

TROMBÓLISE COM ATIVADOR TECIDUAL DO PLASMINOGÊNIO EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO. NOTA PRÉVIA

EXPEDITO E. RIBEIRO, LÉLIO A. SILVA, RENATO DUPRAT F°, J. ROBERTO TAVARES, LAIO G. D'OLIVEIRA, RINALDO C. CARNEIRO, AILTON BERALDO, ÊNIO BUFFOLO

São apresentados os casos de três pacientes com infarto agudo do miocárdio com duração da dor inferior a seis horas, tratados com trombolítico (ATP) por via venosa e, em seguida, submetidos a tratamentos adicionais de angioplastia coronária ou cirurgia de

revascularização miocárdica. É feita revisão da literatura e são analisados comparativamente os resultados da trombólise com estreptoquinase e ATP.

Arq. Bras. Cardiol. 50/5:329-333—Maio 1988

A trombose representa elemento importante no mecanismo de oclusão coronária nos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM)¹. O emprego de trombolíticos, visando reperfusão miocárdica precoce, tem sido utilizado, nos últimos anos, inicialmente por via intracoronária e, posteriormente, por via endovenosa, com resultados satisfatórios²⁻⁴. A droga trombolítica mais utilizada até o momento é a estreptoquinase (SK) que, entretanto, por ter ação sistêmica e promover fibrinólise importante, pode causar sangramentos e dificuldades na realização da revascularização miocárdica (RM) precoce.

No Hospital UNICOR a experiência com trombolíticos (SK) iniciada em dezembro de 1981 abrange hoje cerca de 570 pacientes. Inicialmente a SK foi aplicada por via intracoronária, porém, atualmente, a via mais utilizada é a sistêmica. A baixa mortalidade hospitalar em ambas as formas de tratamento e a boa evolução tardia dos pacientes fez crescer o interesse em utilizar novas drogas fibrinolíticas⁵⁻¹⁰.

O ativador tecidual do plasminogênio (ATP), droga obtida através da engenharia genética, por ter ação seletiva no trombo e conseqüentemente menores efeitos sistêmicos, vem sendo utilizado recentemente no tratamento do IAM, quando os doentes são precocemente atendidos.

Neste trabalho é apresentada a experiência inicial com ATP aplicado por via venosa em 3 pacientes atendidos nas primeiras seis horas do infarto e que foram imediatamente tratados com angioplastia coronária transluminal (ACT) (2 casos) ou cirurgia RM (1 caso).

RELATO DOS CASOS

No Hospital UNICOR, a experiência com ATP iniciou-se na primeira semana de outubro de 1987.

Foram tratados 3 pacientes, todos na primeira semana de outubro de 1987, sendo dois do sexo feminino e com idades de 70, 48 e 50 anos respectivamente.

Os aspectos clínicos, eletrocardiográficos, enzimáticos, cinerocoronariográficos, condutas e evolução dos pacientes estão resumidos na tabela I.

Todos eram portadores de IAM com até seis horas de evolução e sem contra-indicação para o uso de trombolíticos. Após o diagnóstico de IAM (dor precordial prolongada e alterações típicas do ECG), os pacientes foram encaminhados à sala de hemodinâmica e submetidos a cinerocoronariografia de urgência para se confirmar o diagnóstico de oclusão coronária e avaliação da função contrátil do ventrículo esquerdo.

O tempo médio de abertura foi próximo a 12 minutos. A presença de arritmias de reperfusão foi indicativa de abertura do vaso em 2 pacientes, confirmada por injeções periódicas de contraste da artéria comprometida.

Após recanalização (fig. 1), o primeiro paciente, com as provas rotineiras pré-operatórias de coagulação normais, foi imediatamente encaminhado à cirurgia de RM com colocação de duas pontes de safena para as artérias descendente anterior e coronária direita, tendo evoluído bem, sem sangramento importante no ato e no pós-operatório imediato (180 cc).

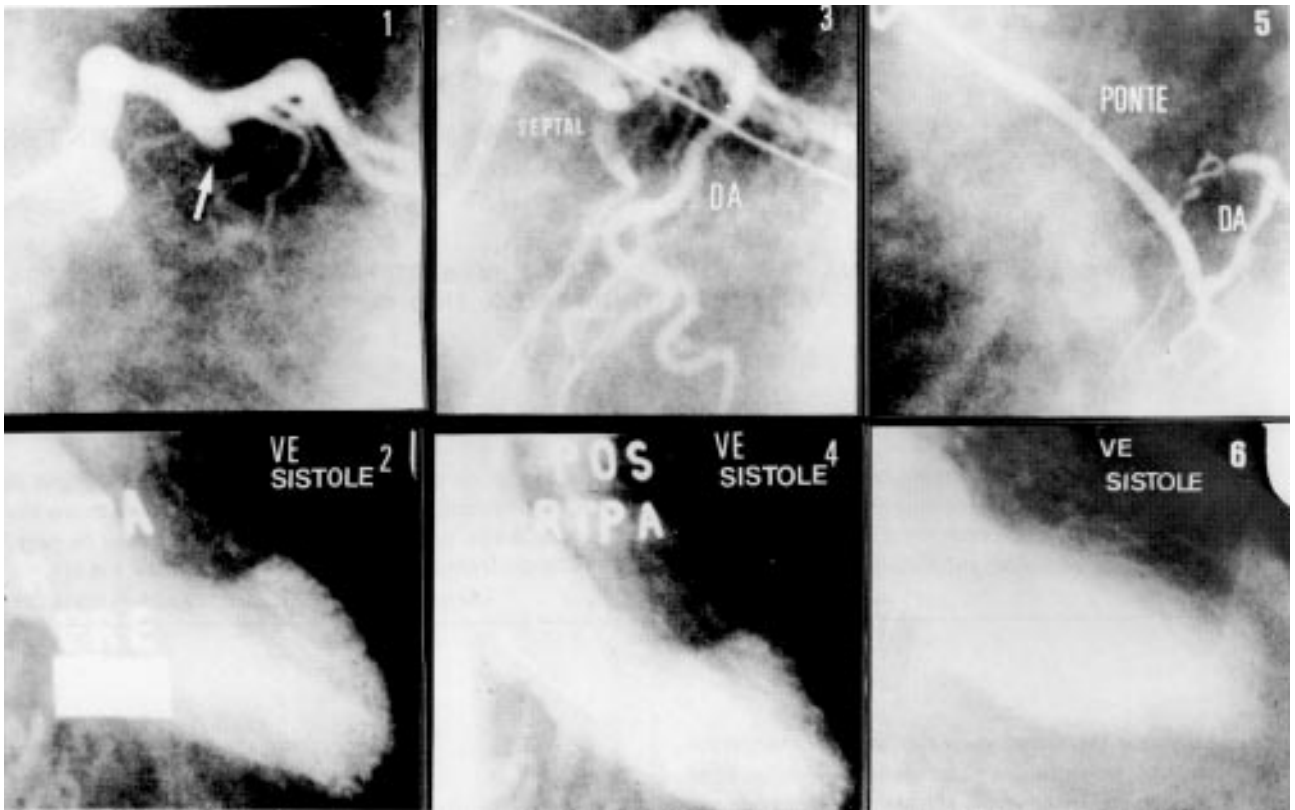


Fig. 1 — OMCO — 70a — Fem. Aspecto cineangiográfico do 1º paciente

Foto nº 1 — CE com DA ocluída (seta); foto nº 2 — VE em OAD sístole mostrando déficit contrátil em parede anterior; foto nº 3 — DA recanalizada com lesão residual grave; foto nº 4 — melhora da contração parede anterior do VE; foto nº 5 — ponte safena para DA em OAE; foto nº 6 — aspecto final da contração de VE (pós-cirurgias).

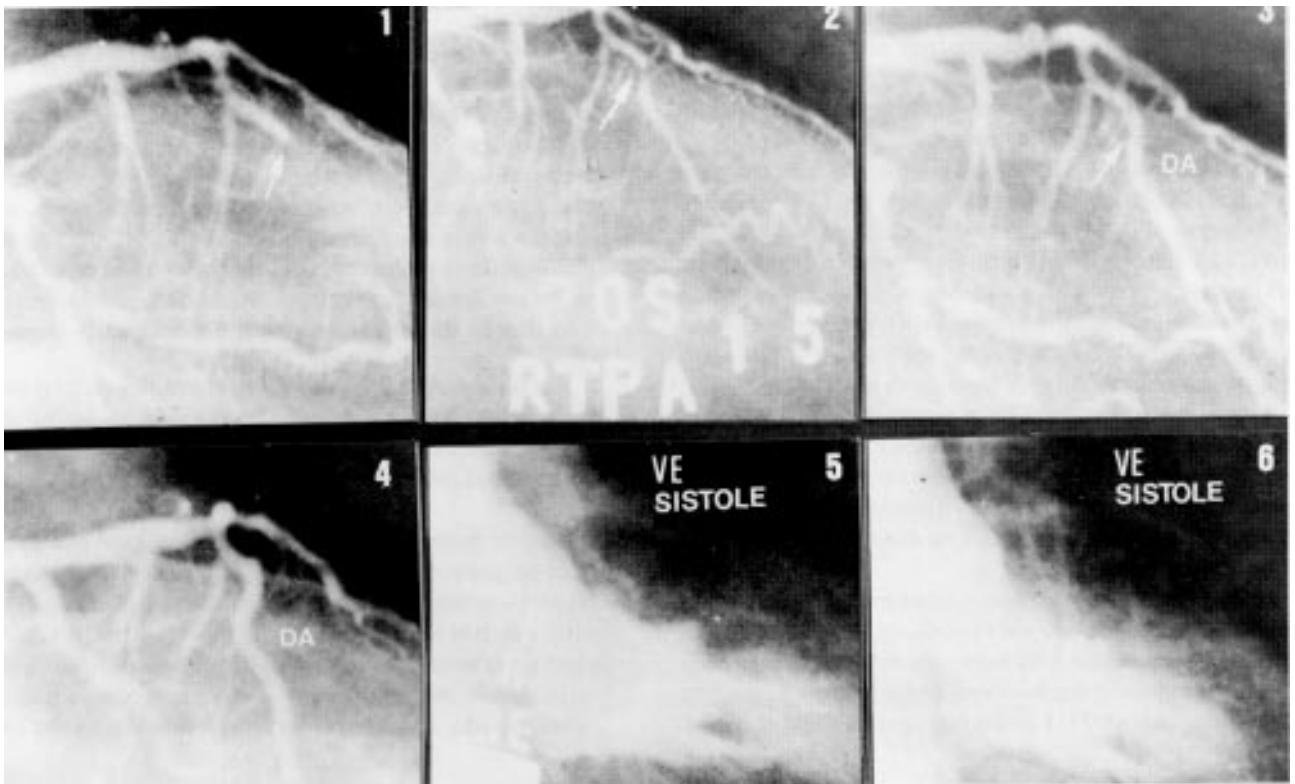


Fig. 2 — MSL — 48a — Fem. Aspecto cineangiográfico do 2º paciente.

Foto nº 1 — CE em OAD — nota-se oclusão da DA (seta); foto nº 2 — DA recanalizada com ATP e com lesão residual grave; foto nº 3 ¼ DA imediatamente após ACT; foto nº 4 ¼ aspecto final de DA quando alta hospitalar; foto nº 5 ¼ VE em OAD — nota-se deficit contratil parede anterior do VE; foto nº 6 ¼ melhora da contração parede anterior do VE.

TABELA I—Aspectos clínicos e evolutivos dos pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com ATP

Caso Idade Sexo	Quadro clínico	ECG	Cinecoronario- grafia de urgência	Dose ATP/Via administração	Análise enzimas	Função ventricular pré - pós I - pós II	Tratamento adicional	Evolução hospitalar
1 70 anos feminino	dor precordial típica com 3 h de duração; angina últimos seis meses	IAM parede anterior (supra) ST V ₁ ,V ₂ ,V ₃ ,V ₄	-oclusão aguda de DA c/ imagem de trombo - lesão grave CD -VE c/ hipocontrati- lidade anterior	- 50 mg EV em 1h (20% em "bolo" inicial)	pico enzimático 12h início da dor CKMB 79 UI	0,55 0,58 0,60 acentuada melhora da função contrátil do VE	Cirurgia RM imediate c/ pontes safena para DA e CD Obs: DA c/ fluxo bom na cirurgia	Boa. Apresentou períodos frequentes de ES ventriculares no pós I. Sangramento global no PO: 180cc. Reestudo pontes púrvias e VE com boa contratilidade
2 48 anos feminino	dor precordial típica c/ 2h duração; angina instável há 2 meses	IAM parede anterior supra ST (V ₁ a V ₄) e ondas Q ¹ de necrose D ₂ , D ₃ , a VF	-oclusão aguda de DA -oclusão CD - presença de CC - VE c/ hipocontrati- lidade anterior	- 50 mg EV em 1h (20% em "bolo" inicial)	pico enzimático 10h início da dor CKMB 72 UI	0,51 0,69 0,70 Praticamente normalização da contratilidade do VE	Realizado ACT em DA imediatamente. Resultado satisfatório e melhora angiográfica da circulação colateral para CD	Boa. Apresentou hematoma região glútea em local de prévia injeção IM. Reestudo DA com bom aspecto e VE com boa contratilidade
3 50 anos masculino	dor precordial IAM parede la- típica c/ 5h de teral (V ₅ ,V ₆) duração.	IAM parede lateral (V ₅ ,V ₆)	- oclusão aguda de CD -CE normal - VE com hipocontrati- lidade inferior	- 50 mg EV em 1h (20% em "bolo" inicial)	pico enzimático 13h início da dor CKMB 101 UI	0,60 0,60 0,64 Normalização da contratilidade do VE	Realização ACT em CD imediatamente. Aspecto de dissecção no local do ateroma	Boa. Sem complicações. Reestudo: CD - oclusão total e boa circulação colateral, com VE normal

IAM — infarto agudo do miocárdio; DA — artéria descendente anterior; CD = artéria coronária direita; EV — via endovenosa; CE — artéria coronária esquerda; FE — fração de ejeção; pós-I — pós-operatório imediato; pós-II — pós-operatório antes alta (10 a 14 dias); VE — ventrículo esquerdo; CD — circulação colateral; ATP — ativador tecidual do plasminogênio

O reestudo angiográfico, realizado 13 dias após, demonstrou a perviabilidade das pontes e função contrátil do ventrículo esquerdo apenas discretamente comprometida na região ântero-apical (fig. 2).

O segundo paciente apresentava oclusão antiga da artéria coronária direita e recense da descendente anterior (fig. 2). Imediatamente após recanalização foi feita ACT da artéria descendente anterior e foi observada, inclusive, acentuada melhora da circulação colateral do sistema coronariano esquerdo para a coronária direita. O reestudo angiográfico, realizado dez dias após, demonstrou ótimo resultado da ACT e manutenção da função contrátil do ventrículo esquerdo. Esta paciente apresentou como intercorrência clínica a formação de um hematoma na região glútea em local de injeção intramuscular prévia. Cumpre ressaltar que esta paciente após a angioplastia foi mantida heparinizada.

No terceiro paciente, após recanalização da artéria coronária direita, foi realizada ACT, permanecendo, entretanto, aspecto de dissecção da placa aterosclerótica. Reestudo angiográfico, realizado oito dias após, evidenciou reoclusão do vaso, mantendo-se, entretanto, a função ventricular esquerda, conservada

graças ao desenvolvimento de acentuada circulação colateral.

COMENTÁRIOS

A atividade fibrinolítica do ATP foi identificada na década de 40, mas não ocorreram grandes evoluções no entendimento do seu mecanismo de ação e de suas aplicações terapêuticas até 1980, quando Rijken¹¹ conseguiu produzir 1 mg de ATP de 5 kg de tecido uterino humano. Posteriormente, Collen e Rijken¹² purificaram grande quantidade de ATP da linhagem de células de melanoma.

Pennica¹³ conseguiu com sucesso reproduzir genes do ATP humano e, daí, o rTPA ("Recombinant Tissue Plasminogen Activator"). Posteriormente, provou-se que culturas de células ovarianas de hamster chinês é a melhor maneira biológica de expressão genética do ATP¹⁴.

Em 1983, 7 pacientes com IAM foram tratados com ATP e 6 deles foram recanalizados¹⁵. Em junho de 1984 o protocolo do TIMI ("The Thrombolysis in Myocardial Infarction") foi iniciado e publicado 2 anos mais tarde¹⁶ e Verstraete e col. publicaram os resultados

de um trabalho randomizado de ATP com estrepto-quinase¹⁷, estes resultados mostram que o ATP é superior à SK no tratamento trombolítico.

Recentemente o Estudo Cooperativo Europeu mostrou satisfatório índice de abertura das artérias coronárias com o ATP e discute os problemas relacionados à manutenção da perviabilidade dos vasos¹⁸.

O trombolítico age abrindo a coronária ocluída no IAM. Na maioria dos pacientes, entretanto, são necessários procedimentos adicionais de ACT ou RM para evitar a re-oclusão e conseqüentemente o re-infarto.

A discussão quanto ao momento da realização da ACT (imediate ou eletiva) ainda persiste. Em recense publicação Topol e col¹⁹ analisaram as duas possibilidades e concluíram não existirem nítidas vantagens na realização de ACT imediata. Em 2 dos 3 pacientes da presente publicação, a ACT foi realizada com sucesso imediatamente após a recanalização com ATP e os reestudos realizados após dez ou oito dias, respectivamente, mostraram que as artérias tratadas encontravam-se pérvia em um e ocluída no outro paciente.

Em relação à cirurgia de RM, após recanalização com trombolíticos, também as opiniões são divergentes. Após recanalização com SK, a experiência demonstrou que a RM deve ser feita no mínimo 72 horas, quando o fibrinolítico é aplicado por via intracoronária e sete dias quando a via escolhida for venosa^{7,8,20}.

Com o uso da ATP, Kereiakes e col²¹ concluíram que a cirurgia imediata não consistiu problemas e o risco de sangramento é pequeno. De fato, o primeiro paciente da presente série foi operado imediatamente após aplicação da ATP e não houve qualquer tipo de complicação relacionada a sangramento.

Em resumo, a aplicação do ATP por via venosa foi efetiva na abertura das artérias nos 3 pacientes da presente publicação e, tanto RM quanto a ACT, puderam ser realizadas imediatamente após a recanalização farmacológica.

Os resultados são iniciais e somente a evolução da experiência permitirá conclusões definitivas quanto à possibilidade, no nosso meio, de usar este tipo de tratamento nos doentes com IAM.

ADENDO:

Durante a preparação deste trabalho mais 5 pacientes foram submetidos à trombólise com o ATP conseguindo-se recanalização em 4.

Destes, 2 foram encaminhados a RM imediata, 1 a ACT e 1 paciente evoluiu com reoclusão precoce.

A dose usada nestes pacientes foi de 100 mg.

SUMMARY

We present three patients with acute myocardial infarction with less than six hours of onset of symptoms who were treated with an intravenous thrombolytic

agent (rTPA) and next received complementary treatment (either PTCA or CABG surgery). A literature review is done and the results are analysed of thrombolysis with streptokinase or rTPA.

REFERÊNCIAS

1. De Wood, M. A.; Spores, J.; Notske, R.; Monser, L. T.; Burroughs, R.; Golden, M. S.; Lang, H. T.—Prevalence of total coronary occlusion during early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 303: 897, 1980.
2. Rentrop, P.; Blanke, IE; Karsch, K. R.; Kaiser, H.; Kosterling, H.; Leitz K.—Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*, 63:307, 1981.
3. Kennedy, J. W.; Ritchie, J. L.; Davis, K. B.; Fritz, J. K.—Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N. Engl. Med.*, 309: 1477, 1983.
4. Grupo Italiano per lo studio della streptochinase nell infarto miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 402: 1397, 1986.
5. Ribeiro, E.; Lélío, A. S.; Duprat F°, R.; Buffolo, E. et al—Redução da mortalidade hospitalar no IAM por aumento do fluxo coronário. Estudo de 200 casos. *Arq. Bras. Cardiol.*, 43 (supl. 1): 86, 1984.
6. Ribeiro, E.; Lélío, A. S.; Duprat F°, R. e col—Emprego SKEV na insuficiência coronária aguda. *Arq. Bras. Cardiol.*, 45 (supl. 1): 40, 1985.
7. Duprat, R.; Expedito, R. S.; Duprat F°, R.; Buffolo, E.; Salvadori, R. A.; Carneiro, R.; Moraes, A.; Beraldo, A.; Gonçalves, J. C.; Silva, L.A.—Trombólise intracoronária: mortalidade tardia de 147 pacientes recanalizados durante infarto agudo do miocárdio. Seguimento médio de 13,5 meses. *Arq. Bras. Cardiol.*, 45: 87, 1985.
8. Silva, L. A.; Duprat F°, R.; Ribeiro, E.; Matsuoka, S.; Moraes, A.; Salvadori, R. A.; Buffolo, E.; Puig, L. B.; Carneiro, R.; Duprat, R.—O uso de estreptoquinase por via venosa no infarto agudo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.*, 48: 275, 1987.
9. Bellotti, O.; Pileggi, F.; Barchi, C.; Kajita, L. J. e col—Uso da estreptoquinase no infarto evolutivo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.*, 38: 433, 1982.
10. Pimentel F°, W. A.; Büchler, J. R.; Esteves, C. A.; Piegas, L. A. e col—Trombólise intracoronária no infarto agudo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.*, 46: 177, 1986.
11. Rijken, D. C.; Wijngaards, G.; Zall-Dejong, M.; Welbergen, J.—Purification and partial characterization of plasminogen activator from human uterine tissue. *Byochim Biophys Acta*, 580: 140, 1979.
12. Collen, D.; Rijken, D. C.; Van Damme, J.; Billian, A.—Purification of human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in centrifuged quantities from human melanom cell culture fluid and its conditioning for use in vivo. *Thromb Haemost.*, 48: 294, 1982.
13. Pennica, D.; Holmes, W. E.; Kohr, W. J. et al—Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature*, 301: 214, 1983.
14. Bergmann, S. R.; Fox, K. A. A.; Ter Pegossian, M. M.; Sobel B. E. Collen, D.—Clot-selective coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. *Science*, 220: 1181, 1983.
15. Van de Werf, F.; Ludbrook, P. A.; Bergmann, S. R. et al—Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 312: 932, 1985.
16. The TIMI study Group—the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings—*N. Engl. J. Med.*, 31: 932, 1985.
17. Verstraete, M.; Bernard, R.; Bory, M. et al—Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1: 842, 1985.
18. Verstraete, M.; Arnold, A. E. R.; Bower, R. W. et al—Acute coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: initial patency and influence of maintained infusion on reocclusion rate. *Am. J. Cardiol.*, 60: 231, 1987.

19. Topol, E. J.; Calif, R. M.; George, B. S. et al—A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 317: 581,1987.
20. Carvalho, A.; Andrade, J. C.; Succi, J. E.; Silva, E. E.; Duprat, R.; Branco, J.; Buffolo, E.—Acute evolving myocardial infarction revascularization: Analysis of results with and without streptokinase reperfusion (Abstract) *J. Am. Coll Cardiol.* 3: 505,1984.
21. Kereiakes, D. J.; Topol, E. J. et al—Emergent coronary by-pass following intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for AMI: Results from a multicenter randomized trial. *Circulation*, 74 (suppl II): 368,1986.