-HIA Registry), em que, em um total de 26.205 pacientes, 7.084 foram submetidos a

angioplastia primária, 3.078 receberam trombólise pré-hospitalar e 16.043, trombólise intra-hospitalar¹⁰. Angioplastia primária, quando comparada aos outros dois grupos, obteve diminuição estatisticamente significativa da mortalidade em 30 dias e um ano. Na comparação entre os grupos submetidos a trombolítico, o uso pré-hospitalar também demonstrou diminuição significativa da mortalidade em relação ao uso intra-hospitalar. Após duas horas de evolução do IAM, entretanto, as curvas de mortalidade dos grupos que utilizaram trombolíticos tendem a se juntar, enquanto a angioplastia primária mantém seu benefício mesmo quando empregada mais tardiamente.

Nessas experiências internacionais, é importante considerar toda a estrutura necessária para implementação dos programas: capacidade de realizar eletrocardiografia (ECG) de 12 derivações por toda a equipe de médicos e paramédicos das ambulâncias, transmissão de ECG por telemetria para centro especializado com cardiologista, interpretação de ECG e indicação do tratamento com trombolítico, avaliação clínica para contra-indicações de realização da terapêutica, e encaminhamento para hospital com capacidade de seguir tratamento, visto que a estimativa de risco é de 4 AVCs hemorrágicos em mil pacientes tratados e de 7 sangramentos maiores não-cerebrais em mil pacientes tratados¹¹.

Além disso, o impacto da intervenção depende também do tempo médio que os pacientes levam para chamar o serviço de ambulância, do tempo médio de transferência para um hospital, e do tempo do início dos sintomas até o início do tratamento. Programas de conscientização e educação da população sobre a manifestação da doença e de como proceder são indispensáveis para o sucesso dessa estratégia¹¹.

No Brasil, há poucos dados disponíveis sobre atendimento pré-hospitalar¹². Segundo os números apresentados pelo Ministério da Saúde, 926 municípios são cobertos pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), atingindo 47% da população brasileira, com 114 centrais de regulação. Não há estatísticas sobre os atendimentos de IAM. O estudo *Buscando Soluções para a Subutilização da Terapia Trombolítica* (BUSSOLA), realizado no Rio de Janeiro, demonstrou ser pouco provável que um paciente com IAM na cidade do Rio de Janeiro receba qualquer tipo de terapia de reperfusão na maioria dos serviços de emergência, não havendo instituições públicas que possuam procedimentos invasivos de rotina estruturados¹³.

Custo-efetividade da trombólise pré-hospitalar

Alguns estudos foram publicados sobre os custos e a eficiência do uso de trombólise pré-hospitalar, cujos resultados são muito dependentes do país de origem do estudo, do custo do fármaco e do manejo do infarto e de suas complicações, de modo que a capacidade de generalização é muito limitada.

No estudo publicado por Araújo e cols.², com modelo de decisão de Markov e que incorporou dados do ensaio clínico GREAT a estimativas de custos no Brasil, o uso de trombólise pré-hospitalar estaria relacionado a ganho médio de sobrevida de 0,16 ano a um custo inferior a R\$ 176,00 em comparação com o uso intra-hospitalar. O estudo é uma análise econômica, baseada em dados de um ensaio conduzido na Escócia entre

1988 e 1991, para o qual considerações metodológicas devem ser feitas para adequada análise do estudo. No que diz respeito às diferentes terapias, a trombólise pré-hospitalar resultou na redução da mortalidade da ordem de 44%, muito superior à descrita na metanálise de Morrison e cols.³ e somente encontrada nesse estudo. Por outro lado, o benefício da trombólise intra-hospitalar foi inferior ao observado em grandes ensaios^{1,13}. Não fica claro, por exemplo, por que a expectativa de vida de indivíduos que recebem trombolítico pré-hospitalar é em média 2,5 anos superior à daqueles com uso intra-hospitalar, enquanto o ganho em anos de vida com trombolítico intra-hospitalar é de apenas 0,6 ano em comparação com não uso de trombolítico. Além disso, o uso inapropriado de trombolítico em pacientes sem infarto não teve efeito nenhum na mortalidade, segundo os autores. A taxa de reinfarto para trombólise intra-hospitalar foi estimada como sendo duas vezes maior que a pré-hospitalar (10% vs 5,8%), dados esses do estudo GREAT². Entretanto, o percentual de angioplastia de resgate é sabidamente maior no primeiro grupo e isso não parece ter sido considerado pelos autores no modelo, em relação aos custos adicionais. No que diz respeito aos custos, claramente não foram incluídos os custos indiretos para montagem de infra-estrutura e capacitação de todos os profissionais que atendem no sistema, nem para aquisição de equipamentos (ECG) e medicação *on-line* disponível, favorecendo a trombólise pré-hospitalar. Com estas limitações, os dados não permitem afirmar sobre a custo-efetividade do trombolítico pré-hospitalar no Brasil, mas constituem uma etapa inicial de avaliação. Modelos com dados de efetividade, custos e impacto econômico obtidos de estudos pilotos brasileiros devem ser perseguidos para uma estimativa mais real da incorporação de trombolítico pré-hospitalar.

Perspectivas práticas

Em um país com as dimensões do Brasil, é um desafio estabelecer uma estratégia única para o manejo do IAM, que abranja todos os cenários, municípios, Estados e regiões. Certamente mais importante que a reperfusão ideal é assegurar que alguma terapia de reperfusão seja administrada ao paciente com IAM, mas que seja segura, efetiva e racional. Do ponto de vista de saúde pública, urge uma organização do sistema de atendimento ao paciente com IAM, à semelhança do que tem sido preconizado em outros países¹¹. Por exemplo, tem sido sugerido que somente a aquisição do eletrocardiograma pré-hospitalar possa fornecer vantagens importantes para agilizar o tratamento. Entre as estratégias disponíveis, a trombólise pré-hospitalar pode ser uma alternativa lógica para alguns cenários, mas essa decisão pressupõe investimento significativo em capacitação nos nossos Serviços de Atendimento de Urgência públicos e privados. Esse investimento, que provavelmente não seria de grande monta, deve ser analisado com cautela, na medida em que experiências em outros países demonstram real uso de trombólise nessa fase em menos de 20% dos casos elegíveis atendidos. Antes disso, parece mais importante uma discussão ampla sobre educação da população, encaminhamentos, sistemas de atendimento agudo, otimização do uso de trombolítico intra-hospitalar e angioplastia primária, com análise aprofundada de riscos, tempo, benefício e disponibilidade da infra-estrutura existente e necessária. A trombólise pré-hospitalar pode tornar-se efetiva, factível e eventualmente custo-efetiva no nosso meio. Entretanto, a sua incorporação deve ser considerada dentro de um planejamento amplo dos sistemas de atendimento ao paciente com infarto agudo do miocárdio no Brasil.

Referências

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110 (9): e82-e292.
2. Araujo DV, Tura BR, Brasileiro AL, Luz Neto H, Pavão ALB, Teich V. Custo efetividade da trombólise pré-hospitalar vs intra-hospitalar no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (2): 100-107.
3. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a metaanalysis. *JAMA*. 2000; 283: 2686-92.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361: 13-20.
5. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 2002; 360 (9336): 825-9.
6. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. *Circulation*. 2003; 108 (23): 2851-6.
7. Kroese M, Weissberg P, Arch B, Scott J. Prehospital thrombolysis - calculated health benefit for catchment population of one hospital. *J R Soc Med*. 2004; 97: 230-4.
8. Vergel FJM, Bailén MR, on behalf of the PEFEX* group, Out-of-hospital treatment of acute myocardial infarction in Andalusia, Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 1287-93.
9. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation*. 2004; 110: 1909-15.
10. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with st-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2006; 296: 1749-56.
11. Faxon DP. Current state of ST-elevation myocardial infarction care development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116: e29-e32.
12. Brasileiro ALDS. Expanding the Use of Reperfusion Therapy. From GISSI to DANAMI. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (6): 495-9.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83 (supl 4): 3-86.