

# Valor Prognóstico da Resolução da Elevação do Segmento ST na Reperusão Miocárdica

Pablo Balbuena Nery, Luiz Carlos Bodanese, Euler Manenti

Porto Alegre, RS

O infarto agudo do miocárdio é a doença mais estudada na história da investigação clínica, sendo que mais de 200 mil pacientes já foram arrolados em estudos multicêntricos de grande escala. Nos Estados Unidos, cerca de 1 milhão de casos de infarto agudo do miocárdio ocorre anualmente<sup>1</sup>.

A terapia de reperusão tem como objetivo o restabelecimento rápido do fluxo sanguíneo ao miocárdio, cuja função e sobrevivência ficam ameaçadas pela oclusão trombótica da artéria relacionada ao infarto (ARI)<sup>2</sup>.

Dentre as inúmeras modalidades diagnósticas disponíveis, a angiografia é atualmente considerada o padrão-ouro para a avaliação da reperusão. Essa técnica foi primeiramente utilizada por DeWood e cols.<sup>2</sup>, sendo muito empregada, desde então, para a avaliação de pacientes tratados com terapias de reperusão.

A avaliação angiográfica do fluxo na ARI é realizada segundo a escala qualitativa introduzida pelo *Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group* (TIMI): grau 0 indica obstrução completa da ARI; grau 1 indica que o contraste penetra além do ponto de obstrução, não opacificando completamente o vaso; grau 2 indica opacificação em todo o vaso, porém com fluxo retardado; grau 3, há perfusão plena na ARI, com fluxo normal<sup>3</sup>.

Com a validação do tratamento endovenoso usando trombolíticos nos estudos clássicos GISSI-1<sup>4</sup> e ISIS-2<sup>5</sup>, o próximo passo determinar se uma maior taxa de patência precoce do vaso infartado resultaria em melhor sobrevida. No estudo GUSTO-I, por exemplo, foram analisados angiograficamente 1.210 de um total de 41.021 pacientes<sup>6</sup>. Observou-se que pacientes com fluxo TIMI 3 tiveram uma mortalidade de 4,0% em 30 dias, enquanto pacientes com fluxo TIMI 2 ou TIMI 0-1 uma mortalidade de 7,9% e 8,6%, respectivamente.

Recentemente, Gibson e cols.<sup>7</sup> introduziram um novo método de avaliação angiográfica da perfusão miocárdica

em pacientes submetidos à trombólise, o *TIMI Myocardial Perfusion Grade* (TMP). Essa classificação consiste no refinamento da avaliação angiográfica e estratifica os pacientes em: grau 0, há opacificação do miocárdio na região irrigada pela ARI; grau 1, o contraste penetra lentamente na microcirculação e permanece até a injeção de contraste subsequente; o grau 2 indica opacificação do miocárdio e saída lenta do contraste, persistindo até o final da fase de *washout*, mas não até a próxima injeção; grau 3, há fluxo normal na microcirculação, com presença de mínima quantidade ou ausência de contraste na fase de *washout*. A mortalidade em 30 dias aumenta quanto menor for o grau do TMP, sendo de 2,0%, 4,4%, 5,1% e 6,2% para TMP graus 3, 2, 1 e 0, respectivamente ( $p=0,05$ ). Entre os pacientes com fluxo epicárdico TIMI 3, a mortalidade aumenta proporcionalmente à redução da perfusão miocárdica, sendo 0,73% para TMP grau 3, 2,9% para TMP grau 2 e 5,0% para TMP grau 0/1 ( $p=0,03$ )<sup>7</sup>.

Van't Hof e cols.<sup>8</sup> estudaram pacientes tratados com angioplastia coronariana transluminal percutânea primária, utilizando o “grau de opacificação miocárdica” (também chamado de “*myocardial blush grade*”), análogo ao TMP. No seguimento médio de  $1,9 \pm 1,7$  anos, as taxas de mortalidade foram de 3%, 6% e 23% para os graus 0/1, 2 e 3, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). A “opacificação miocárdica” mostrou-se capaz de substratificar pacientes com fluxo epicárdico TIMI 3 quanto ao risco de morte em 30 dias. Pacientes com “opacificação miocárdica” grau 0/1, 2 e 3 apresentaram mortalidade de 12,2%, 7,4% e 4,3%, respectivamente<sup>9</sup>.

No entanto, o uso da angiografia apresenta algumas desvantagens, como o fato de ser operador-dependente e representar apenas um momento da anatomia coronariana, e não as flutuações do fluxo coronariano, que ocorrem durante a fase aguda do infarto agudo do miocárdio em 35-50% dos pacientes<sup>10</sup>. Além disso, é um método invasivo e caro, não podendo ser utilizado na maioria dos hospitais.

O restabelecimento precoce do fluxo epicárdico não significa sucesso terapêutico, pois cerca de um terço dos pacientes com fluxo normal na ARI não apresenta reperusão miocárdica tissular, apresentando o fenômeno chamado de

Hospital São Lucas - PUCRS

Correspondência: Euler Manenti - Av. Ipiranga, 6690 - S/300 - 90610-000 - Porto Alegre, RS - E-mail: eulercar@pucrs.br

Recebido para publicação em 2/7/01

Aceito em 22/4/02

“no-reflow”<sup>11</sup>. Estudos recentes, testando novos regimes fibrinolíticos e os inibidores plaquetários IIB/IIIa, mostraram uma patência mais rápida ou completa do vaso infartado, mas esse achado não resultou em redução de mortalidade<sup>12</sup>, indicando que a patência normal nos vasos epicárdicos não significa, necessariamente, o restabelecimento da perfusão da microcirculação, objetivo final do tratamento do infarto agudo do miocárdio.

A resolução da elevação do segmento ST (REST) tem sido postulada como uma importante ferramenta na avaliação da reperfusão miocárdica. Assim, os autores buscaram dados que indiquem a aplicabilidade e o valor prognóstico da REST no pós-infarto imediato, bem como sua correlação com a perfusão miocárdica tecidual.

### As terapias de reperfusão e a disfunção microvascular

A isquemia causa dano estrutural ao tecido e à microcirculação miocárdica logo após a trombose coronariana. Uma vez ocorrida a reperfusão miocárdica, desencadeia-se a lesão de reperfusão, causada por infiltração de neutrófilos, geração de radicais livres de oxigênio, ativação do sistema do complemento e moléculas de adesão. Miócitos e arteríolas lesadas, por exemplo, podem reduzir o fluxo da microcirculação, através do aumento da resistência vascular distal, estimulando espasmo arteriolar e causando disfunção endotelial. Além disso, microêmbolos plaquetários desprendem-se após a ruptura da placa, causando a obstrução vascular, que limita ainda mais a perfusão tissular no momento em que a artéria é recanalizada.

A disfunção microvascular também parece ocorrer em artérias não relacionadas ao infarto, possivelmente através de resposta inflamatória global mediada por citocinas e desencadeada pela isquemia miocárdica<sup>12</sup>.

O tempo de isquemia é um forte determinante da disfunção microvascular, propiciando necrose miocárdica e dos capilares centrais da região infartada. Assim, os capilares tornam-se ocluídos por células mortas e debris, perdendo sua integridade anatômica e impedindo a perfusão microvascular. A quantidade de tecido infartado perfundida depende do tempo de isquemia e também de outros fatores, como a extensão da circulação colateral antes da recanalização, a presença de estenose residual na ARI, a extensão da lesão de reperfusão e as condições de enchimento<sup>13</sup>.

A constituição do trombo é particularmente importante no processo de reperfusão. Após a ruptura da placa, é desencadeada a formação de um trombo plaquetário, visto angioscopicamente branco. Cercando rapidamente o núcleo de agregação plaquetária está o trombo vermelho, rico em fibrina. Os trombolíticos – que são melhor definidos como fibrinolíticos – agem sobre a matriz de fibrina, desagregando o trombo vermelho. Assim, a trombina que estava previamente associada à rede de fibrina é liberada, ficando exposta e levando a um estado pró-trombótico. A trombina ativada pode desencadear sua própria formação, além de ser a molécula mais potente na promoção da agregação plaquetária. As plaquetas são resistentes aos fibrinolíticos e, além disso,

secretam grandes quantidades de inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1).

Estudando profundamente o processo de reperfusão, Topol<sup>12</sup> afirma que os tratamentos fibrinolíticos alcançam apenas a dissolução parcial do trombo, potencializando a embolização distal de partículas na microcirculação.

Certamente, todos esses fatores estão relacionados à disfunção microvascular existente no processo de reperfusão. A avaliação do supradesnível do segmento ST é citada como um marcador do grau de perfusão miocárdica e, conseqüentemente, da eficácia da terapia de reperfusão. Daí a importância de se considerar a REST como uma forma de avaliar a perfusão miocárdica e os riscos de mortalidade a curto e longo prazos.

### Resolução da elevação do segmento ST

Há décadas a REST tem sido recomendada como um marcador útil para a análise da reperfusão à beira do leito. O impacto clínico do grau de redução da elevação de segmento ST no eletrocardiograma de 12 derivações foi primeiramente estudado por Schröder e cols.<sup>14</sup>, que mostraram mortalidade crescente com a resolução completa ( $\geq 70\%$ ), parcial (31 a 69%) ou ausente ( $\leq 30\%$ ) em pacientes submetidos a regimes fibrinolíticos (fig. 1). Os critérios definidos por Schröder e cols. tiveram sua significância prognóstica validada por outros estudos, sumarizados na tabela I<sup>15-18</sup>.

Resolução da elevação do segmento ST dentro de 60min após a realização de angioplastia coronariana transluminal percutânea primária com sucesso - fluxo TIMI 3 - mostrou-se associada à redução da mortalidade, melhora da função ventricular esquerda e menor incidência de insuficiência cardíaca congestiva, quando comparada à REST incompleta<sup>19-23</sup>. Alguns estudos, com amostras menores de pacientes, consideraram REST completa como  $\geq 50\%$  e ausente como  $< 50\%$ , também associando a REST completa a um prognóstico melhor.

A REST parece avaliar o fluxo miocárdico tissular, não limitando-se a artéria coronária epicárdica. A ecocardiografia miocárdica contrastada mostra que a REST está associada à perfusão da microvasculatura<sup>24</sup>. Entretanto, estudos realizados possuem amostra com menos de uma centena de pacientes, e a relação direta entre os testes diagnósticos não está estabelecida até o momento.

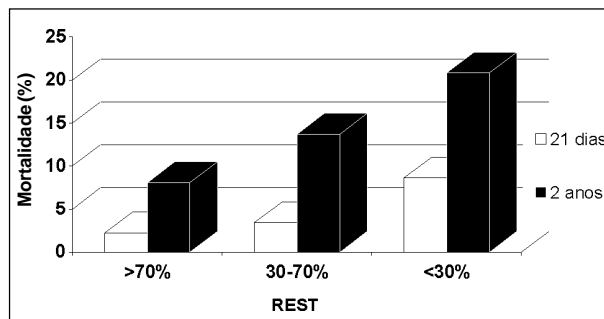


Fig. 1 - Correlação entre resolução da elevação do segmento ST (REST) e mortalidade em 21 dias e 2 anos.

Estudo	Tempo até análise do ST (min)	Seguimento (dias)	n	REST completa (>70%)	REST parcial (30-70%)	REST ausente (<30%)	p
ISAM <sup>14</sup>	180	35	1.516	2,8	4,3	9,2	<0,001
INJECT <sup>15</sup>	180	35	1.398	2,5	4,3	17,5	<0,001
HIT-4 <sup>16</sup>	180	35	998	2,8	6	14,3	<0,001
TIMI-14 <sup>17</sup>	90	30	444	1	4,2	5,9	<0,001
InTIME-II <sup>18</sup>	60 e 90	30	2.079	2,4	4,9	8,1	0,0001
		360		3,7	7,4	10,9	<0,0001

Mais recentemente, em um subestudo do TIMI 14, a mortalidade foi progressivamente maior quanto menor o grau de REST, chegando a menos de 1% em pacientes com fluxo TIMI 2 e 3 e REST completa ( $\geq 70\%$ ). Pacientes com resolução completa apresentaram uma probabilidade de patência coronariana de 94% e risco muito baixo de mortalidade a curto prazo. Por outro lado, a ausência de REST não é capaz de prever com acurácia uma ARI ocluída, sendo que muitos pacientes sem REST apresentavam ARI patente à angiografia. Porém, a ausência de REST foi associada com mortalidade aumentada, mesmo na presença de ARI pérvia<sup>17</sup>. Ainda, a REST  $\geq 50\%$  nos infartos anteriores e  $\geq 70\%$  nos infartos inferiores foi considerado um ponto de corte adequado, pois infartos anteriores estão associados com REST menor do que infartos inferiores<sup>17</sup>. A associação entre a classificação angiográfica e eletrocardiográfica é representada na figura 2.

Esses achados foram bastante importantes, sendo então realizada a análise de diferentes estratégias de reperfusão utilizando a REST como parâmetro para avaliação da perfusão da microcirculação. Foram analisados 346 pacientes, com mortalidade de apenas 1,1% nos pacientes com resolução completa da elevação do segmento ST. O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa associados ao tPA mostrou maiores taxas de REST completa, quando comparado ao uso isolado do fibrinolítico. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa não só otimizam a recanalização da artéria culpada como também melhoram a perfusão tecidual<sup>25</sup>.

Desta maneira, o grau de REST após as terapias de reperfusão pode ser considerado um preditor útil e confiável de risco. Entretanto, o eletrocardiograma em pontos estáticos no

tempo representa um momento isolado da perfusão tissular. Como já citado anteriormente, o processo de reperfusão é dinâmico, sujeito a alterações cíclicas e o momento mais adequado para a análise do segmento ST não está claro<sup>26</sup>.

Vários estudos têm mostrado a capacidade da monitorização contínua do segmento ST na detecção de falhas na reperfusão, variações cíclicas e estratificação de risco nos pacientes com infarto agudo<sup>10,27</sup>.

O padrão da REST parece estimar o tamanho do infarto e a função ventricular esquerda, permitindo identificar re-elevações do segmento ST, o que indica reoclusão e incremento na mortalidade<sup>28</sup>.

Ainda, a monitorização contínua do segmento ST mostrou-se adequada para estimar a incidência de morte intra-hospitalar e insuficiência cardíaca congestiva, condição não atribuída à avaliação angiográfica da reperfusão<sup>10</sup>.

## Discussão

A avaliação da resolução da elevação do supradesnível do segmento ST é capaz de fornecer dados importantes para orientação da terapêutica no infarto agudo do miocárdio. Nesse sentido, a REST se apresenta como uma valiosa ferramenta, uma vez que está associada à melhoria da função ventricular, à redução do tamanho da área de infarto e à maior sobrevivência a curto e longo prazos, independente da classificação de TIMI. Pacientes com REST completa têm alta probabilidade de apresentar uma ARI aberta e perfusão miocárdica adequada; portanto, apresentam baixo risco e bom prognóstico.

A ausência de REST não foi capaz de prever ARI ocluída. Um teste diagnóstico deve ser altamente específico para detectar eventos com probabilidade de ocorrer em cerca de 20% dos casos, como é caso de uma ARI fechada após os regimes fibrinolíticos atuais<sup>6</sup>. Contudo, é mais lógico que a ausência de REST em pacientes com ARI aberta seja resultado de lesão microvascular, explicando a mortalidade elevada, quando comparados com pacientes com REST completa. Nesses pacientes, o eletrocardiograma parece refletir de maneira mais fidedigna a situação da perfusão miocárdica. Devemos lembrar que embora estudos recentes testando novos regimes fibrinolíticos mostraram patência mais rápida ou completa do vaso infartado, esses não resultaram em redução da mortalidade. A “falha” nesses casos pode estar relacionada ao critério utilizado como objetivo do tratamento.

Pacientes com perfusão miocárdica tissular adequada avaliados pelo TMP e o “grau de opacificação miocárdica”

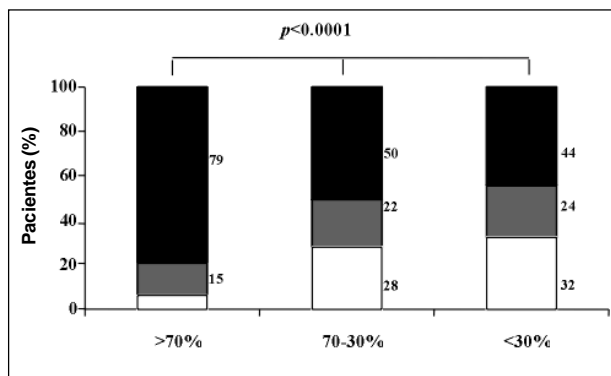


Fig. 2 - Classificação de TIMI comparada com a resolução da elevação segmento ST. Área escura, fluxo TIMI 3; área hachurada, fluxo TIMI 2; área em branco, fluxo TIMI 0-1.

evidenciaram redução na mortalidade em proporções bastante semelhantes às observadas em casos de REST completa. Este é mais um dado importante na correlação entre a REST e a avaliação da microcirculação.

Ainda, a REST mostrou-se capaz de estratificar, associada à classificação de TIMI, o risco dos pacientes com fluxo TIMI 2 e 3, chegando a taxas de mortalidade próximas de 1% em pacientes com REST completa. Esta capacidade possivelmente está vinculada à avaliação da perfusão miocárdica tecidual.

Ao contrário da angiografia e de outros métodos preconizados para a avaliação da perfusão da microcirculação, o seguimento da REST constitui um método não-invasivo, amplamente difundido, de fácil aplicabilidade e baixo custo, oferecendo excelente relação custo-benefício.

Embora ainda existam lacunas quanto ao tempo ótimo para a realização do eletrocardiograma, os estudos citados utilizaram intervalos que variaram de 60 a 180min. Realização de eletrocardiograma após esse período poderá limitar a eficiência de intervenções de resgate.

Com a vantagem de avaliar a velocidade e a estabilidade

de da REST, a monitorização contínua do segmento ST preenche esta lacuna. Em locais que não possuem equipamento para realização de monitorização contínua, certamente o eletrocardiograma seriado é a melhor alternativa disponível.

Faz-se urgente, portanto, a revisão do padrão-ouro para a análise da efetividade da reperfusão no infarto agudo do miocárdio. No presente momento, a resolução da elevação do segmento ST constitui um complemento fundamental à angiografia para avaliação das terapias de reperfusão, permitindo a quantificação mais acurada de risco a curto e longo prazos.

Devido às evidências examinadas, a avaliação da REST deve ser implementada em todos os pacientes tratados com terapias de reperfusão, realizadas através de eletrocardiograma convencional seriado, sempre que a monitorização contínua do segmento ST não estiver disponível. Considera-se resolução completa a redução  $\geq 70\%$  da elevação do segmento ST, a qual estratifica os pacientes como de baixo risco. Podemos também inferir que o valor prognóstico da REST decorre de sua capacidade em avaliar a perfusão da microcirculação miocárdica.

## Referências

- Braunwald E, Antman EM. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2001; Chapter 35: 1114-219.
- DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980; 303: 897-902.
- Vanderschueren S, Van de Werf F. Acute ST-segment elevation myocardial infarction - The open artery and tissue reperfusion. In: Topol EJ, ed. Acute Coronary Syndromes. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: Marcel Dekker, 2001: 173-91.
- Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-402.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival Collaboration Group). Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 349-60.
- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 1615-22.
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy AS, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation 2000; 101: 125-30.
- Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 2302-6.
- Stone GW, Lansky AJ, Mehran R, et al. Beyond TIMI-3 flow: The importance of restored myocardial perfusion for survival in high risk patients undergoing primary or rescue PTCA. J Am Coll Cardiol 2000; 35(2 suppl. A): 403.
- Shah A, Wagner GS, Granger CB, et al. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 666-72.
- Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. Circulation 1996; 93: 1993-9.
- Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. Heart 2000; 83: 122-6.
- Agati L. Microvascular integrity after reperfusion therapy. Am Heart J 1999; 138: S76-78.
- Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 384-91.
- Schröder R, Wegscheider K, Schröder K, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens: a substudy of the INJECT trial. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1657-64.
- Schröder R, Zeymer U, Wegscheider K, Neuhaus KL. Comparison of the predictive value of ST-segment elevation resolution at 90 and 180 min after start of streptokinase in acute myocardial infarction: a substudy of the hirudin for improvement of thrombolysis (HIT-4) study. Eur Heart J 1999; 20: 1563-71.
- De Lemos JA, Antmann EM, Giuliano RP, et al. ST-segment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Am J Cardiol 2000; 85: 299-304.
- De Lemos JA, Antmann EM, Giuliano RP, et al. Very early risk stratification after thrombolytic therapy with a bedside myoglobin assay and the 12-lead electrocardiogram. Am Heart J 2000; 140: 373-8.
- Van't Hof AWJ, Liem A, de Boer M, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Lancet 1997; 350: 615-9.
- Santoro GM, Antoniucci D, Valenti R, et al. Rapid reduction of ST-segment elevation after successful direct angioplasty in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 80: 685-9.
- Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1932-8.
- Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation 1999; 99: 1972-7.
- Matetzky S, Freimark D, Chouraqi P, et al. The distinction between coronary and myocardial reperfusion after thrombolytic therapy by clinical markers of reperfusion. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1326-30.
- Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. Am J Cardiol 1998; 82: 932-7.
- De Lemos JA, Antmann EM, Gibson M, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. Circulation 2000; 101: 239-43.
- Roe MT, Ohman EM, Maas ACP, et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 9-18.
- Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P, et al. Prognostic significance of ST segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST segment monitoring substudy. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 783-9.
- Moons KGM, Klootwijk P, Meij SH, et al. Continuous ST-segment monitoring associated with infarct size and left ventricular function in the GUSTO-I trial. Am Heart J 1999; 138: 525-32.