

# ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NA FASE AGUDA DO ENFARTE DO MIOCÁRDIO

H. MESQUITA GABRIEL, JOAQUIM OLIVEIRA, J.A. CORREIA DA CUNHA,  
MARIA CELESTE VAGUEIRO

Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO

A angioplastia coronária é um método de reperfusão coronária com aplicação crescente no tratamento do enfarte do miocárdio em fase aguda. Neste trabalho reveem-se diversos estudos que evidenciam redução da mortalidade e de morbilidade, em particular na recorrência de isquemia e de hemorragia intracerebral, com tratamento por angioplastia quando comparada com a terapêutica trombolítica. A utilidade da angioplastia primária parece ser maior no grupo de doentes de maior risco, como os doentes em choque cardiogénico, com enfarte anterior, idosos, ou com contraindicação para trombólise ou electrocardiograma não diagnóstico.

## SUMMARY

### Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction

Primary coronary angioplasty is a reperfusion method increasingly used for the treatment of acute myocardial infarction. Several studies are reviewed, demonstrating a reduction in mortality and morbidity, namely due to recurrent ischaemia and haemorrhagic stroke, in comparison to thrombolysis. This benefit seems larger in high risk patients, such as those with cardiogenic shock, anterior wall infarction, elderly patients and those with contraindications thrombolysis or with a non diagnostic electrocardiogram.

## INTRODUÇÃO

Cinco anos após a primeira angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) realizada por Gruntzig et al, em 1977<sup>1</sup>, Meyer et al descrevem o uso da angioplastia no tratamento de doente com enfarte agudo do miocárdio (EAM) submetido a estreptocínase intracoronária<sup>2</sup>. O uso de PTCA após a administração de trombolíticos intravenosos foi associada a aumento de complicações hemorrágicas, sem benefício claro sobre a mortalidade ou sobre a função ventricular esquerda, caindo esta técnica combinada em desuso<sup>3-5</sup>.

Em 1983, Hatzler et al descrevem o uso de PTCA não precedida de administração de terapêutica trombolítica

no tratamento do enfarte do miocárdio em fase aguda, chamada angioplastia *directa* ou *primária*<sup>6</sup>. Em centros seleccionados, estudos aleatorizados e controlados sugerem que a evolução a curto termo é mais favorável nos doentes tratados com angioplastia coronária do que com trombólise<sup>7-9</sup>. A experiência de centros menos especializados, e talvez mais próximos da actividade da maioria dos centros, em particular dos do nosso país, foi documentada recentemente em registos nacionais<sup>10,11</sup> e em estudos multicêntricos<sup>12</sup>, sugerindo uma eficácia igual ou superior da PTCA primária em relação à trombólise. Deverá a angioplastia primária ser o tratamento de escolha do enfarte agudo do miocárdio?

## FUNDAMENTOS DA ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NO ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

Nas últimas décadas, estudos anatomo-patológicos<sup>13</sup> e angiográficos<sup>14</sup> evidenciaram que a causa do enfarte de miocárdio transmural é, na enorme maioria dos casos, a oclusão trombótica de uma artéria coronária. Numerosos estudos experimentais<sup>15,16</sup> e clínicos<sup>17</sup> documentaram uma relação directa entre a duração da isquemia e a proporção de miocárdio necrosado.

Estudos aleatorizados, com controlo de placebo envolvendo mais de 60.000 doentes, demonstraram que a restauração de fluxo com o uso de terapêutica trombolítica limita o tamanho do enfarte, melhora a função ventricular esquerda e reduz a mortalidade<sup>18</sup>. A reperfusão coronária pode também ser obtida por angioplastia e não é consensual qual o melhor método no tratamento do enfarte em evolução. A obtenção, não apenas de fluxo mas de fluxo coronário normal (definido como grau 3 TIMI)<sup>19</sup> é um importante determinante de sobrevivência<sup>20,21</sup>. É possível que este padrão de fluxo normal seja também importante após as primeiras 24 horas de evolução do EAM, por redução de recorrência de isquemia e de reenfarte, e por modificação da remodelação miocárdica, conceito identificado habitualmente como *Teoria da Artéria Aberta*<sup>22</sup>.

## ANGIOPLASTIA CORONÁRIA PRIMÁRIA OU DIRECTA

### ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA VERSUS TROMBÓLISE INTRAVENOSA

Existem cinco estudos publicados, prospectivos e aleatorizados, com mais de 100 doentes, comparando a angioplastia primária com a trombólise intravenosa (Quadro I)<sup>8,9,12,23-26</sup>.

Quadro I - Estudos aleatorizados e controlados do uso de angioplastia primária no EAM

Estudo	Nº doentes (PTCA)	Mortalidade		Reenfarte	
		PTCA (%)	Trombólise (%)	PTCA (%)	Trombólise (%)
PAMI, 1993 <sup>9</sup>	395 (195)	5 (2,6)	13 (6,5)	5 (2,6)	13 (6,5)*
Zijlstra, 1993 <sup>8,24</sup>	301 (152)	3 (2,0)	11 (7,4)‡	2 (1,3)	15 (10,1)‡
Ribeiro, 1993 <sup>26</sup>	100 (50)	3 (6,0)	1 (2,0)	NR	NR
Gibbons, 1993 <sup>23</sup>	108 (47)	2 (4,2)	2 (3,2)	0	2 (3,2)
GUSTO Iib, 1997 <sup>12</sup>	1138 (565)	32 (5,7)	40 (7,0)	25 (4,5)	37 (6,3)¶
<b>TOTAL</b>	<b>1883 (927)</b>	<b>42 (4,5)</b>	<b>60 (6,3)</b>	<b>30 (3,2)</b>	<b>61 (6,4)</b>

\* "Combined endpoint" mortalidade e reenfarte 5,1 vs 12,0% (P<0,001); ‡ P=0,024; † P<0,001; ¶ "Combined endpoint" mortalidade, reenfarte e acidente vascular cerebral 9,6 vs 13,7% (P=0,033); NR - dados não referidos na publicação.

## Mortalidade e reenfarte

Em três dos cinco estudos, os resultados foram melhores para a angioplastia primária, não sendo piores em nenhum dos restantes. Apenas no estudo de Zijlstra et al<sup>24</sup> se observou redução significativa da mortalidade. Nos outros dois estudos a redução de mortalidade foi significativa apenas quando associada ao reenfarte e ao reenfarte e acidente vascular cerebral, respectivamente (*combined endpoints*).

Estes estudos descrevem os resultados de dois tipos de experiências: a de instituições diferenciadas e dedicadas a angioplastia primária, como o Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group (PAMI)<sup>9</sup>, o estudo holandês, o da Mayo Clinic e o de Ribeiro et al; e a de centros não diferenciados, como o Gusto Iib. Uma meta-análise destes estudos iniciais em instituições diferenciadas e com elevado número de doentes demonstrou uma redução de mortalidade hospitalar (*odds ratio* 0,56; 95% CI: 0,33-0,94), de mortalidade e reenfarte (*odds ratio* 0,53; 95% CI: 0,35-0,80)<sup>27</sup>, e melhor permeabilidade coronária em doentes submetidos a angioplastia<sup>28</sup>. Aqueles resultados não foram reproduzidos na prática clínica geral, como verificado nos registos Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators (MITI)<sup>10</sup> e Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2)<sup>11</sup>, e como no estudo multicêntrico GUSTO Iib. Segundo alguns autores<sup>29</sup>, esta diferença entre estudos em centros dedicados e no GUSTO Iib, poderia ser consequência do menor recrutamento para angiografia (100% e 94%, P < 0,001) e para angioplastia (91% e 81%, P < 0,001) e da menor obtenção de fluxo TIMI grau 3 (94% e 73%, P < 0,001). Hospitais com maior volume, definidos no registo MITI como realizando PTCA primária em mais de 40% dos doentes tratados com terapêutica de reperfusão (PTCA ou trombólise), apresentaram menores tempos de resposta (1,5h vs. 2.3h, P < 0,001) e mortalidade hospitalar (4,5% vs. 8,1%, P < 0,01), diferenças que também podem elucidar aqueles resultados.

É possível que o benefício da angioplastia directa seja maior nos doentes de *risco elevado*. Neste subgrupo de doentes, identificado em análise *post hoc* no estudo PAMI I [idade superior a 70 anos, taquicardia (>100 ppm) ou enfarte anterior], a mortalidade foi menor nos doentes tratados com angioplastia do que com trombólise (10,4% vs 2,0%; P < 0,01). Este benefício não foi confirmado no estudo GUSTO Iib, e na análise realizada aos 6 meses de seguimento do PAMI I apenas a idade se manteve como predictor independente do benefício<sup>30</sup>.

### Outros benefícios da angioplastia primária

É a angioplastia primária eficaz nos doentes ineligi-  
veis para trombólise? Uma proporção importante de  
doentes com enfarte agudo do miocárdio (entre 50 e  
70%) são considerados ineligiáveis para terapêutica trom-  
bolítica por contraindicações, por apresentação tardia ou  
por electrocardiograma não diagnóstico, apresentando  
mortalidade elevada a curto-termo (19-24%)<sup>31,32</sup>.  
Estudos observacionais do uso de angioplastia primária  
nestes grupos sugerem mortalidade também elevada com  
esta terapêutica (14 a 27%)<sup>33,34</sup>. As taxas de reperfusão  
são inferiores nos doentes excluídos de trombólise do  
que nos elegíveis (93% vs 96%), mas muito superiores  
ao tratamento médico conservador<sup>34</sup>. A preservação da  
função ventricular esquerda parece ser idêntica nos  
doentes elegíveis e ineligiáveis para trombólise submeti-  
dos a angioplastia primária, e possivelmente superior ao  
tratamento conservador<sup>34</sup>.

A análise do subgrupo de doentes do estudo PAMI que  
foram aleatorizados para PTCA primária ou rt-PA e que  
não seriam eligíveis para trombólise por critérios *clássicos*  
(idade >70 anos, sintomas com mais de 4 horas de  
duração ou cirurgia de *bypass* prévia) sugeriu de igual  
modo uma mortalidade superior nos doentes com con-  
traindicações *clássicas* do que nos eligíveis (8.6% vs.  
2.0%,  $P = .002$ )<sup>35</sup>. A mortalidade hospitalar foi seme-  
lhante com as duas formas de tratamento nos doentes  
eligíveis para trombólise (1.7% vs. 2.4%,  $P = NS$ ), mas a  
mortalidade intra-hospitalar (2.9% vs. 13.2%,  $P = .025$ ) e  
aos seis meses (2.9% vs. 15.7%,  $P = .009$ ) foi signifi-  
cativamente menor nos doentes com contraindicações para  
trombólise tratados com PTCA primária comparado com  
os medicados com rt-PA.

Parece, assim, que a angioplastia primária é benéfica  
nos doentes ineligiáveis para terapêutica trombolítica, em  
particular nos com contraindicações, e menos provavel-  
mente nos com alterações electrocardiográficas equívocas  
ou com apresentação tardia.

### Valor da opção por angioplastia directa na estrati- ficação pós-enfarte.

Uma vantagem indirecta da angioplastia primária é o  
valor da angiografia imediata na estratificação dos  
doentes. De facto, em cerca de 10% dos doentes existe  
alteração da estratégia terapêutica: em 5% para cirurgia  
de revascularização por doença coronária grave; e em  
5%, com reperfusão espontânea e sem lesões coronárias  
de grau elevado, para tratamento conservador (e evitan-  
do os riscos da trombólise)<sup>9,36</sup>. Parece ainda ser possível  
definir após a angioplastia um grupo de doentes de baixo  
risco em que a admissão em unidade de cuidados inten-

sivos e a avaliação não-invasiva poderia ser omitida, e a  
alta hospitalar precoce (ao 3º dia) realizada com segu-  
rança<sup>36</sup>.

No seu conjunto, os estudos são concordantes na  
redução de hemorragia intracraniana, de recorrência de  
isquemia e no aumento a curto e longo termo de permea-  
bilidade (fluxo TIMI grau 3) com o uso de angioplastia  
primária em comparação com trombólise intravenosa. A  
incidência de complicações hemorrágicas *major* e de  
ruptura cardíaca parece também ser menor nos doentes  
tratados com angioplastia primária<sup>37</sup>. No estudo PAMI, o  
custo por doente foi mais baixo 3.436 USD com o uso de  
angioplastia primária do que com trombólise (23,468 +/-  
13,410 vs. 26,904 +/- 18,246;  $p = 0.04$ ), sobretudo devi-  
do à redução de *eventos* intra-hospitalares<sup>38</sup>, sendo esti-  
mado o custo por ano de vida salvo em cerca de 10-15%  
inferior ao tratamento com estreptocinase<sup>39</sup>. O custo  
poderia ainda ser reduzido com a estratégia de alta pre-  
coce em cerca de 4.000 USD<sup>36</sup>. A utilização de proteses  
endocoronárias (*stents*) na angioplastia no EAM foi ini-  
cialmente associada a um maior risco de trombose intra-  
coronária, mas, com a optimização dos regimes de anti-  
coagulação e de colocação, o seu uso na angioplastia pri-  
mária parece ser superior ao resultado dos estudos antes  
referidos, por alguns já considerados da era *pré-stent*.

### Implicações funcionais para realização de angio- plastia primária

A realização de angioplastia primária necessita de um  
laboratório de cateterismo cardíaco com programa de  
angioplastia coronária de urgência 24/24 horas, de forma  
a tornar eficiente todo o processo, desde recrutamento de  
doentes, activação de sala de cateterismos, activação de  
unidade coronária ou de cirurgia cardíaca. Em estudos  
aleatorizados, o tempo desde apresentação à angioplastia  
é de 60 a 80 minutos<sup>8,9</sup>, sendo nos estudos tipo registo  
maior, em particular para os centros com baixo volume,  
definidos segundo os critérios do estudo MITI (102 vs  
138 minutos)<sup>10</sup>. A trombólise tem a vantagem de não  
necessitar de condições físicas e humanas especiali-  
zadas, possibilitando uma muito superior aplicabilidade  
na maioria dos centros, e uma redução no intervalo até  
início de tratamento em 30 a 60 minutos<sup>18</sup>. De notar que,  
a reperfusão coronária com trombólise não é imediata,  
existindo um intervalo desde o início da administração  
até à reperfusão de cerca de 45 minutos, sendo assim a  
reperfusão obtida mais rapidamente com angioplastia  
primária na maioria dos casos<sup>7</sup>.

No nosso país existem sete centros com programa de  
angioplastia de urgência permanente: Hospital Garcia de  
Orta, Hospital de Santa Maria, Hospital de Santa Marta,

Hospital de Santa Cruz, Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital de Vila Nova de Gaia e Hospital de São João. Na primeira fase do Registo Nacional de Trombólise apenas de 2,2% dos doentes foram submetidos a angioplastia primária<sup>41</sup>, menos do que 13% em França em 1995<sup>42</sup> (ou seja, em 41% das terapêuticas de reperfusão contra 5,0% em Portugal). Como em outros países, a concentração dos centros nas grandes áreas urbanas dificulta a aplicação desta terapêutica a doentes que sejam recebidos noutros hospitais, já que a não realização de trombólise para transferência para Hospital com programa de angioplastia de urgência pode ser prejudicial ao doente.

### ANGIOPLASTIA CORONÁRIA PÓS-TROMBÓLISE

A angioplastia coronária pode ser utilizada na fase aguda do enfarte do miocárdio de modo sistemático e com menor intervalo possível após trombólise, procurando assegurar recanalização eficaz a todos os doentes (angioplastia imediata), ou de modo seleccionado para os doentes em que a trombólise não obteve reperfusão (angioplastia de recurso).

A *angioplastia coronária imediata* foi a primeira aplicação da angioplastia no enfarte agudo do miocárdio. Três estudos aleatorizados e prospectivos estudaram a eficácia deste modo de reperfusão<sup>43-45</sup>. Naqueles estudos os resultados foram concordantes, não se observando aumento de fracção de ejeção no grupo de angioplastia, e com aumento de mortalidade, de oclusão aguda, de reocclusão, de necessidade de cirurgia de *bypass* de emergência e de transfusão de sangue<sup>46</sup>. Existe hoje o consenso de que *thrombolysis and angioplasty do not mix well*.

A *angioplastia de recurso* tem como objectivo reperfundir os doentes em que a terapêutica trombolítica não foi eficaz. Cerca de 25 a 40% dos doentes submetidos a terapêutica química de reperfusão apresentam angiograficamente oclusão do vaso aos 90 minutos após tratamento. Este grupo de doentes apresenta uma evolução significativamente pior do que aqueles em que a reperfusão foi obtida. Dois estudos avaliaram a estratégia de angioplastia de recurso: o estudo TAMI-5<sup>47</sup> e o RESCUE<sup>48</sup>. No primeiro daqueles, 575 doentes com EAM submetidos a trombólise foram aleatorizados para coronariografia de urgência e PTCA, se a artéria responsável estivesse ocluída, ou para angiografia deferida (5 a 7 dias). Apesar de não desenhado para testar especificamente a angioplastia de recurso (os doentes com vaso ocluído não foram aleatorizados para PTCA ou não

PTCA), a estratégia de angiografia de urgência e PTCA associou-se a melhor permeabilidade pré-alta (94 vs 90%;  $P=0,065$ ), a melhor contractilidade segmentar e a menos isquemia recorrente (35 vs 25%) do que a de angiografia deferida. No estudo RESCUE, 150 doentes submetidos a trombólise com oclusão persistente de artéria responsável por enfarte da parede anterior foram aleatorizados para PTCA<sup>48</sup> ou não. Observou-se, no grupo tratado com angioplastia, menor mortalidade e insuficiência cardíaca, e melhor fracção de ejeção aos 30 dias.

Parece assim que, nos doentes com oclusão persistente da artéria responsável pelo enfarte a angioplastia de recurso melhora o prognóstico. No entanto, a falência dos métodos não invasivos, ou melhor o seu baixo poder predictivo, para identificar o grupo de doentes que não reperfunde após trombólise limita a aplicação desta estratégia de uma forma orientada.

### ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NO CHOQUE CARDIOGÉNICO

Uma das aplicações mais importantes da angioplastia coronária no EAM é o tratamento do choque cardiogénico. Esta situação apresenta uma mortalidade elevada, de cerca de 75 a 85%, com terapêutica médica, não sendo significativamente melhorada com o uso de terapêutica trombolítica<sup>18</sup>.

A angioplastia coronária parece melhorar significativamente a história natural do choque cardiogénico no EAM, reduzindo, num conjunto de 13 estudos observacionais, a mortalidade para 55% (entre 30 e 55%), cerca de metade da mortalidade estimada (Quadro II)<sup>49</sup>. O

*Quadro II - Séries de angioplastia coronária no enfarte agudo do miocárdio complicado de choque cardiogénico*

Autor	Número de doentes sobreviventes	total	(%)
O'Neill et al, 1985 <sup>50</sup>	19	27	70
Lee et al, 1988 <sup>51</sup>	12	24	50
Shani et al, 1986 <sup>52</sup>	6	9	66
Heuser et al, 1987 <sup>53</sup>	7	10	70
Brown et al, 1985 <sup>54</sup>	12	28	43
Hibbard et al, 1992 <sup>55</sup>	25	45	56
Seydoux et al, 1992 <sup>56</sup>	12	21	57
Bengston et al, 1992 <sup>57</sup>	25	46	54
Gacoch et al, 1992 <sup>58</sup>	22	48	45
Kahn et al, 1990 <sup>59</sup>	8	16	50
O'Keefe et al, 1989 <sup>60</sup>	23	39	59
<b>TOTAL</b>	<b>171</b>	<b>313</b>	<b>55</b>

choque cardiogénico é definido em alguns estudos como hipotensão arterial (< 90 mmHg de sistólica), persistente

(> 30 min) e não respondendo a administração de líquidos (como no enfarte complicado com disfunção ventricular direita) e associado a sinais clínicos de hipoperfusão periférica e/ou do sistema nervoso central<sup>61</sup>. A identificação de doentes com choque cardiogênico complicando o enfarte agudo do miocárdio deve ser precoce e é recomendada a orientação urgente do doente para centro com programa de angioplastia de urgência, e preferencialmente com cirurgia cardíaca. A terapêutica trombolítica deve ser evitada dado o seu reduzido benefício neste grupo de doentes e o aumento de complicações com o uso subsequente de angioplastia coronária, de cirurgia coronária de urgência e de técnicas de suporte mecânico, como o balão intra-aórtico. A administração de trombolíticos deve ser ponderada se for prevista uma transferência demorada (> 60 min). É importante ter presente que a melhoria da sobrevivência com o uso de angioplastia coronária nestes doentes é indissociável do tratamento médico intensivo com recurso frequente e precoce a suporte ventilatório, hemodinâmico e farmacológico, sob monitorização adequada.

## CONCLUSÃO

A angioplastia coronária é uma terapêutica associada a menor mortalidade, a menos reenfarte e a menos complicações hemorrágicas *major*, e a superiores taxas de reperfusão completa do que a trombólise no tratamento do enfarte agudo do miocárdio. É particularmente benéfica no tratamento de doentes com contra-indicação para trombólise, com electrocardiograma não diagnóstico, com choque cardiogênico ou de *alto risco*. Para a maioria dos doentes, no entanto, mais do que a estratégia de reperfusão a escolher (angioplastia primária ou trombólise) é importante o tratamento rápido e do maior número possível. Na maioria dos centros, o método de reperfusão de eleição continuará a ser a trombólise. Nos centros com angioplastia de urgência parece difícil não *pecar por excesso* em favor da angioplastia coronária.

## BIBLIOGRAFIA

1. GRUNTZIG AR, MYLER RK, HANNA ES, TURINA MI: Transluminal angioplasty of coronary artery stenosis. *Circulation* 1977;56:84 [abstract].
2. MEYER J, MERX W, DORR R et al: Sequential intervention procedures after intracoronary thrombolysis: balloon dilatation, bypass surgery and medical treatment. *Int J Cardiol* 1985;7:281-93.
3. TOPOL EJ, CALIFF RM, GEORGE BS et al: A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1987;317:581-8.
4. SIMOONS ML, ARNOLD AE, BETRIU A et al: Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous transluminal angio-

plasty. *Lancet* 1988;1:197-203.

5. TIMI Study Group: Immediate *versus* delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI IIA results. *JAMA* 1988; 260:2849-58.
6. HARTZLER GO, RUTHERFORD BD, MC CONAHAY DR et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;106:965-73.
7. O'NEILL WW, TIMMIS GC, BOURDILLION PD et al: A prospective randomized clinical trial of intravenous streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1986; 314:812.
8. ZIJLSTRA F, D BOER MJ, HOORNTJE JCA et al: A comparison of immediate coronary angioplasty with the intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 328: 680-4.
9. GRINES CL, BROWNE KF, MARCO J et al: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 328: 673-9.
10. EVERY NR, PARSONS LS, HLATKY M, MARTIN JS, WEAVER WD: for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators: A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1996; 335: 1253-60.
11. CANNON CP, LAMBREW CT, TIEFENBRUNN AJ et al: Influence of door-to-balloon time on mortality in primary angioplasty results in 3,648 patients in the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM-2). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: Suppl A:61A [abstract].
12. GUSTO IIb Angioplasty Substudy Investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1997; 336: 1621-8.
13. MILLER RD, BURCHELL HB, EDWARDS JE: Myocardial infarction with and without acute coronary occlusion. *Arch Intern Med*, 1951; 88:597-604.
14. DE WOOD MA, SPORES J, NOTSKE R et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1980; 303: 897-904.
15. BLUMGART HL, GILLIGAN R, SCHLESINGER MJ: Experimental studies on the effect of temporary occlusion of coronary arteries. II. The production of myocardial infarction. *Am Heart J*, 1941; 22: 374-89.
16. REIMER KA, LOWE JE, RASMUSSEN MM, JENNIGS RB: The wave front phenomenon of ischaemic cell death: I. Myocardial infarct size versus duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 1977; 56: 786-94.
17. BERGMANN SR, LERCH RA, FOX KAA et al: Temporal dependence of beneficial effects of coronary thrombolysis characterised by positron tomography. *Am J Med* 1982; 73:573-81.
18. 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 randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343;311-22. [Erratum, *Lancet* 1994;343;742].
19. CHESEBRO JH, KNATTERUD G, ROBERTS R et al: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
20. 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* 1993; 329: 1615-22.
21. STONE GW, O'NEILL WW, JONES D, GRINES CL: The central unifying concept of TIMI-3 flow after primary PTCA and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: Suppl I:1-515 [abstract].
22. BRAUNWALD E: The open-artery theory is alive and well-again.

- N Eng J Med 1993; 22: 1650-2.
- 23 GIBBONS RJ, HOLMES DR, REEDER GS et al: Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. N Eng J Med. 1993; 328: 685-91.
- 24 DE BOER M, HOORTNTJE J, SURYAPRANATA H, ZILJSTRA F: Coronary angioplasty results in a lower rate of recurrent infarction and death when compared with streptokinase in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1993;88 (Suppl 1):I-106 [abstract].
- 25 BERGER PB, BELL MR, HOLMES DR, GERSH BJ, HOPFENSPIRGER M, GIBBONS R: Time to reperfusion with direct coronary angioplasty and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 231-6.
- 26 RIBEIRO EE, SILVA LA, CARNEIRO R et al: Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 376-60.
- 27 MICHELS BK, YUSUF S: Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of randomized clinical trials. *Circulation* 1995; 91: 476-85.
- 28 VAITKUS PT: Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 1995; 18: 35-8.
- 29 STONE GW, GRINES CL, O'NEILL WW: Primary coronary angioplasty versus thrombolysis. N Eng J Med 1997; 337: 1168-9 [letter].
- 30 STONE GW, GRINES CL, BROWNE KF et al: Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (PAMI) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 370-7.
- 31 CRAGG DR, FRIEDMAN HZ, BONEMA JD et al: Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-7.
- 32 MULLER DW, TOPOL EJ: Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 949-60.
- 33 BRODIE BR: Primary angioplasty in a community hospital in the USA. *Br Heart J* 1995; 73: 411-2.
- 34 O'KEEFE JH, BAILEYWL, RUHTERFORD BD, HARTZLER GO: Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1,000 consecutive patients. Results in an unselected population and high-risk subgroups. *Am J Cardiol* 1993; 72: 107G-15G.
- 35 STONE GW, GRINES CL, BROWNE KF, MARCO J, ROTHBAUM D et al: Outcome of different reperfusion strategies in patients with former contraindications to thrombolytic therapy: a comparison of primary angioplasty and tissue plasminogen activator. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 4: 333-9.
- 36 BRODIE B, GRINES CL, SPAIN M et al: A prospective, randomized trial evaluating early discharge (day 3) without non-invasive risk stratification in low risk patients with acute myocardial infarction: PAMI-2. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (Special Issue): 5A [Abstract].
- 37 BRODIE BR, STUCKEY TD, HANSEN CJ, MUNCY DB, WEINTRAUB RA, KELLY TA, BERRY JJ: Timing and mechanism of death determined clinically after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1586-91.
- 38 STONE GW, GRINES CL, ROTHBAUM D, BROWNE KF, O'KEEFE J et al: Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. The PAMI Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 901-7.
- 39 GOLDMAN L: Cost and quality of life: thrombolysis and primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: Suppl, 38S-41S.
- 40 MOSES J, MOUSSA I, STONE G: Clinical trials of coronary stenting in acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 1997; 10: 225-9.
- 41 Grupo de Estudos de Trombose e Plaquetas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Registo Nacional de Trombólise. Comunicação Oral 1997.
- 42 DANCHIN N, VAUR L, GENÈS N et al: Management of acute myocardial infarction in Intensive Care Units in 1995: a nationwide French survey of practice and early hospital results. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1598-605).
- 43 TOPOL EJ, CALIFF RM, GEORGE et al: A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. N Eng J Med 1987; 317: 581-8.
- 44 SIMOONS ML, ARNOLD AER, BETRIU A et al: Thrombolysis with t-PA in acute myocardial infarction: no beneficial effects of immediate PTCA. *Lancet* 1988; i:197-203.
- 45 TIMI Research Group: immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2849-58.
- 46 HOLMES DR, TOPOL EJ: Reperfusion momentum: lessons from the randomized trials of immediate coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1572-8.
- 47 CALIFF RM, TOPOL EJ, STACK RS: et al for the TAMI Study Group. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83; 1543-56.
- 48 ELLIS SG, VAN DE WERF F, DA SILVA ER, TOPOL EJ: Present status of rescue coronary angioplasty: Current polarization of opinion and randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 681-6.
- 49 TOPOL E: Mechanical interventions for acute myocardial infarction. In: Topol E, Editor. *Textbook of interventional cardiology*. 2nd ed. W B Saunders 1994; 292-317.
- 50 O'NEILL W, ERBEL R, LAUFER N et al: Coronary angioplasty therapy of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72: III-309 [abstract].
- 51 LEE L, BATES ER, PITT B, WALTON JA, LAUFER N, O'NEILL WW.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 1988; 78: 1345-51.
- 52 SHANI J, RIVERA M, GREENGART A, HOLLANDER G, KAPLAN P, LICHSTEIN E: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 149A [abstract].
- 53 HEUSER RR, MADDOUX GL, GOSS JE RAMO BW, RAFF GL, SHADOFF N: Coronary angioplasty for acute mitral regurgitation due to myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1987; 107: 852-5.
- 54 BROWN TM, IANNONE LA, GORDON DF, WICKEMEYER WJ, WHEELERWS, ROUGH RR: Percutaneous myocardial perfusion (PMR) reduces mortality in acute myocardial infarction (MI) complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 1985; 72: III-309 [abstract].
- 55 HIBBARD MD, HOLMES DR, BAILEY KR, REEDER GS, BERSNAHAN JF, GERSH BJ: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 639.46.
- 56 SEYDOUX C, GOY JJ, BEURET P, STAUFFER JC, VOGT P, SCHALLER MD, KAPPENBERGER L, PERRET C: Effectiveness of percutaneous transluminal coronary angioplasty in cardiogenic shock during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 968-9.
- 57 BENGSTON JR, KAPLAN AJ, PIEPER KS, WILDERMANN NM, MARK DB, PRYOR DB, PHILLIPS HR III: Prognosis in cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the interventional era. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1482-9.
- 58 GACIOCH GM, ELLIS SG, BATES ER, KIRSH M, WALTON JA, TOPOL EJ: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the use of coronary angioplasty and the integration of the new support devices into patient management. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 647-53.

- 59 KAHN JK, RUTHERFORD BD, MCCONAHAY DR et al: Catheterization laboratory events and hospital outcome with direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 1910-5.
- 60 O'KEEFE JH, RUTHERFORD BD, MCCONAHAY DR et al: Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1221-30.
- 61 STONE GW; MARSALESE D; BRODIE BR, GRIFFIN JJ et al: A prospective, randomized evaluation of prophylactic intraaortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1459-67.