

O USO DA ESTREPTOQUINASE POR VIA VENOSA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Lélio A. Silva, Renato Duprat Filho, Expedito Ribeiro, Setsuo Matsuoka de Moraes, Ricardo Augusto Salvadori, Enio Buffolo, Luiz Boro Puig, Rinaldo Carneiro, Renato Duprat

Duzentos e vinte e oito pacientes com infarto agudo do miocárdio internados antes de seis horas após o início dos sintomas foram submetidos à terapêutica com estreptoquinase aplicada por via venosa.

No estudo cineangiográfico realizado em média dois dias após o quadro agudo, 184 (80%) das artérias relacionadas ao infarto estavam recanalizadas e a média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 65 ± 12 , significativamente maior do que o grupo não recanalizado, cuja média foi de 47 ± 10 ($< 0,05$).

Oitenta e três pacientes recanalizados permaneceram em tratamento clínico convencional; 75 foram encaminhados à revascularização miocárdica e 26 submetidos à angioplastia transluminal.

A mortalidade no grupo recanalizado foi de 5,4% e a no grupo não recanalizado de 15,9%.

Considerando a baixa mortalidade hospitalar global média (7,4%), a boa evolução clínica dos doentes e insignificante número de complicações hemorrágicas, sugere-se que a estreptoquinase aplicada por via sistêmica parece constituir um meio terapêutico de valor no tratamento de pacientes com infarto agudo do miocárdio, se precocemente atendidos.

Com o conhecimento dos resultados dos estudos cineangiográficos realizados nas primeiras horas do infarto agudo do miocárdio (IAM) o papel da trombose como fator desencadeante da oclusão da artéria relacionada ao infarto está hoje seguramente estabelecido¹.

A administração intracoronária de agentes trombolíticos^{2,3} é uma técnica terapêutica complexa, que absorve grandes recursos hospitalares e que não pode obviamente ser aplicada em locais que não disponham de serviço de hemodinâmica, ficando assim limitadas as suas aplicações práticas. Os resultados obtidos com a utilização de estreptoquinase por via venosa em altas doses e em curtos períodos de tempo são conflitantes em termos de frequência da recanalização do vaso comprometido, do momento de sua reabertura e do real efeito benéfico sobre a extensão da zona comprometida pelo infarto⁴⁻⁶.

A finalidade do presente trabalho é a de relatar a experiência com a aplicação dessa terapêutica por via venosa em 228 pacientes com infarto agudo do miocárdio.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de maio de 1983 a novembro de 1986, 228 pacientes foram admitidos com o diagnóstico de IAM, nos quais foi aplicada estreptoquinase por via sistêmica.

O diagnóstico de infarto foi feito baseado nos seguintes critérios: a) dor precordial persistente, b) alterações eletrocardiográficas compatíveis (modificações do segmento ST e aparecimento de novas ondas Q); c) elevação da fração MB da creatinoquinase (CKMB), d) verificação, em posterior estudo angiográfico, das lesões obstrutivas coronárias e das alterações da função contrátil do ventrículo esquerdo.

O ΔT (tempo decorrido entre o início dos sintomas e a aplicação da estreptoquinase) foi de $3 + 1,5$ horas com variação de 30 minutos a 6 horas.

Cento e noventa pacientes (83%) eram do sexo masculino e 38 (17%) do feminino e a idade média foi de 55 ± 10 anos (gráfico 1).

Não foram tratados os pacientes acima de 75 anos ou os que apresentavam contra-indicações à terapêu-

tica fibrinolítica (úlceras gástricas ativas, cirurgias recentes, etc.).

Após consentimento, utilizou-se o seguinte protocolo: a) internação na Unidade de Terapia Intensiva e cateterização de veia periférica; b) registro do eletrocardiograma e colheita dos exames sanguíneos, especialmente a CKMB e provas de coagulação; c) instalação de eletrocardiografia dinâmica (Holter); d) realização de exame ecocardiográfico (uni e bidimensional); e) instalação de aparelho para registro do débito cardíaco através de impedância eletromagnética (não-invasivo); f) aplicação de 1 200 000 unidades de estreptoquinase divididas em duas doses de 600.000 unidades com 15 min de intervalo; g) aplicação de heparina através de infusão contínua, controlando-se a dose através de medidas do tempo parcial de tromboplastina (mantendo-se duas a três vezes o valor inicial); h) infusão de nitroglicerina venosa de acordo com os níveis da pressão arterial (mantendo-a 10 a 20% abaixo dos níveis iniciais); i) nifedipina por via oral (10 a 20 mg) cada 6 h; j) colheita de CKMB de 4/4 h; k) realização de estudo angiográfico, aproximadamente dois dias após, com medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), de acordo com o método de Dodge⁷; l) manutenção do tratamento clínico ou realização de revascularização miocárdica ou angioplastia coronária, de acordo com as características anatômicas de cada caso.

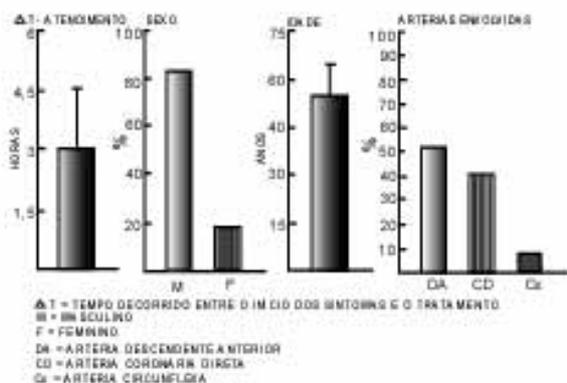


Gráfico 1 - Características da população estudada.

Crítérios de recanalização - Foram adotados os seguintes critérios: a) melhora ou desaparecimento da dor precordial; b) tendência à normalização do segmento ST (fig.1); c) melhora das condições clínicas dos pacientes; d) aparecimento de arritmias de reperfusão, principalmente a taquicardia ventricular lenta (fig. 1); e) precocidade do pico de CKMB (gráfico 2); f) melhora da função ventricular observada em exames ecocardiográficos seriados; g) perviabilidade do vaso comprometido observada no estudo angiográfico (fig. 2).

Para análise estatística utilizou-se o teste t de Student para amostras não pareadas, adotando-se o nível de significância igual ou menor que 5%.

RESULTADOS E CONDUTA POSTERIOR

Cento e dezessete (51%) tinham infartos da região anterior, 93 (41%) da região inferior e apenas 18 (8%) da região póstero-lateral (gráfico 1).

Doentes recanalizados - Dos 228 pacientes, 184 (80%) apresentavam-se no estudo angiográfico com as artérias relacionadas ao quadro agudo pérvias, e nesse grupo, a média da FEVE foi de 65 ± 12 (gráfico 3).

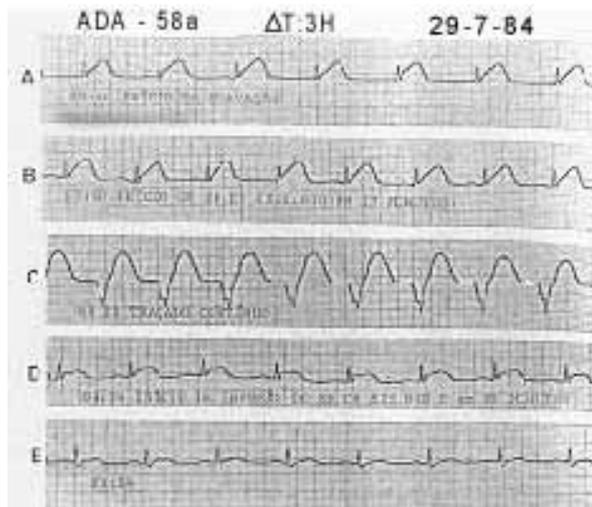


Fig. 1 - A) Paciente com dor precordial (8: 40) início da primeira fase de estreptoquinase (9: 00); C) período longo de taquicardia ventricular lenta (moderada dor precordial) (9: 23); D) início da segunda fase de estreptoquinase (9:34); E) regressão do supradesnivelamento do segmento ST (desaparecimento da dor precordial) (9: 54).

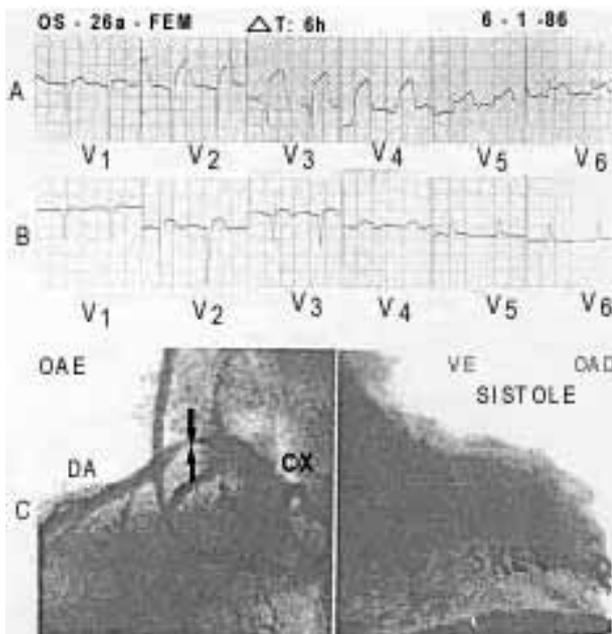


Fig. 2 - A) Eletrocardiograma na fase aguda do infarto; B) eletrocardiograma três dias após 1 200 000 U de estreptoquinase; C) estudo cineangiográfico três dias após o infarto. A artéria descendente anterior (DA) está recanalizada e com lesão residual severa (setas); existe apenas discreto comprometimento da contratilidade da região anterior do ventrículo esquerdo. (VE).

Lesões estenóticas residuais severas nas artérias relacionadas ao infarto foram observadas em quase todos os casos e pouco mais da metade tinha obstruções importantes (igual ou acima de 70%) nas outras artérias coronárias.

QUADRO I - Conduta posterior (critérios)

- A - TRATAMENTO CLÍNICO
 - a) lesão estenótica residual discreta
 - b) aterosclerose coronária difusa
 - c) má função ventricular esquerda
 - d) recusa a procedimentos adicionais
 - e) doenças associadas limitantes
- B - TRATAMENTO CIRÚRGICO
 - a) multiarteriais
 - b) leito distal coronário favorável
 - c) função ventricular satisfatória
- C - ANGIOPLASTIA
 - a) monoarteriais
 - b) características favoráveis da placa aterosclerótica
 - c) função ventricular satisfatória.

Os 184 pacientes recanalizados foram posteriormente mantidos em tratamento clínico convencional operados ou submetidos à angioplastia transluminal, de acordo com os critérios mostrados no quadro I. Dos 184, 83 (45%) permaneceram em tratamento clínico e desses, 14 (17%) reocluíram, sendo dois encaminhados à cirurgia de urgência. Sete pacientes do grupo clínico faleceram (8,4%) e os óbitos quase sempre foram relacionados à reoclusão do vaso.

Setenta e cinco (41%) dos 184 recanalizados foram encaminhados à revascularização miocárdica com colocação de pontes de safena ou anastomoses de mamária com ou sem circulação extracorpórea. Nesse grupo cirúrgico foram observados 3 óbitos (4%).

Vinte e seis (14%) dos doentes recanalizados foram submetidos à angioplastia coronária, sendo que em 24 (92%) se conseguiu dilatação satisfatória do vaso. Nos dois insucessos um paciente foi para cirurgia de urgência e outro mantido em tratamento clínico e nesse grupo não ocorreram óbitos.

Doentes não recanalizados - Dos 44 pacientes não recanalizados, 39 permaneceram em tratamento clínico e cinco foram eletivamente (ainda na fase hospitalar) encaminhados à cirurgia por apresentarem lesões estenóticas severas nas outras artérias coronárias.

A mortalidade no grupo não recanalizado foi de 15,9% e os 7 óbitos se deveram à insuficiência cardíaca, sendo um secundário à comunicação interventricular pós-infarto.

Complicações hemorrágicas - Complicação severa foi observada apenas em paciente de 54 anos e portador de estenose mitral com hipertensão pulmonar. Internado com IAM na região inferior, teve a sua artéria coronária direita recanalizada e grande hematoma envolvendo toda a região anterior do hemitórax direito obrigou à suspensão da terapêutica heparínica.

Houve então reoclusão da artéria coronária, insuficiência cardíaca e renal e óbito.

Sangramentos gengival e no local das injeções foram relativamente frequentes, sem conseqüências maiores.

Transfusão sangüínea não foi necessária em qualquer doente.

Quatro pacientes apresentaram petéquias disseminadas nos dias subseqüentes à aplicação da estroptoquinase que desapareceram com corticoesteróides.

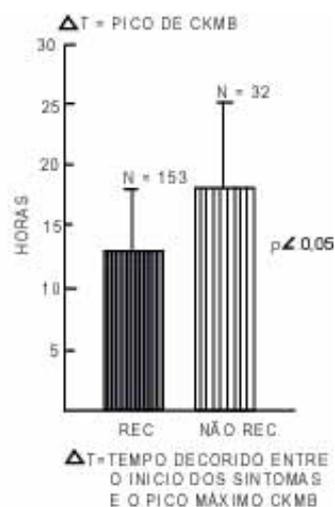
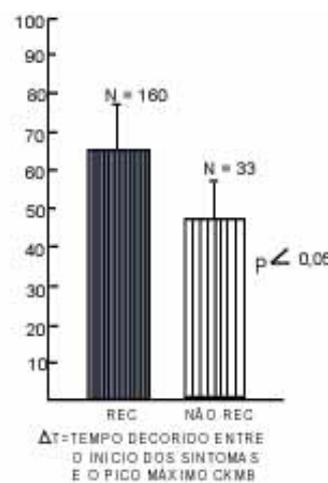


GRÁFICO 2 = COMPARAÇÃO DO DT DO PICO DA CKMB NOS PACIENTES RECANALIZADOS E NÃO RECANALIZADOS



FEV = FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO
 REC = RECANALIZADOS

GRÁFICO 3 = COMPORTAMENTO DA FEVE NOS PACIENTES RECANALIZADOS E NÃO RECANALIZADOS.

DISCUSSÃO

Atualmente, parece não haver dúvida de que no IAM a recanalização precoce da artéria envolvida diminui a extensão da área infartada e condiciona melhor evolução clínica dos pacientes.

Os procedimentos terapêuticos (estreptoquinase intracoronária², angioplastia transluminal com ou sem estreptoquinase prévia⁸, etc.) requerem aparelhamentos adequados e, principalmente, equipes médica e paramédica treinadas e disponíveis as 24 horas do dia, limitando assim o seu emprego.

Várias são as controvérsias na literatura a respeito da efetividade da aplicação da estreptoquinase por via sistêmica e os índices de sucesso variam de 50%⁴ a 96%⁶ diferindo-se, entretanto, os critérios para caracterizar o sucesso, bem como o tempo de realização do estudo angiográfico.

No presente trabalho o índice de sucesso observado, realizando-se o estudo angiográfico dois dias após a aplicação da droga, foi de 80%, o que está de acordo com Medina e col.⁹

Importante é a análise do comportamento da FEVE, já que nos doentes recanalizados essa foi de 65 ± 12 , significativamente maior do que a média dos não-recanalizados (47 ± 10), com $p < 0,05$ (gráfico 3).

O superior comportamento da FEVE sugere que as artérias foram recanalizadas precocemente, limitando-se assim a extensão da área infartada.

O problema da lesão residual - Após qualquer tipo de terapêutica fibrinolítica, quase sempre permanece lesão estenótica residual severa e isto limita o fluxo sanguíneo¹⁰ e, o mais importante, favorece a reoclusão do vaso e conseqüente extensão da área infartada. No grupo de pacientes que permaneceram em tratamento clínico 14 (17%) reocluíram e desses sete faleceram em insuficiência cardíaca. Baseados nestes dados pode-se afirmar que o tratamento com fibrinolíticos é apenas o primeiro passo dentro de um esquema terapêutico que tem como finalidade inicial recanalizar o vaso e, a seguir, eliminar a lesão estenótica residual, seja por meio de angioplastia, ou através de cirurgia de revascularização.

Manutenção do tratamento clínico - Os critérios para a manutenção do tratamento clínico são vários (quadro 1), indo desde a inexistência de lesão estenótica residual severa (poucos casos) até a observação de má função ventricular, apesar da reabertura do vaso.

Fato importante é a reoclusão coronária; assim dos sete óbitos verificados nesse grupo, quase todos se relacionaram à reoclusão da artéria, apesar de todos os cuidados observados e rígido controle da medicação utilizada após a aplicação da estreptoquinase (heparina, nitroglicerina, nifedipina, etc.).

Tratamento cirúrgico - A cirurgia de revascularização miocárdica foi realizada de maneira eletiva aproximadamente uma semana após o uso de estrep-

toquinase, evitando-se assim eventuais fenômenos hemorrágicos relacionados à droga.

Vinte pacientes foram operados sem circulação extracorpórea segundo a técnica de Buffolo e col.¹¹ e a mortalidade observada no grupo cirúrgico (4%) não é muito superior à dos pacientes com insuficiência coronariana crônica operados no mesmo serviço.

Angioplastia coronária - Vinte e seis pacientes quase todos monoarteriais, foram efetivamente encaminhados à angioplastia coronária, aproximadamente cinco a sete dias após o infarto (fig.3). O índice de sucesso foi alto (92%), parecendo assim ser essa técnica perfeitamente aplicável em pacientes submetidos à terapêutica fibrinolítica por via sistêmica. Dois pacientes dilatados com sucesso tiveram suas artérias reocluídas ainda na fase hospitalar, o que está de acordo com experiências de outros serviços¹².

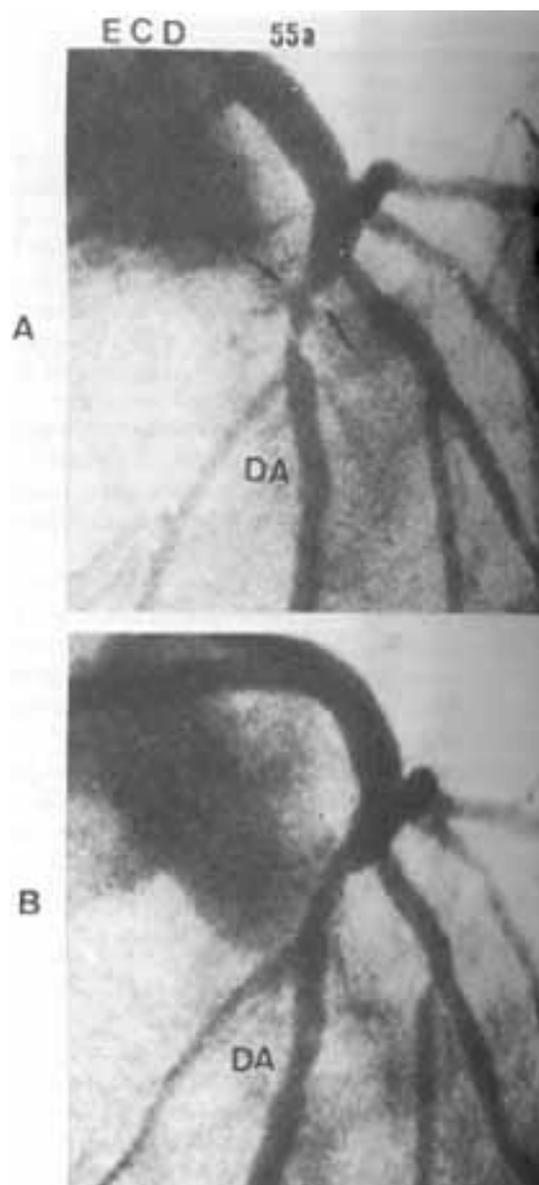


Fig. 3 - A) Artéria descendente anterior recanalizada (DA). Existe lesão estenótica residual severa (setas); B) desaparecimento da lesão estenótica após angioplastia.

Em conclusão, a terapêutica fibrinolítica por via sistêmica é de fácil execução, independentemente da existência local da sala de hemodinâmica. O índice de recanalização é alto e a função ventricular nos doentes recanalizados é melhor do que os não recanalizados. A incidência de complicações hemorrágicas é baixa e terapêuticas complementares (cirurgia de revascularização e angioplastia) devem ser feitas sempre que as condições anatômicas permitirem. A baixa mortalidade global média na fase hospitalar (7,4%) sugere que esse tipo de terapêutica é de valor quando aplicada em doentes com IAM atendidos precocemente.

SUMMARY

From May 1983 to November 1986, 228 patients were admitted with acute myocardial infarction within six hours of onset of symptoms and treated with intravenous streptokinase.

After two days, angiocardigraphic study was performed and 184 (80%) patients showed that the "infarcted" artery had been rechanneled and the mean LVEF in this group was 65 ± 12 , significantly different ($p < 0,05$) than the non-rechanneled group (47 ± 10).

In the rechanneled group 83 patients remained under clinical treatment, 75 were submitted to revascularization surgery and 26 were treated by transluminal coronary angioplasty.

The hospital mortality was 5.4% in the rechanneled group and 15.9% in the non-rechanneled group.

Only one patient suffered major bleeding complications.

The low global hospital mortality rate (7.4%) and evidence of fewer complications in the rechanneled group show that intravenous streptokinase therapy may be a safe choice in the first moments following myocardial infarction.

Agradecimentos

Agradecemos a participação dos colegas Ailton Beraldo, Décio Salvadori, José R. Tavares, Cefas Gonçalves e Antonio Chamas.

REFERÊNCIAS

1. De Wood, M. A.; Spores, J. Notske, R.; Mouser, L. T.; Burroughs, R.; Golden, M. S.; Lang, H. T. - Prevalence of total occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction *N Engl. J. Med.* 303: 897, M980-
2. Rentrop, P.; Blanke, H.; Karsch, K R.; Kaiser, H.; Kostóring, H. I Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*, 62: 307, 1981.
3. Bellotti, G.; Pileggi, F.; Barchi, C. A.; Kajita, L. J.; Galiano, N. Arie, S.; Rati, M.; Esteves, A.; Silva, L. A.; Garcia, D. P.; Verginelli, G.; Décourt, L.V. -Uso da estroptoquinase no infarto evolutivo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.* 38: 433, 1982.
4. Schröder, R.; Biamino, G.; Leitner, E. R.; Linderer, T.; Bruggemann, T.; Heitz, J.; Vöhringer, H F.; Wegscheider, K. - Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*, 67: 536, 1983.
5. Spanne J. F.; Serry, S.; Carabello, B. A.; Denenberge B S Manne R. H.; McCann, W. D.; Gault, J. H. Gentzler, R. D.; Beller, A. D.; Maurer, A. H.; Cooper, E. M. - Coronary thrombolysis by intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Acute and follow-up studies. *Am. J. Cardiol.* 53: 655, 1984.
6. Ganz, W.; Geft, I.; Shan, P. K.; Lew, A. S.; Rodriguez, L.; Weiss, T.; Maddahi, J.; Berman, D. S.; Charuzi, Y.; Swan, H. J. C. -Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 53: 1209, 1984.
7. Dodge H. T.; Sandler, H.; Batley, R. - Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volumes. *Am. J. Cardiol.* 18: 10, 1966.
8. Hatzler, G. O.; Rutherford, B. D.; Conahay, D. R.; Johnson, W.L.; McCallister, B. D.; Gura, G. M.; Conn, R. C.; Crockett, J. E- Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 106: 965, 1983.
9. Medina, A.; Bethencourt, A.; Goicolea, I.; Coelho, I.; Hernandez, E. - Estreptocinasa parenteral y angioplastia transluminal coronaria en la primera fase del infarto agudo de miocardio. *Revista Española de Cardiología*, 39: 13, 1986.
10. Sheehan, F. H.; Mathey, D. E.; Schofer, J.; Krebs, H.J.; Dodge, H. T. - Effect of interventions in salvaging left ventricular function in acute myocardial infarction: a study of intracoronary streptokinase. *Am. J. Cardiol.* 52: 431, 1983.
11. Buffolo, E.; Andrade, J.C. S.; Succi, J. E.; Ledo L. E. V.; Cueva, C.; Branco, J. N. R.; Gallucci, C. - Revascularização direta do miocárdio sem circulação extracorpórea. Descrição da técnica e resultados iniciais. *Arq. Bras. Cardiol.* 38: 365, 1982.
12. Meyer, J.; Mert, W.; Schmitz, H.; Erbel, R.; Kiesslich, T.; Dörr, R.; Lambert, H.; Bethge, C.; Krebs, W.; Bardos, P.; Minale, C.; Messmer, B. J.; Effert, S. - Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation*, 66: 905, 1982.