

Modulação metabólica e novos regimes trombolíticos. Avanços no tratamento do IAM

Fisiopatologia do IAM

A fissura ou ruptura da placa aterosclerótica constitui o mecanismo fisiopatológico mais importante dessa síndrome isquêmica aguda. Os fatores envolvidos nesse mecanismo são a aterosclerose coronária com alteração na placa (ruptura ou laceração) envolvendo uma ou mais artérias e com diferentes localizações, proximal, medial ou distal; alterações na dinâmica arterial, caracterizada por espasmo sobre placa, aumento do tonos arterial, espasmo microvascular, aumento do tonos arteriolar; e o tipo de lesão na íntima, deposição de plaquetas e trombo não oclusivo, leucócitos, tromboxane e leucotrieno. Os dados de angioscopia coronária têm demonstrado que trombos não oclusivos são resultado da deposição de plaquetas, mas em menor quantidade que nos trombos oclusivos do infarto do miocárdio, os quais mostram também uma quantidade maior de células vermelhas. São de aspecto cinza ou branco devido à maior concentração de plaquetas. Esse processo semi-oclusivo determina alterações isquêmicas ao miocárdio.

Isquemia miocárdica pode ser definida como uma redução no fluxo perfusional, transformando, pois, um metabolismo aeróbico em anaeróbico. Do ponto de vista hemodinâmico, existe um desbalanço entre a oferta e a necessidade de oxigênio pelo miocárdio. Ainda que o processo obstrutivo seja o mais freqüente, também tem papel importante a alteração dinâmica da parede arterial coronária (espasmo), tanto quanto o aumento da demanda de oxigênio que ocorre na hipertrofia ventricular, taquicardia ou no exercício extenuante.

A ruptura das placas ocorre mais freqüentemente nas de menores dimensões, as que tem uma camada lipídica bastante exuberante e onde há uma maior concentração de macrófagos, que produzem metaloproteases que digerem a matriz extracelular; linfócitos T(CD₂₀) ativados estão presentes nos sítios de rompimento da placa e liberam várias citocinas que ativam os macrófagos e promovem a proliferação de células de músculo liso e neovascularização caracterizando as placas vulneráveis encontradas na Angina Instável. Elevações nos níveis séricos de proteína C tem sido observado em pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio e estão associados a uma maior mortalidade. Possibilidades de participação inflamatória têm sido levantadas, inferindo a ruptura de placas à *Clamydia pneumoniae* ou o *Helicobacter pylori Haemophilus*. Citomegalovírus tem sido encontrado nas placas ateroscleróticas.

A lesão isquêmica é dinâmica, dependente da duração e gravidade da isquemia; após 15 a 20 minutos já existe edema celular e descontrole hidroeletrólítico e perda de função contrátil podendo resultar em morte celular.

O manuseio de um paciente com suspeita de um infarto agudo do miocárdio exige uma rápida abordagem. Primeiro é necessário confirmar o diagnóstico, com eletrocardiograma e testes laboratoriais, aliviar a dor isquêmica, correlacionar as anormalidades com o estado hemodinâmico; e iniciar a terapia de reperfusão se for o caso.

Esta pode ser iniciada com a administração de diferentes drogas que melhoram o prognóstico a longo prazo. Os primeiros passos a serem definidos são:

-reperfusão de uma oclusão coronariana aguda com trombolítico x angioplastia primária;

Com um a seis dias outras metas devem ser alcançadas:

-prevenir o remodelamento ventricular com inibidor da ECA;

-anticoagulação na presença de trombo ventricular esquerdo, prevenindo assim fenômenos embólicos;

-identificar os indivíduos que continuam com dor, ou risco de isquemia, ou seja com, muitos fatores de risco ou teste de esforço(mini-teste) com baixa tolerância ou alterações isquêmicas.

A longo tempo as metas são mudar o estilo de vida diminuído o risco aterotrombótico, cessando o tabagismo, controlando hipertensão se presente, e mantendo baixos os níveis lipídicos.

Manejo inicial do IAM:

-classificá-lo de acordo com o tipo de IAM : com elevação do segmento ST(onda Q); com depressão do ST; com síndrome de dor torácica.

Os pacientes com supra de ST devem ser triados para receberem trombolítico entre essas: streptokinase, uroquinase, anistreplase, reteplase, tpa acelerado, TNK-TP, Estafiloquinase, Saruloplase, Laneteplase e Amediplase (este último ainda em fase de experimentação); ou ACTP primária, além de mofina, AAS, nitroglicerina se a dor continuar persistente; betabloqueador se não houverem contra-indicações. O uso de magnésio intravenoso permanece controverso, parece diminuir a área de injúria quando dado antes da terapia trombolítica ou de angioplastia.

GIK (Glicose - Insulina – Potássio)

É um dos agentes emergentes na cardiologia que destaca-se pelo seu baixo custo e pela magnitude da diminuição da mortalidade de 28 - 48%, de quando associado ao manejo inicial do IAM.

Tendo como base teórica o aumento dos lipídeos na fase inicial do IAM, os ácidos graxos livres incorporam-se ao miocárdio determinando injúria Celular.

O estudo ECLA, estudou o uso do GIK em altas doses (1,5ml/Kg/L/24L) e em baixas doses (1ml/Kg/L/24L) em paciente com IAM que receberam reperfusão e observou-se uma redução no risco relativo de morte de 34%.

Outros estudos podem ser destacados nesta área Heng Stanlex, Rogers Sather e o próprio ECLA constituindo uma Meta-análise sobre o GIK.

Um estudo sobre o GIK está sendo ampliado, agora para outras partes do mundo como Ásia e Índia englobando um número bem maior de pacientes.

Antagonistas de receptores IIb/IIIa

Nos últimos 5 anos, os inibidores da Glicoproteína IIb e IIIa representaram uma grande revolução na área de reperfusão.

A cascata de agregação plaquetária envolve a ligação do fibrinogênio a receptores de glicoproteínas IIb/IIIa na superfície das plaquetas. O abciximab (Reopro) é um anticorpo dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa, que se liga a plaqueta por toda a vida. Um estudo mostrou redução das complicações antes, durante e após a angioplastia coronariana, mas com sangramento mais acentuado. Quando comparado à heparina, a reestenose apresentou incidência menor ao cabo de seis meses. Um dado muito importante é que mesmo com uma angioplastia efetiva – timi III muitos pacientes desenvolvem dano miocárdico por lesão microvascular “No Reflow”, estes pacientes apresentam grande vantagem com uso de Inibidores da Glicoproteína IIb e IIIa.

Muitos estudos tem mostrado maior efetividade deste agente em associação com terapia de reperfusão trombolítica, sempre em associação com heparina entre estes: Gusto III, Intime II, Assent II entre outros.

Aguardamos ansiosamente a publicação de um grande estudo envolvendo os inibidores da glicoproteína IIb e IIIa – o Gusto IV, que tem previsão de ser publicado no final deste ano.

O estudo EPILOG comparou esse fármaco com heparina de baixo peso molecular, tendo o seu curso suspenso após a análise precoce que evidenciou uma ampla redução nas mortes e infarto agudo do miocárdio no grupo tratado com abciximab.

O estudo CAPTURE testou o abciximab contra placebo, antes da angioplastia e seus principais eventos graves (morte, IAM, e necessidade de reintervenção). A eficácia em relação à incidência de morte, IAM, necessidade de reintervenção em 30 dias excedeu em um nível predeterminado de parada ($p < 0,0072$) e o SEMC (Comitê de Monitorização da Eficácia e Segurança) recomendou a suspensão do estudo. Eventos hemorrágicos graves foram aceitavelmente baixos, embora maiores que no EPILOG, talvez devido a uma maior dose de heparina.

Dentro desta classe de fármacos pode-se citar o Tirofiban que foi avaliado nos estudos RESTORE, PRISM, e PRISM Plus.

Os achados destes estudo demonstraram uma alta efetividade na redução de eventos isquêmicos agudos durante a infusão destes fármacos.

Outro recurso terapêutico é a Integrilina que foi avaliada no estudo IMPACT II. Entretanto não houve diferença estatística quando comparada com o placebo no final de 30 dias de evolução. Por fim, o Lamifiban, outro componente deste grupo, foi avaliado no estudo PARAGON, cujos resultados obtidos ao final do 30° e 180° dias mostraram significância no 6° mês de evolução.

Entre os fármacos antitrombina temos a heparina, a hirudina, o hirulong e a argatroban

Em relação aos hipolipemiantes já é estabelecido que a pravastatina melhora a sobrevida após o IAM em pacientes com dislipidemia (CARE), assim como as estatinas (4S).

Na avaliação de risco pós IAM encontramos o teste de esforço (Bruce modificado ou Naughton), a ecocardiografia de stress, a cintilografia ou até mesmo a cinecoronariografia antes da alta hospitalar.