

Complicações Vasculares em Pacientes Submetidos a Intervenção Coronária Percutânea Precoce por Via Femoral após Fibrinólise com Tenecteplase: Registro de 199 Pacientes

Manuel Pereira Marques Gomes Junior¹, Felipe José de Andrade Falcão², Cláudia Maria Rodrigues Alves³, José Marconi Almeida de Sousa⁴, João Lourenço Herrmann⁵, Antonio Celio Camargo Moreno⁶, Carlos Alexandre Lemes de Oliveira⁷, Livia Nascimento de Matos⁸, Adriano Henrique Pereira Barbosa⁹, Antonio Carlos Carvalho¹⁰

RESUMO

Introdução: A fibrinólise é frequentemente utilizada no tratamento das síndromes coronárias com supradesnivelamento do segmento ST (SCCSST). Desfechos cardíacos maiores foram reduzidos com a intensificação do tratamento antiplaquetário, porém com aumento do risco de sangramento. Nosso objetivo foi avaliar o risco de sangramentos de origem vascular em pacientes submetidos a intervenção coronária precoce pós-trombólise. **Métodos:** Entre fevereiro de 2010 e dezembro de 2011, 5 prontos-socorros municipais da cidade de São Paulo e o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) utilizaram tenecteplase (TNK) para tratamento de pacientes com SCCSST. Os pacientes foram encaminhados a um único hospital terciário e submetidos a cateterismo cardíaco precoce durante a internação. Todos os exames foram realizados por via femoral e os critérios do BARC foram utilizados para a classificação dos sangramentos. **Resultados:** Foram avaliados 199 pacientes, dos quais 193 não apresentaram sangramento de origem vascular (grupo 1) e 6 (3%) evoluíram com essa complicação (grupo 2). A mediana de tempo entre a administração do fibrinolítico e o cateterismo foi de 24 horas no grupo 1 e de 14,7 horas no grupo 2. Segundo os critérios

ABSTRACT

Vascular Complications in Patients Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention Via the Femoral Artery After Fibrinolysis with Tenecteplase: Registry of 199 Patients

Background: Fibrinolysis is often used in the treatment of acute coronary syndromes with ST segment elevation (STEMI). Major cardiac outcomes were reduced with antiplatelet therapy intensification, but with increased risk of bleeding. Our objective was to assess the risk of vascular bleeding in patients undergoing early percutaneous coronary intervention after thrombolysis. **Methods:** Between February 2010 and December 2011, five public emergency rooms in the city of São Paulo and the Emergency Health Care Service (*Serviço de Atendimento Móvel de Urgência* – SAMU) used tenecteplase (TNK) to treat patients with STEMI. Patients were referred to a single tertiary hospital and were submitted to early cardiac catheterization during hospitalization. All examinations were performed via the femoral artery and BARC criteria were used to classify bleeding. **Results:** We evaluated 199 patients, of whom 193 had no bleeding of vascular origin (group 1) and

¹ Médico cardiologista intervencionista. Pós-graduando do Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

² Médico cardiologista. Residente do Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

³ Doutora. Médica cardiologista intervencionista. Coordenadora do Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Doutor. Médico assistente do Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Médico cardiologista. Pós-graduando do Departamento de Miocardiopatias da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Médica cardiologista. Assistente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Doutor. Médico assistente do Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Médico cardiologista intervencionista. Coordenador da Regulação Médica do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU). São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Médico cardiologista da Coordenadoria Técnica de Cardiologia da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

¹⁰ Professor titular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Manuel Pereira Marques Gomes Junior. Rua Alves Guimarães, 408/82 – Pinheiros – São Paulo, SP, Brasil – CEP 05410-000 E-mail: manuelmgomes@ig.com.br

Recebido em: 1º/7/2012 • Aceito em: 5/9/2012

do BARC, 1 paciente apresentou sangramento do tipo 3a (hematoma em região inguinal com queda de hemoglobina de 3-5 g/dl), 2 pacientes apresentaram sangramento do tipo 3b (1 não relacionado ao acesso vascular e 1 hematoma de retroperitônio, com queda de hemoglobina \geq 5 g/dl), e os demais apresentaram sangramentos do tipo 1 (pequenos hematomas em região inguinal). Nesse grupo foram necessárias duas hemotransfusões. Nenhum paciente teve óbito relacionado à complicação vascular pós-intervenção. **Conclusões:** Em nosso estudo, a cateterização precoce via femoral como parte de uma estratégia fármaco-invasiva, utilizando TNK como fibrinolítico, apresentou baixa taxa de sangramentos de origem vascular, comparável à das angioplastias eletivas.

DESCRITORES: Fibrinólise. Angioplastia. Infarto do miocárdio. Hemorragia.

6 (3%) developed this complication (group 2). The median time between the administration of the fibrinolytic agent and catheterization was 24 hours in group 1 and 14.7 hours in group 2. According to BARC criteria, 1 patient had type 3a bleeding (hematoma in the inguinal region with a hemoglobin decrease of 3-5 g/dL), 2 patients had type 3b bleeding (1 not related to vascular access and 1 retroperitoneal hematoma with a hemoglobin decrease \geq 5 g/dL) and the remaining patients had type 1 bleeding (small inguinal hematomas). Blood transfusions were required in 2 patients. None of the patients died due to vascular complications after the intervention. **Conclusions:** In our study, early catheterization via the femoral artery as part of a pharmaco-invasive strategy, using TNK as a fibrinolytic agent, had a low vascular bleeding rate, comparable to that of elective angioplasties.

DESCRIPTORS: Fibrinolysis. Angioplasty. Myocardial infarction. Hemorrhage.

As síndromes coronárias que cursam com supradesnivelamento do segmento ST (SCCSST) mantêm-se como importante causa de morbidade e mortalidade. Nesse grupo de pacientes, o prognóstico e a incidência de eventos adversos maiores estão diretamente associados ao intervalo entre o início dos sintomas e o restabelecimento do fluxo na coronária acometida, permanecendo a terapia de reperfusão como a pedra angular do tratamento.

Os agentes fibrinolíticos iniciaram a “era da reperfusão” promovendo a lise do trombo oclusivo e determinando a redução da área do infarto, a melhora da função ventricular e o aumento da sobrevida.¹ A intervenção coronária percutânea (ICP) estabeleceu-se, posteriormente, como método de eleição para a restauração do fluxo coronário anterógrado, proporcionando maiores taxas de reperfusão (cerca de 90% vs. 50% com os agentes fibrinolíticos) e reduções adicionais dos desfechos cardiovasculares maiores.^{2,3} A utilização combinada dessas estratégias obedece a indicações restritas em cenários nos quais tem se mostrado segura e efetiva: ICP após fibrinólise sem sucesso (de resgate) e ICP precoce ente 3 horas e 24 horas após reperfusão química bem-sucedida (estratégia fármaco-invasiva).⁴

Adicionalmente, a utilização da moderna farmacoterapia antitrombótica (antiagregantes plaquetários orais, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e antitrombóticos) tem proporcionado redução adicional da mortalidade cardiovascular e da recorrência dos eventos isquêmicos.⁵ Todavia, o benefício incontestado dessas associações encontra-se contrabalançado pelo aumento inerente do risco de sangramento, principal complicação não-cardíaca em pacientes tratados no infarto agudo do miocárdio (IAM).⁶

Complicações hemorrágicas, relacionadas ou não ao sítio de punção vascular, associam-se a maior incidência de eventos cerebrovasculares, IAM, trombose intrastent

e óbito⁷, e ocorrem atualmente com frequência similar à das complicações isquêmicas. A redução dos eventos hemorrágicos traduz-se em aumento da sobrevida, menor permanência hospitalar e menor custo, justificando a ênfase atual na identificação de fatores predisponentes e na profilaxia dos sangramentos.⁷

Neste estudo, pacientes com diagnóstico de SCCSST tratados com trombolítico fibrino-específico e submetidos a cinecoronariografia e a ICP precoces por via femoral foram avaliados quanto à incidência de sangramentos de origem vascular.

MÉTODOS

Pacientes e procedimentos

Trata-se de estudo observacional, com coleta prospectiva de dados, realizado no período entre novembro de 2009 e janeiro de 2012. Neste estudo, 199 pacientes que preencheram critérios diagnósticos de IAM, com evidência eletrocardiográfica de supradesnivelamento do segmento ST ou de bloqueio de ramo esquerdo (novo ou supostamente novo), foram inicialmente atendidos em uma rede de prontas-socorros municipais ou pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) e transferidos para o Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Esses pacientes foram tratados com tenecteplase (TNK) e submetidos a cinecoronariografia precoce e a ICP quando necessária, exclusivamente por via femoral.

Os pacientes foram incluídos de modo consecutivo no presente estudo, alocados em dois grupos (de acordo com a presença ou não de sangramentos de origem vascular) e analisados quanto a incidência e preditores dessas complicações.

Todos os pacientes receberam doses de ataque de 300 mg de ácido acetilsalicílico e de 300 mg ou 600 mg

de clopidogrel, durante o atendimento primário ou na chegada ao hospital terciário. O agente antitrombótico de eleição durante a ICP foi a heparina não-fractionada, na dose de 100 U/kg (ou 70 U/kg nos tratados com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa). O calibre dos introdutores arteriais utilizados ficou a critério do operador. Nos pacientes submetidos a ICP, foram utilizados unicamente stents convencionais fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A hemostasia após a retirada dos introdutores foi realizada exclusivamente por compressão manual, respeitando-se intervalo de 4 horas a 6 horas após a administração de heparina não-fractionada na sala de emergência.

Definições

Os sangramentos foram classificados de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)⁷, em 2011 (Tabela 1).

A obesidade foi definida como índice de massa corporal (IMC) > 35 kg/m² e a insuficiência renal crônica por *clearance* de creatinina ≤ 60 ml/min, estimado pela equação de Cockcroft-Gault. Doença vascular periférica, dislipidemia, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica foram identificados como antecedentes patológicos ou diagnosticados durante a internação.

Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados prospectivamente em banco de dados (Excel®, Microsoft Corporation, Redmond, Estados Unidos) e submetidos a análise estatística por meio do *software* SPSS versão 14.0.

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas, em números absolutos e percentuais. As variáveis categóricas foram comparadas pelo uso dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson e as variáveis contínuas, pelo teste *t* de Student. Em variáveis sem distribuição normal a mediana foi comparada entre os grupos.

Um modelo de regressão logística multivariada, corrigido para interação entre as variáveis idade e diabetes melito, e diabetes melito e insuficiência renal crônica, foi utilizado para identificar os possíveis preditores independentes para complicações vasculares hemorrágicas. *Odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) foram expressos para quantificação dos efeitos. As variáveis utilizadas nesse modelo foram as variáveis clínicas idade, sexo, diabetes, hipertensão arterial, doença vascular periférica, insuficiência renal crônica, dislipidemia e obesidade. Um valor de P < 0,05 foi considerado significativo para todas as análises.

TABELA 1
Classificação do *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)

| | |
|---------|--|
| Tipo 0 | Ausência de sangramento. |
| Tipo 1 | Sangramentos de pequena monta, que não demandam atendimento médico ou internação hospitalar. |
| Tipo 2 | Qualquer sinal de hemorragia, que não preencha critérios dos tipos 3, 4 ou 5, mas com pelo menos um dos seguintes critérios: - necessidade de intervenção médica não-cirúrgica; - necessidade de internação hospitalar ou aumento do nível de cuidados; - necessidade de avaliação clínica imediata. |
| Tipo 3 | |
| Tipo 3a | Sangramento associado a queda de hemoglobina de 3-5 g/dl ou com necessidade de hemotransfusão. |
| Tipo 3b | Sangramento associado a queda da hemoglobina ≥ 5 g/dl, tamponamento cardíaco, necessidade de controle cirúrgico do sangramento (exceto dentário/nasal/cutâneo/hemorroidário) ou necessidade de drogas vasoativas. |
| Tipo 3c | Sangramento intracraniano (exceto micro-hemorragias ou transformação hemorrágica; inclui sangramento intraespinhal), subcategorias confirmadas por autópsia, métodos de imagem ou punção lombar ou sangramento intraocular com comprometimento da visão. |
| Tipo 4 | Sangramento relacionado à cirurgia de revascularização: sangramento intracraniano perioperatório dentro de 48 horas, reoperação após fechamento de esternotomia para controle de sangramento, transfusão ≥ 5 concentrados de hemáceas em um período de 48 horas, sangramento pelo dreno torácico ≥ 2 litros em 24 horas. |
| Tipo 5 | Sangramento fatal. |
| Tipo 5a | Provável sangramento fatal: suspeita clínica sem confirmação por autópsia ou métodos de imagem. |
| Tipo 5b | Sangramento fatal definido: sangramento ativo ou confirmação por autópsia ou métodos de imagem. |

RESULTADOS

Dos 199 pacientes avaliados, 193 (97%) não apresentaram sangramentos de origem vascular (grupo 1) e 6 pacientes (3%) manifestaram essas complicações (grupo 2). Em 19 pacientes (9%) a intervenção foi indicada após falência da terapia trombolítica (ICP de resgate), dos quais apenas um apresentou hematoma em sítio de punção e queda da hemoglobina de 4,1 g/dl. Os demais foram submetidos a cinecoronariografia eletiva, com tempo médio após o trombolítico de 19 ± 4 horas (variação entre 3 horas e 3,5 dias). A mediana de tempo entre a administração do agente fibrinolítico e da ICP foi de 24 horas no grupo 1 e de 14,7 horas no grupo 2.

Em relação às características clínicas e demográficas, o grupo 2 apresentou idade mais elevada (57 ± 11 anos vs. $69 \pm 11,7$ anos; $P = 0,01$) e maior prevalência de insuficiência renal crônica (6% vs. 67%; $P = 0,01$). As prevalências de hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade e doença vascular periférica foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2).

Apenas um paciente do grupo 2 recebeu inibidor de glicoproteína IIb/IIIa durante o procedimento. Foram utilizados introdutores 6 F e 7 F, de acordo com a preferência do operador. Nos pacientes do grupo 1, os introdutores 7 F foram utilizados em 16 dos 193 pacientes (8%) e no grupo 2, em 4 dos 6 indivíduos (67%), observando-se significativo incremento no risco de complicações hemorrágicas com a utilização de bainhas de maior calibre ($P = 0,001$).

No grupo 2, 3 pacientes apresentaram sangramento relacionado ao sítio de punção arterial categorizado como tipo 1. Outros 3 pacientes apresentaram sangramento de maior gravidade: um apresentou hematoma inguinal extenso associado a queda da hemoglobina de 4,1 g/dl; o segundo apresentou hematoma em região pré-tibial, com queda da hemoglobina de 5,9 g/dl, possivelmente

relacionado a trauma nos dias anteriores ao IAM; e no último foi diagnosticado hematoma retroperitoneal, com queda da hemoglobina de 7,8 g/dl (Tabela 3).

Apenas 2 pacientes do grupo 2 (pacientes 3 e 4, Tabela 3) necessitaram transfusão de hemoderivados. Nenhum dos pacientes morreu em decorrência de complicação vascular, no entanto houve um óbito no grupo 2 resultante de choque cardiogênico (paciente 3).

Na análise de regressão multivariada, corrigida a interação existente entre diabetes melito e insuficiência renal crônica, a única variável que se manteve associada à presença de complicações vasculares hemorrágicas foi a insuficiência renal crônica (OR 18,4, IC 95% 1,12-299,61; $P = 0,04$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

As atuais recomendações para ICP após terapia fibrinolítica são: ICP de resgate (classe IIa, nível de evidência B, nas Diretrizes ACC/AHA/SCAI de 2011, e classe I, nível de evidência A, nas Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2012); ICP eletiva e sistemática realizada entre 3 horas e 24 horas após fibrinólise eficaz (classe IIa, nível de evidência A, nas Diretrizes ACC/AHA/SCAI, e classe I, nível de evidência A, nas Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia); e ICP nos pacientes com evidência de isquemia clínica ou nas provas funcionais (classe IIa, nível de evidência B, nas Diretrizes ACC/AHA/SCAI).^{4,8}

Em pacientes estáveis, submetidos a reperfusão química bem-sucedida, o emprego de estratificação invasiva sistemática e precoce, dentro das primeiras 24 horas (estratégia fármaco-invasiva), tem sido associado a redução da incidência de reinfarto e de eventos isquêmicos recorrentes, sem aumento relevante das taxas de complicações vasculares. Todavia, a realização de cinecoronariografia muito precoce, em intervalo inferior a 3 horas da administração do trombolítico,

TABELA 2
Características clínicas e demográficas dos pacientes submetidos a fibrinólise e cateterismo/intervenção coronária percutânea precoce

| | Grupo 1 (n = 193) | Grupo 2 (n = 6) | P |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------|------|
| Sexo masculino, n (%) | 133 (70) | 4 (67) | 0,97 |
| Idade, anos | 57 ± 11 | $69 \pm 11,7$ | 0,01 |
| Hipertensão arterial sistêmica, n (%) | 124 (64) | 5 (83) | 0,33 |
| Diabetes melito, n (%) | 48 (25) | 1 (17) | 0,64 |
| Doença vascular periférica, n (%) | 15 (8) | 1 (17) | 0,43 |
| Insuficiência renal crônica, n (%) | 12 (6) | 4 (67) | 0,01 |
| Obesidade, n (%) | 69 (36) | 1 (17) | 0,33 |

n = número de pacientes.

implica elevadas taxas de complicações isquêmicas e hemorrágicas, devendo ser reservada para os casos de falha no tratamento.^{4,9-11}

Ampla evidência suporta a utilização da abordagem fármaco-invasiva. No *Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction* (TRANSFER-AMI), 1.030 pacientes com SCCSST com padrão de alto risco foram randomizados para ICP urgente, realizada 4 horas após a administração de TNK, ou tratamento padrão (transferência posterior para cinecoronariografia eletiva ou ICP de resgate, se necessária). O desfecho composto de morte, reinfarto, isquemia recorrente, insuficiência cardíaca ou choque em 30 dias ocorreu em 10,6% no braço ICP precoce e em 16,6% no tratamento padrão (OR 0,537, IC 95% 0,368-0,783; P = 0,0013).¹² Não houve aumento significativo das taxas de sangramento no grupo ICP precoce. No estudo *Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction*

(CARESS-in-AMI), 600 pacientes foram randomizados para angiografia precoce três horas após terapia fibrinolítica ou terapia padrão. O desfecho combinado de morte, reinfarto e isquemia refratária em 30 dias ocorreu em 4,4% no grupo ICP precoce e em 10,7% no grupo padrão (P = 0,004), com necessidade de ICP de resgate em 30,3% dos casos. Sangramentos menores ocorreram mais frequentemente no grupo ICP precoce (10,8% vs. 4%; P = 0,002), todavia sem aumento significativo dos sangramentos maiores (3,4% vs. 2,3%; P = 0,47).¹³ No *Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda* (GRACIA-2), a utilização de TNK seguida de ICP sistemática, em um intervalo de 3 horas a 12 horas (mediana de 4,6 horas), demonstrou ser não-inferior à ICP primária quanto aos desfechos maiores e também não houve incremento significativo das taxas de sangramento.¹⁴

A associação entre drogas antitrombóticas e procedimentos de revascularização miocárdica tem se

TABELA 3
Características dos pacientes que apresentaram sangramentos de origem vascular na intervenção coronária percutânea pós-trombólise

| Caso | Idade | Fatores de risco | Tempo lise-ICP (horas) | Classificação BARC ⁷ | Tipo de complicação | Diferença hemoglobina pré e pós-evento (g/dl) |
|------|-------|--------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------------|---|
| 1 | 72 | Obesidade, DLP, DVP, IRC | 92 | 3b | Hematoma tibial | 5,9 |
| 2 | 65 | HAS | 29,6 | 1 | Hematoma inguinal | 1 |
| 3 | 53 | HAS, DM, DLP, IRC | 5,5 | 3a | Hematoma inguinal | 4,1 |
| 4 | 62 | HAS, DLP | 3,25 | 3b | Hematoma retroperitoneal | 7,8 |
| 5 | 78 | HAS, IRC | 3,3 | 1 | Hematoma inguinal | 1,2 |
| 6 | 84 | HAS, IRC | 24 | 1 | Hematoma inguinal | 2,1 |

BARC = *Bleeding Academic Research Consortium*; DLP = dislipidemia; DM = diabetes melito; DVP = doença vascular periférica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ICP = intervenção coronária percutânea; IRC = insuficiência renal crônica.

TABELA 4
Resultados do modelo logístico para determinação do risco de sangramento de origem vascular na intervenção coronária percutânea pós-trombólise

| | OR | IC 95% | P |
|--------------------------------|------|-------------|------|
| Idade | 1,07 | 0,94-1,22 | 0,29 |
| Sexo masculino | 0,29 | 0,01-9,88 | 0,49 |
| Índice de massa corporal | 1,02 | 0,67-1,53 | 0,93 |
| Diabetes melito | 0 | 0 | 1 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 4,35 | 0,15-124,21 | 0,39 |
| Doença vascular periférica | 1,80 | 0,02-131,09 | 0,79 |
| Insuficiência renal crônica | 18,4 | 1,12-299,61 | 0,04 |

IC 95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*.

mostrado efetiva na prevenção de eventos isquêmicos recorrentes e de morte nas síndromes coronárias agudas (SCA). Essa combinação encontra-se, porém, relacionada ao aumento do risco de complicações vasculares e de sangramentos, sobretudo em pacientes mais idosos, em uso de terapia antitrombótica múltipla e submetidos a revascularização precoce.¹⁵ Em subgrupos de alto risco, a prevalência de complicações hemorrágicas maiores durante o tratamento atinge 5%, muito próxima à dos eventos isquêmicos.

Fatores como idade avançada, sexo feminino, insuficiência renal crônica, baixo IMC e necessidade de procedimentos invasivos têm sido fortemente implicados como preditores de complicações vasculares. Pacientes idosos cursam com deposição gradativa de amiloide e de colágeno em túnica média arterial, resultando em fragilidade vascular e maior propensão a complicações. Mulheres exibem menor IMC e redução relativa no *clearance* de creatinina, estando, portanto, mais suscetíveis a doses relativamente maiores de antitrombóticos e a sangramentos. Também contribuem o menor diâmetro vascular e possíveis diferenças na resposta aos antitrombóticos.⁶ Portadores de nefropatia crônica, por sua vez, além de estarem mais expostos a maiores doses (não corrigidas) de medicamentos, exibem com maior frequência um padrão de doença vascular difusa. Também contribuem a maior prevalência de anemia (redução da síntese de eritropoetina) e a disfunção plaquetária presentes nesses pacientes.

Em análise do impacto das complicações hemorrágicas no prognóstico dos pacientes com SCA, Eikelboom et al.¹⁶ demonstraram que a ocorrência de sangramento maior está associada a aumento de 5 vezes do risco de morte em 30 dias, e que 1 em cada 3 pacientes que apresentam sangramentos e morrem evolui com IAM durante a internação. Ndrepepa et al.⁵ analisaram 12.459 pacientes submetidos a ICP, recrutados em 6 estudos randomizados, quanto à correlação entre eventos hemorrágicos e mortalidade em um ano. Nesse estudo, sangramentos classificados como BARC ≥ 2 foram associados a aumento significativo da mortalidade em um ano (OR 2,72, IC 95% 2,03-3,63).

Diversas hipóteses tentam justificar essa relação entre sangramentos e desfechos cardiovasculares maiores. Essas complicações estão possivelmente associadas a hipotensão, ativação plaquetária e redução da oferta tecidual de oxigênio (por hipoperfusão ou queda dos níveis de hemoglobina) determinadas pelos sangramentos, bem como a efeitos deletérios da hemotransfusão. De forma adicional, a presença de sangramento implica a suspensão de diversos fármacos com comprovado benefício no aumento da sobrevida, como antiagregantes plaquetários e betabloqueadores, predispondo a trombose intrastent, IAM, angina recorrente, isquemia cerebral aguda e morte.¹⁶

A maioria dos sangramentos nos pacientes com SCA submetidos a ICP é iatrogênica, atribuível à punção

arterial (mais frequente em artéria femoral), podendo variar de um pequeno hematoma subcutâneo isento de relevância clínica até um hematoma retroperitoneal fatal. A artéria femoral permanece como a via de acesso mais utilizada para procedimentos intervencionistas. O uso alternativo da via de acesso radial tem proporcionado aumento da segurança e do conforto dos pacientes.⁶

Jolly et al.¹⁷, em estudo clínico randomizado que comparou acesso radial vs. femoral em pacientes com SCA submetidos a ICP, não encontraram diferenças entre os dois grupos quanto aos desfechos cardiovasculares maiores, porém a via radial mostrou-se mais segura, com menores taxas de complicações vasculares. No estudo *Radial Vs femoral access for coronary intervention (RIVAL)*¹⁸, publicado em 2011, 7.021 pacientes de 32 países com diagnóstico de SCA foram randomizados para cinecoronariografia com possível intervenção por acesso radial vs. femoral. Não foram observadas diferenças quanto ao desfecho composto primário de morte, IAM, doença cerebrovascular e sangramento maior (não relacionado à cirurgia de revascularização) em 30 dias (3,7% vs. 4%; $P = 0,5$). Entretanto, observou-se significativa redução do desfecho secundário de complicação relacionada ao acesso vascular em favor da via radial ($P < 0,001$). No estudo *Radial versus Femoral Randomized Investigation in ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome (RIFLE-STEACS)*¹⁹, publicado em 2012, 1.001 pacientes com quadro de SCCSST submetidos a ICP primária ou de resgate foram randomizados para utilização de acesso radial vs. femoral. O desfecho primário analisado, uma combinação de morte, doença cerebrovascular, IAM, revascularização do vaso-alvo e sangramento, foi significativamente inferior no grupo radial (13,6% vs. 21%; $P = 0,003$). Sangramentos ocorreram em 10% dos pacientes, com maior incidência no grupo femoral (12,2% vs. 7,8%; $P = 0,026$). Essa diferença decorreu principalmente de menores taxas de sangramento relacionado ao sítio de punção no grupo radial (2,6% vs. 6,8%; $P = 0,002$). Na avaliação dos desfechos secundários, foi observada redução significativa da mortalidade em 30 dias no grupo radial (5,2% vs. 9,2%; $P = 0,002$). Em metanálise que incluiu 761.919 pacientes oriundos de 76 estudos (15 randomizados e 61 observacionais) comparando as vias radial e femoral para ICP, Bertrand et al.²⁰ demonstraram redução significativa de 78% dos sangramentos e de 80% nas hemotransfusões com o uso do acesso radial. Deve-se ressaltar que esses estudos foram realizados em serviços com alta experiência no acesso radial, situação que nem sempre pode ser reproduzida, especialmente em laboratórios nos quais o ensino e o treinamento de especialistas são desenvolvidos, sendo a experiência individual variável com o tempo de treinamento. No estudo RIVAL, os centros com maior volume em ICP por via radial obtiveram maior benefício. Nesses centros observaram-se menores taxas de cruzamento para a via femoral, de complicações vasculares maiores, e do desfecho composto de morte, IAM e doença

cerebrovascular. Esse efeito não foi reproduzido nos centros de menor volume.

Quando da utilização da via femoral, a aplicação de dispositivos de oclusão vascular não tem se traduzido em maior impacto na prevenção de sangramentos maiores, apesar de elevar substancialmente os custos. Em nosso estudo a hemostasia foi obtida por compressão manual em todos os casos.

Sangramentos de origem indeterminada, detectados pela queda dos níveis hematimétricos (com ou sem necessidade de hemotransusão), também apresentam relevância. Em estudo randomizado, esse tipo de evento correspondeu a quase metade das hemorragias não-associadas ao acesso vascular. Verheugt et al.¹⁵ demonstraram, em seu ensaio clínico, que os sangramentos não-associados ao sítio de punção determinam mortalidade anual 2 vezes superior àquela observada nos sangramentos do acesso arterial (e 4 vezes maior que nos indivíduos isentos de hemorragias).

No presente estudo foram avaliados pacientes submetidos à estratégia fármaco-invasiva precoce por via femoral, sendo observada pequena incidência de complicações vásculo-hemorrágicas (3%), semelhante inclusive àquela observada nas intervenções eletivas,²¹ demonstrando a segurança dessa abordagem. Em análise de 4.595 pacientes submetidos a ICP, eletiva ou de caráter emergencial, na qual 95% dos procedimentos foram realizados por via femoral com introdutores de 6 F, Zanatta et al.²¹ observaram taxas de complicação vascular de 3,3%.

Na comparação entre os grupos, embora a mediana de tempo entre a aplicação do fibrinolítico e o procedimento percutâneo tenha sido superior no grupo 1 (24 horas vs. 14,7 horas), ambos encontram-se no intervalo de segurança entre 3 horas e 24 horas, em que não há evidência de aumento das complicações hemorrágicas maiores com utilização prévia de fibrinolíticos.^{4,9}

Em 83% (5/6) dos casos desta série, as complicações encontradas foram relacionadas ao sítio de punção vascular, em consoante com a literatura. Metade das complicações hemorrágicas foi categorizada como tipo 1 do BARC e não foi observado nenhum óbito de causa vascular. De fato, sangramentos BARC 1 têm bom prognóstico, com mortalidade em 30 dias e um ano similar à encontrada em pacientes que não experimentaram sangramentos.²² Em paciente classificado como BARC 3b, a ocorrência de hematoma extenso em região pré-tibial, não associada à punção vascular e provavelmente determinada por trauma vascular fechado, precedente à fibrinólise, resultou em queda de hemoglobina de 5,9 g/dl, porém sem repercussão clínica ou necessidade de hemotransusão (hemoglobina prévia de 16,3 g/dl).

Apenas um óbito ocorreu no grupo 2, em paciente admitido com SCCSST anterior extenso, evoluindo com

choque cardiogênico, condição que agrega, de forma isolada, elevada morbidade e mortalidade. Angiografia precoce (5,5 horas), em caráter de resgate, demonstrou oclusão aguda em tronco de coronária esquerda, sendo realizada ICP imediata e utilizado balão de contrapulsção aórtica por via femoral. Esse paciente apresentou extenso sangramento em sítio de punção, com queda de hemoglobina de 4,1 g/dl, controlado posteriormente com suporte transfusional e drogas vasopressoras, evoluindo com óbito secundário a choque cardiogênico refratário 2 dias após a intervenção.

Quanto a possíveis preditores de complicações vasculares e hemorrágicas, pudemos identificar, no grupo sangramento, maior número de pacientes idosos e portadores de nefropatia crônica. Após análise multivariada, apenas a insuficiência renal crônica manteve-se, de forma significativa e independente, como fator de risco para tais condições. Características repetidamente associadas a aumento das complicações vasculares em vasta literatura não foram aqui contempladas, tais como sexo feminino e reduzido IMC, possivelmente pelo pequeno tamanho da amostra em nosso trabalho.

Limitações do estudo

Representam limitações deste estudo: a natureza observacional e retrospectiva, a realização em um único centro, sendo este um serviço de formação e treinamento em cardiologia intervencionista, a pequena amostra de pacientes e a ausência de seguimento clínico tardio. A não-inclusão de variáveis relacionadas ao procedimento (calibre do introdutor, tempo do procedimento, utilização de balão intra-aórtico) e o número reduzido dos desfechos primários (6 eventos) representam fator limitante à análise multivariada, realizada no intuito de identificar possíveis preditores independentes para tais eventos.

Embora nosso centro obedeça à recomendação de realização do cateterismo precoce (em 24 horas), situações logísticas podem retardar a execução do procedimento. Em nossa amostra, 2 pacientes com sangramento de origem vascular realizaram o procedimento após o período inicial de 24 horas.

Nossos resultados não se aplicam necessariamente a populações utilizando outros tipos de fibrinolítico.

CONCLUSÕES

Em nosso estudo, a cateterização precoce via femoral como parte de uma estratégia fármaco-invasiva, utilizando TNK como fibrinolítico, apresentou baixa taxa de sangramentos de origem vascular, comparável à das angioplastias eletivas, em concordância com diversos estudos multicêntricos e embasada nas atuais diretrizes.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
2. 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(9351):13-20.
3. Matte BS, Bergoli LCC, Balvedi JA, Zago AC. Perfil da intervenção coronária percutânea no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST no Brasil de 2006 a 2010: Registro CENIC. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011;19(2):131-7.
4. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-e651.
5. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne R, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125(11):1424-31.
6. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-64.
7. Mehran R, Rao SV, Bahatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
8. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012 Sep 11. [Epub ahead of print]
9. White HD. Systems of care: need for hub-and-spoke systems for both primary and systematic percutaneous coronary intervention after fibrinolysis. *Circulation*. 2008;118(3):219-22.
10. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomized trials. *Lancet*. 2006;367(9510):579-88.
11. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Lancet*. 2006;367(9510):569-78.
12. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al.; TRANSFER-MI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-18.
13. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised multicentre trial. *Lancet*. 2008;371(9612):559-68.
14. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2007;28(8):949-60.
15. Verheugt FWA, Steinhubl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, et al. Incidence, prognostic impact and influence of antithrombotic therapy on access and non-access site bleeding in PCI. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(2):191-7.
16. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Am J Coll Cardiol*. 2006;114(8):774-82.
17. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009;157(1):132-40.
18. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimski P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and interventions in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomized, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9775):1409-20.
19. Romagnoli E, Biondi-Zoccai B, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome (the RIFLE-STEACS study). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 27. [Epub ahead of print]
20. Bertrand OF, Bélise P, Joyal D, Costerousse O, Rao SV, Jolly SS, et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J*. 2012;163(4):632-48.
21. Zanatta LG, Cardoso CO, Mota FM, Conti EP, Diehl D, Rodrigues APR, et al. Preditores e incidência de complicações vasculares após a realização de intervenções coronárias percutâneas: achados do Registro IC-FUC. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2008;16(3):301-6.
22. Rao SV, Mehran R. Evaluating the bite of the BARC. *Circulation*. 2012;125(11):1344-6.