

# ANÁLISE CRÍTICA DA REPERFUSÃO PRECOCE NO INFARTO AGUDO COM SUPRADESNÍVEL DE ST: TROMBÓLISE QUÍMICA E INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA PRIMÁRIA

## ANALYSIS OF EARLY PERFUSION IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST ELEVATION: CHEMICAL THROMBOLYSIS AND PRIMARY PERCUTANEOUS INTERVENTION

### RESUMO

Luiz Antonio Machado  
César<sup>1</sup>  
Miguel Antonio Moretti<sup>1</sup>

1. Instituto do Coração (InCor) do  
Hospital das Clínicas da Faculdade de  
Medicina da USP, São Paulo, SP

Correspondência:  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44,  
Cerqueira Cesar, São Paulo, SP.  
CEP 05403-000.  
dcllucesar@incor.usp.br

O tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST está consolidado no trinômio trombólise química-angioplastia primária-angioplastia de resgate. Dependendo do local de atendimento e da conduta local, essas estratégias funcionam e levam a reduções enormes de mortes e dano no miocárdio. É fundamental que o sistema de saúde se organize para estabelecer a melhor estratégia local para que se obtenha esse enorme benefício de abrir a artéria responsável pelo infarto ocluído, no menor espaço de tempo.

**Descritores:** Infarto agudo do miocárdio; Doença coronária; Aterosclerose

### ABSTRACT

*The treatment of acute myocardial infarction with ST elevation is consolidated in the trinomial chemical thrombolysis – primary angioplasty – rescue angioplasty. Depending on where the procedure is carried out, and the local conduct, these strategies are effective, and enable enormous reductions in mortality and myocardial damage. It is essential for the health system to organize itself, to establish the best local strategy to obtain this enormous benefit of opening the artery responsible for the occluded infarct related artery, in as short a time as possible.*

**Keywords:** Myocardial Infarction; Coronary Diseases; Atherosclerosis

### INTRODUÇÃO

Dentro do arsenal terapêutico para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST) ao eletrocardiograma (ECG), a Intervenção coronária percutânea (ICP) primária é a estratégia de reperfusão mais importante. Porém, a sua realização dentro dos prazos definidos nas evidências dos estudos é um grande desafio. Por isso, apesar de muitos acharem que os fibrinolíticos não têm lugar na era da ICP primária, outros acreditam que os fibrinolíticos são necessários porque a ICP primária não está disponível para todos os pacientes com IAMCST dentro dos prazos necessárias para uma eficácia plena. O atraso na terapia de reperfusão tem importante impacto no prognóstico do paciente. Dessa forma na ausência da ICP ou na presença de um retardo prolongado para a realização da intervenção, o uso do fibrinolítico pode ser a melhor opção terapêutica.

O atraso para a aplicação da terapia de reperfusão pode ocorrer em qualquer um dos períodos que vão desde o início dos sintomas até a recanalização da artéria, como mostra a Figura 1 que é do SAVICO (Suporte Avançado de Vida na Doença Coronária). Esses períodos são: do início dos sintomas

até o pedido de ajuda; do início dos sintomas até o primeiro contato com o médico e do início dos sintomas até a trombólise química ou até a insuflação do balão na ICP. Nesses tempos estão embutidos os tempos da entrada na emergência até o início da infusão do fibrinolítico (tempo porta-agulha) e o tempo da entrada na emergência até a abertura da artéria com o balão (tempo porta-balão). Mesmo com as condições ideais para um rápido diagnóstico inicial, longos atrasos podem ocorrer, por exemplo, nas transferências entre serviços e/ou hospitais. E estes atrasos são prejudiciais aos pacientes. Linha do tempo, entre o início dos sintomas e a realização da ICP. Com destaque para os períodos mais suscetíveis aos atrasos. Os atrasos podem ser relacionados aos pacientes e/ou ao sistema de saúde. O atraso relacionado com o paciente pode variar substancialmente.<sup>1</sup>

A chave para a reperfusão no IAMCST é realizar a terapia o mais rápido possível para todos os doentes que possuem essa indicação. Já a escolha da estratégia depende do tempo do início do infarto e de muitos outros fatores, incluindo as características do paciente, dos recursos locais, e da organização do sistema de saúde regional e nacional.

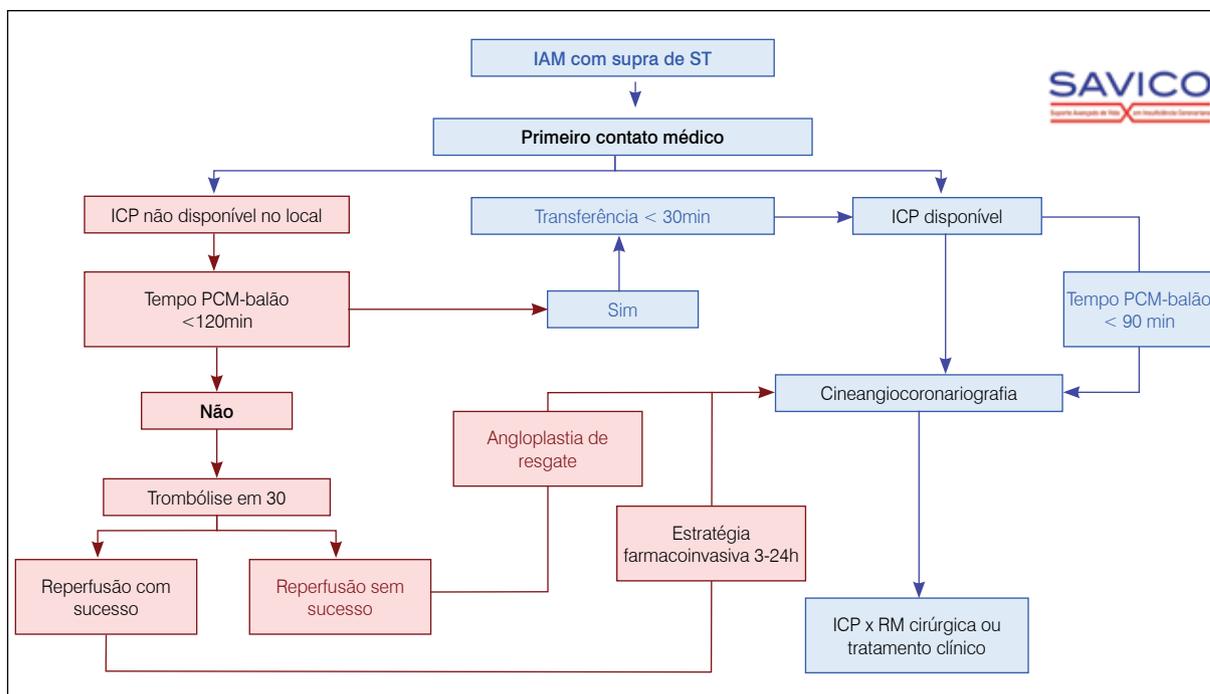


Figura 1. Linha do tempo, entre o início dos sintomas e a realização da ICP. Com destaque para os períodos mais suscetíveis aos atrasos. Os atrasos podem ser relacionados aos pacientes e/ou ao sistema de saúde. O atraso relacionado com o paciente pode variar substancialmente.<sup>1</sup>

## A IMPORTÂNCIA DO TEMPO

Desde 1979,<sup>2</sup> já se sabia que a reversibilidade da isquemia e a redução da extensão da necrose no IAMCST com a terapia de recanalização da artéria culpada são tempo dependentes, quanto mais precoce melhor. Posteriormente, outros estudos que utilizaram o fibrinolítico como terapia de reperfusão reforçaram essa relação. Os achados do GISSI-1<sup>3</sup> mostraram pouca vantagem da utilização do fibrinolítico após seis horas do início do infarto. Já os estudos EMERAS e LATE<sup>4</sup> sugeriram que esta janela poderia ser entendida para até 12 horas. Com base nesses, outros estudos (incluindo os com ICP primária) trouxeram o suporte necessário para que as diretrizes sobre tratamento do IAMCST destacassem e adotassem um determinado padrão de tempo para a realização da terapia de reperfusão.<sup>5</sup>

Não se pode esquecer, que apesar de hipótese da artéria aberta ser melhor do que a da artéria fechada, e da questão tempo também estar intimamente relacionada com o prognóstico evolutivo, essa relação tempo-artéria aberta não é tão simples assim, pois existe também uma relação muito grande entre o prognóstico e o fluxo da artéria coronária<sup>6</sup> após a terapia de reperfusão, mostrando que quanto melhor o fluxo melhor o prognóstico.

Assim o princípio básico para se obter o melhor resultado da terapia do IAMCST é o de reestabelecer o melhor fluxo possível no menor tempo possível. Como visto anteriormente, isso inclui também o tempo de chegada do paciente ao serviço médico. Pois, quanto mais cedo o paciente chega maior é o impacto do tempo para o início do tratamento de reperfusão (Figura 2). Já que um importante determinante da estratégia terapêutica ideal é o denominado tempo de isquemia total, ou seja, a duração da isquemia antes e no momento do primeiro contato médico.<sup>7</sup>

Olhando pelo aspecto de iniciar a reperfusão o mais pre-

coce possível, porque não antes mesmo do paciente chegar ao hospital. Antes do estabelecimento da ICP primária, alguns estudos já ressaltavam a importância da trombólise pré-hospitalar e seus ótimos resultados.<sup>9,10</sup> Porém, antes dessa proposta terapêutica se destacar como terapia padrão, os estudos já mostravam a ICP primária como a melhor opção terapêutica.<sup>11</sup> Uma crítica a essa metanálise foi fato do benefício postulado pela ICP primária limitar-se aos pacientes que receberam a fibrinólise no ambiente hospitalar. Além disso, quando os pacientes com choque cardiogênico foram omitidos da análise e a comparação foi feita com apenas ativador do plasminogênio tecidual, ao contrário de todas as drogas fibrinolíticas, tais como uroquinase e estreptoquinase, a proporção de pacientes com eventos adversos cardiovasculares maiores foi similar ao da ICP primária. Apesar destas dúvidas, a ICP primária tornou-se a opção preferida de reperfusão, demonstrando importantes vantagens em relação à reperfusão química, como o estabelecimento de fluxo TIMI 3 em 70-90% dos pacientes, e redução substancial no risco de hemorragia intracraniana. Sendo definitivamente melhor nos pacientes de alto risco, com choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva grave ou instabilidade hemodinâmica ou elétrica. Para isso a ICP primária têm que ser realizada por uma equipe especializada e em ambiente hospitalar, impactando diretamente na sua disponibilidade para todos os pacientes com IAMCST.

## A ICP E O TEMPO

O registro nacional americano<sup>12</sup> mostra a associação de uma maior mortalidade intra-hospitalar com o atraso na realização da ICP primária (3% nos casos com tempo porta-balão < 90 min. e 7,4% nos casos com > 150 min.). Já outros estudos,<sup>13</sup> mostram que apesar da significativa redução no tempo porta-balão (113 min em 2003 para 76 min em 2008,  $p < 0,001$ ) e do maior número de pacientes revascularizados

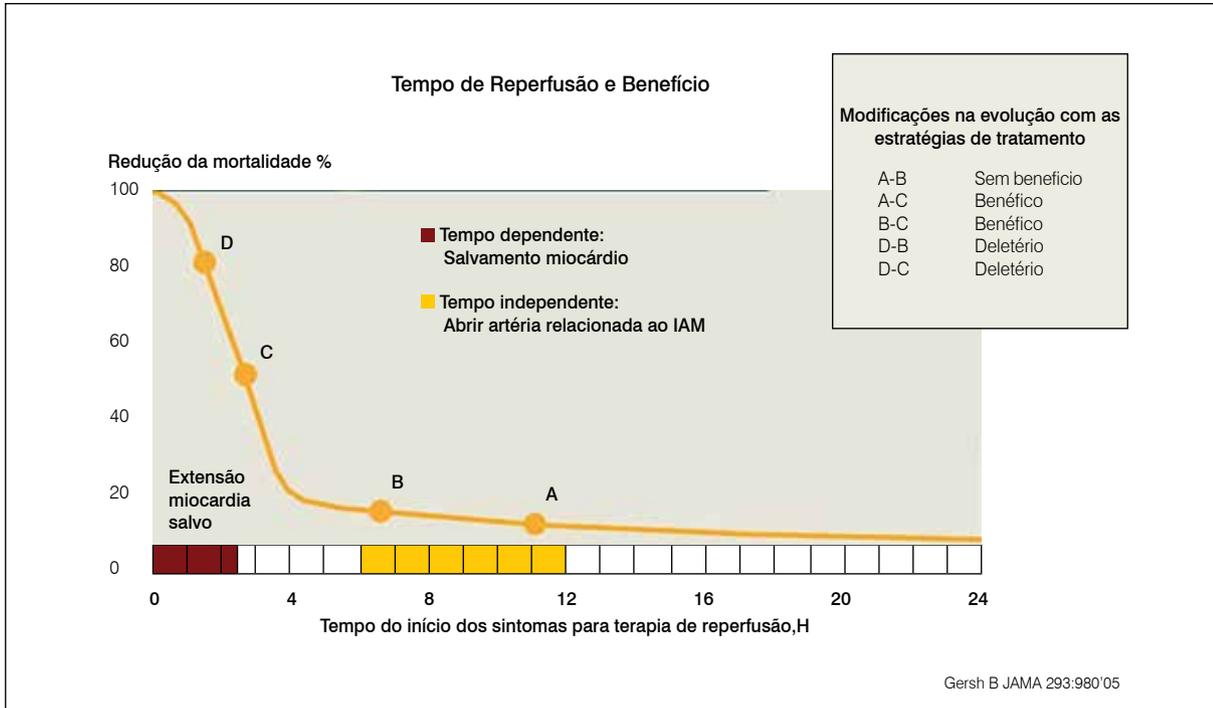


Figura 2. A associação entre o tempo de tratamento, redução da mortalidade, e a extensão do salvamento do miocárdio. O maior benefício obtido com terapia de reperusão ocorre nas primeiras 2-3 horas após o início dos sintomas (ente pontos D e C). A duração deste período de tempo crítico pode ser modificado por fatores como grau de colaterais para os vasos ocluídos, o consumo de oxigênio do miocárdio, tempo de isquemia total e pré-condicionamento isquêmico. O ganho na mortalidade começa a estabilizar após este período. Figura adaptada de Gersh et al.<sup>8</sup>

com menos de 90 min no mesmo período (28,5% versus 67,2% com  $p < 0,001$ ) a mortalidade intra-hospitalar não sofreu alteração significativa (4,1% versus 3,6%). Algumas críticas aos atrasos são baseadas no fato de que a gravidade de alguns pacientes acaba por atrasar a realização da ICP, além de contribuírem para uma maior taxa de complicações. Mas ao analisarmos esses tempos é importante lembrar apesar do tempo porta-balão ser um parâmetro importante, ele não representa o tempo total de isquemia, que como vimos anteriormente tem um importante papel no prognóstico do paciente. Ou seja, encurtar o tempo porta-balão não necessariamente pode afetar a mortalidade global, é preciso que os pacientes venham mais precocemente ao hospital.

Outro aspecto importante na relação tempo versus realização da ICP primária, está na disponibilidade desse recurso para os pacientes. Pois não são todos os hospitais e todas as regiões que dispõem de um centro capacitado para a realização da ICP primária. No Reino Unido, por exemplo, a percentagem de doentes que têm acesso a ICP primária pode variar entre 80% e 95%, dependendo da localização geográfica e da disponibilidade de transporte. Em outras partes do mundo esse acesso é ainda mais difícil. Na Austrália apenas 40,2% da população tinha acesso a ICP primária<sup>14</sup> (definida como população capaz de realizar ICP em < 60 min no hospital de chegada ou em < 120 min se tivesse que ser transferida). Nesse mesmo estudo observaram que a melhora dos serviços em realizar as transferências trouxe apenas um discreto aumento para a ICP primária. Os investigadores sugeriram que uma boa alternativa seria estimular a trombólise química pré-hospitalar. Já nos EUA, tempos porta-balão

< 90 min são previstos para menos de um terço dos pacientes que não precisariam ser transferidos para outro serviço e menos ainda para os pacientes que precisariam ser transferidos para terem acesso a ICP primária.<sup>15</sup> Isso significa que a ICP primária pode não ser a melhor opção em algumas partes dos EUA, uma vez que as distâncias necessárias para a transferência são difíceis de superar. No entanto, tanto nos EUA e em outras partes do mundo (por exemplo, Canadá, Rússia, e na Austrália), uma tendência de melhorias consistentes em transporte, comunicação, criação de uma rede de cuidados e treinamento de equipes de paramédicos e conscientização da população para procurar mais cedo a ajuda médica, contribuiu para uma redução nos tempos globais para a ICP primária.<sup>16</sup>

Muitas vezes o fato do paciente procurar ou ser transferido para um hospital que não tem condições de realizar a ICP, acaba por acrescentar um tempo a mais no intervalo de tempo entre o infarto e a reperusão (Figura 1). Com relação a esse tempo entre a chegada e a saída desse hospital (porta-in porta-out) Wang e cols<sup>17</sup> relatam que 30 min ou menos estava relacionado a menores atrasos na reperusão e uma menor mortalidade hospitalar.

Portanto, embora a ICP primária seja mais eficaz do que a trombólise química quando realizada dentro das janelas aceitas, o benefício da ICP primária é suscetível a atrasos no tratamento. E quando os tempos propostos não podem ser alcançados, vários estudos<sup>9</sup> demonstram que o tempo de isquemia total é essencial, e que tempos mais curtos porta-balão podem ter mais efeito em pacientes que se apresentam precocemente (dentro < 3 h de infarto) do que naqueles que apresentam mais tarde. Assim, encurtar o

tempo porta-balão é fundamental no contexto da redução do tempo de isquemia total, que inclui o tempo de início dos sintomas para o primeiro contato médico e transferência (porta-in porta-out) (Figura 1).

### Trombólise química versus ICP primária

Alguns autores sugerem que não há desvantagens para a ICP primária precoce quando os resultados são comparados com os da trombólise química e que, para qualquer ponto de tempo entre o início dos sintomas até a terapia de reperfusão, a ICP primária é sempre a estratégia superior, como Boersma e cols<sup>18</sup> demonstraram, sendo que mesmo a ICP primária sendo realizada com 55 min de atraso em relação a trombólise química ela foi capaz de reduzir, e de forma significativa, em 37% a mortalidade aos 30 dias. Além disso, mostraram também que quanto menor o atraso para a realização da ICP em relação à trombólise química maior era a redução na taxa de mortalidade em 30 dias. Os pesquisadores concluíram que a ICP primária foi associada a uma redução significativa de mortalidade em comparação com a trombólise química, independentemente do atraso no tratamento, e, portanto, recomenda-se que, apesar das dificuldades logísticas a abordagem padrão deve ser a ICP primária para todos.

Outros autores ressaltam que a diferença na capacidade de instituir uma terapêutica no tempo adequado é importante em ambas as estratégias de reperfusão. Chakrabarti e cols<sup>19</sup> observaram que qualquer benefício de redução da mortalidade na ICP primária em comparação a trombólise química no local foi anulada quando o tempo de atraso para a ICP primária foi de 120 min ou mais.

Uma ressalva para a plena aceitação da proposta de que a ICP primária é sempre a melhor opção começa a ser questionada a partir do estudo CAPTIM,<sup>20</sup> que favoreceu uma estratégia fármaco invasiva. Outra ressalva repousa no fato de que nenhum estudo comparou as opções de reperfusão em diferentes momentos entre si.<sup>19,21</sup>

### Trombólise química e estratégia fármaco invasiva

Estudos têm apontado que a otimização, com medidas adjuvantes, da terapia de reperfusão com trombólise química pode ser uma boa opção para igualar os resultados da ICP primária. O estudo GRACIA<sup>122</sup> sugere que a realização da angiografia em até 24 horas depois de uma trombólise química com sinais de sucesso ou que a realização de um ECG 90 minutos após o término do uso do fibrinolítico<sup>23</sup> com o propósito de identificar um insucesso na terapia de reperfusão química, e em ambos os casos seguir-se uma angioplastia, se indicada, poderia diminuir as diferenças entre os resultados da ICP primária e a trombólise química. Com base nesses dados o estudo CAPTIM<sup>24</sup> testou a terapia de reperfusão química realizada pré-hospitalar e a angioplastia de resgate contra a ICP primária. Ao final de cinco anos, a taxa de mortalidade para os pacientes que receberam a terapia de recanalização com menos de duas horas de infarto foi significativamente menor no grupo trombólise química (5,8% versus 11,1% com  $p=0,04$ ). Já os pacientes que receberam terapia de reperfusão com mais de duas horas de infarto tiveram, ao final de cinco anos, taxas semelhantes de mortalidade (14,5% versus

14,4%). Porém a combinação de dois estudos semelhantes mostrou que a redução na taxa de mortalidade de um ano nos pacientes que receberam tratamento precoce (menos de duas horas do início do infarto) não era significativa a favor da trombólise química em relação à ICP primária. E que nos pacientes que receberam a terapia de reperfusão depois de duas horas do início do infarto tiveram a mesma taxa de mortalidade.<sup>25</sup> Estes resultados permitiram somente inferir que a trombólise química mais angiografia e ICP (se necessário) é um comparador adequado para a ICP primária. No estudo ASSENT-4<sup>26</sup> a ICP foi realizada independente do resultado da terapia trombolítica em todos os pacientes que receberam fibrinolíticos além da terapia adjuvante antitrombótica neste braço não ter sido a ideal. Essa estratégia chamada de facilitada não demonstrou nenhum benefício, e até certa desvantagem, em relação à ICP primária. Como resultado desses estudos, a estratégia ideal para terapia de reperfusão pode ser trombólise química precoce seguida de transferência para um hospital capaz de realizar uma ICP de resgate no caso da fibrinólise não ser bem sucedida ou somente uma angiografia coronária, entre quatro e 24 horas pós terapia de reperfusão, nos pacientes com sinais de sucesso.

O estudo STREAM<sup>27</sup> avaliou uma estratégia fármaco invasiva considerada ideal. Projetado para uma intervenção rápida apenas nos pacientes cuja terapia de trombólise química (nesse estudo utilizou o tenecteplase – TNK em bolus) tenha falhado (de acordo com os critérios eletrocardiográficos de reperfusão), diferente de outros estudos onde todos os pacientes foram submetidos à ICP independentemente do sucesso da terapia de reperfusão química. Os outros pacientes foram submetidos a intervenção de seis a 24 horas após a terapia de reperfusão química. Foram randomizados pacientes que chegaram com até três horas do início do infarto e que não conseguiriam receber ICP primária em menos de uma hora. Foi analisado após 30 dias um desfecho composto de morte, choque, reinfarto ou disfunção ventricular com insuficiência cardíaca. A de desfecho primário no grupo trombólise química foi de 12,4% e no grupo ICP primária foi 14,3% com um  $p=0,21$ . A ICP de emergência foi necessária em 36% dos pacientes do grupo trombólise química (taxa consistente com os demais estudos que utilizaram estratégia fármaco invasiva). Os demais pacientes do grupo trombólise química realizaram a angiografia em média 17 horas após a terapia. Desses 64% não precisaram de ICP. A hemorragia intracraniana foi significativamente maior no grupo trombólise química (1,0% versus 0,2% com  $p=0,04$ ). Porém após os primeiros 400 pacientes a dose de fibrinolítico foi reduzida à metade nos pacientes com mais de 75 anos e com isso a taxa de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,5% versus 0,3%).

Os resultados deste estudo confirmam que existe um lugar claro para os fibrinolíticos desde que determinados critérios sejam respeitados. Iniciar, de preferência, ainda no pré-hospitalar para pacientes sem contraindicações (por exemplo, hemorragia recente ou acidente vascular cerebral) e seguido por angiografia coronária oportuna (em até 24 horas) ou ICP de resgate para aqueles sem sinais de sucesso da terapia trombolítica. Ainda, a trombólise química pode ser uma estratégia importante nos pacientes incapazes de receber ICP primária antes da primeira hora da chegada ao

hospital; esta abordagem superaria as desvantagens associadas à ICP primária realizada com atraso. Curiosamente, os dados sobre o fluxo coronariano dos pacientes do estudo STREAM mostrou que mais de 70% dos doentes tratados com trombólise química tinham fluxo TIMI 2 ou 3 no momento da angiografia, em comparação com 20% daqueles alocados para a ICP primária. Embora o fluxo TIMI em ambos os grupos fossem iguais após o tratamento, pode-se dizer que significativamente mais pacientes no grupo fibrinolítico estavam com a artéria aberta mais cedo, o que poderia proporcionar uma melhor recuperação do miocárdio no longo prazo. A análise de seguimento de um ano do estudo STREAM<sup>28</sup> demonstrou uma taxa de mortalidade semelhante entre os dois grupos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melhor opção para a terapia de reperfusão no IAMCST é a ICP primária. Mas o atraso na realização da ICP reduz essa vantagem sobre a terapia trombolítica. Quando esse atraso é maior que 60 minutos, as vantagens se igualam. Assim uma estratégia de trombólise química pré-hospitalar seguida de uma ICP planejada (para os pacientes hemodinamicamente estáveis) ou a ICP de resgate demonstraram

resultados equivalentes ou melhores que a ICP primária para aqueles pacientes que se apresentam precocemente ao serviço de emergência. Sobretudo naqueles pacientes onde a ICP primária não pode ser realizada antes de 120 minutos a partir do primeiro contato médico, ou se a trombólise química puder ser realizada 60 minutos antes da ICP.

A trombólise química ainda parece ter um papel importante a desempenhar no tratamento de pacientes com IAMCST, especialmente naqueles que não conseguem chegar a um centro capaz de realizar uma ICP eficaz rapidamente. No entanto, uma estratégia de tratamento baseado em terapia fármaco invasiva depende da formação adequada de uma equipe pronta para administrar trombolíticos pré-hospitalar e da eficiência da rede de atendimento, tal qual estão determinadas e sugeridas nas diretrizes americana<sup>29</sup> e brasileira<sup>30</sup> sobre o tema.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. SAVICO (suporte avançado de vida na doença coronária). Estratégias de reperfusão. In Tavares, M et.al. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2014. p. 53-62.
2. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest.* 1979;40(6):633-44.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;327(8478):397-402.
4. Langer A, Goodman SG, Topol EJ, Charlesworth A, Skene AM, Wilcox RG, et al. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study: prognosis in patients with non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(6):1327-32.
5. Pięgas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 Suppl 2):e179-264.
6. Gibson CM, Cannon CP, Piana RN, Breall JA, Sharaf B, Flatley M, et al. Angiographic predictors of reocclusion after thrombolysis: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(3):582-9.
7. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, Smalling RW. Total ischemic time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(6):599-604.
8. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA.* 2005;293(8):979-86.
9. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FW, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet.* 2013;382(9892):624-32.
10. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2000;283(20):2686-92.
11. 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.
12. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2180-6.
13. Flynn A, Moscucci M, Share D, Smith D, LaLonde T, Changezi H, et al. Trends in door-to-balloon time and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med.* 2010;170(20):1842-9.
14. Ranasinghe I, Turnbull F, Tonkin A, Clark RA, Coffee N, Brieger D. Comparative effectiveness of population interventions to improve access to reperfusion for ST-segment-elevation myocardial infarction in Australia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):429-36.
15. McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, Portnay EL, Curtis JP, Wang Y, et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):45-51.
16. Miedema MD, Newell MC, Duval S, Garberich RF, Handran CB, Larson DM, et al. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2011;124(15):1636-44.
17. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2011;305(24):2540-7.
18. Boersma E. Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006;27(7):779-88.
19. Chakraborti AK, Gibson CM, Pinto DS. Optimal selection of STEMI treatment strategies in the current era: benefit of transferring STEMI patients for PCI compared with administration of onsite fibrinolytic therapy. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(6):651-4.
20. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.*

---

2002;360(9336):825–9.

21. Gersh BJ, Antman EM. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI: does time matter? *Eur Heart J*. 2006;27(7):761–3.
22. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1045–53.
23. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2758–68.
24. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1598–606.
25. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J*. 2011;161(2):283–90.
26. 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 (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9510):569–78.
27. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:(15)1379–87.
28. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014;130(14):1139–45.
29. O'Connor RE. Part 9: Acute Coronary Syndromes: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(16 Suppl 1):S146–76.
30. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supra-desnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1–105.