

## TROMBÓLISE NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO. ESTREPTOQUINASE OU r-TPA?

LÉLIO ALVES SILVA, EXPEDITO RIBEIRO, RINALDO C. CARNEIRO, SAMIRA KAISSAR,  
AGENOR REIS FILHO, SÉRGIO P. TOROSSIAN, J. ROBERTO TAVARES, ÊNIO BUFFOLO, J.  
GERALDO AMINO, RENATO DUPRAT FILHO  
São Paulo, SP

**Objetivo**—Comparar, através de estudo prospectivo e randomizado, os resultados do emprego da estreptoquinase (SK) e do r-TPA por via venosa, no infarto agudo do miocárdio (IAM).

**Casuística e Métodos**—Cem pacientes internados consecutivamente com diagnóstico de IAM com menos de seis horas de evolução, receberam alternadamente, por via venosa, 1.200.000 U de SK (Grupo SK n = 50) ou 100 mg de r-TPA (Grupo r-TPA n = 50). Idade, sexo, antecedentes, localização e infartos prévios eram semelhantes nos dois grupos. O estudo angiográfico foi realizado, eletivamente, após dois dias em média do tratamento, a menos que surgissem sinais e sintomas de reoclusão.

**Resultados**—Os estudos angiográficos mostraram, respectivamente, 85% (grupo SK) e 66% (grupo r-TPA) de artérias relacionadas ao infarto, “abertas” ( $p = 0.025$ ). Não houve diferença na função do ventrículo esquerdo analisada pelas frações de ejeção global e regional, entre os dois grupos. Na fase hospitalar observaram-se 6.6% de reoclusões no grupo SK contra 19% no r-TPA. Não houve diferença na mortalidade ou quanto ao tipo de tratamento adicional empregado (cirurgia, angioplastia ou tratamento clínico).

**Conclusão**—Na avaliação tardia (48 h), os resultados angiográficos observados com o emprego da SK são superiores aos obtidos com o r-TPA.

**Palavras-chave:** infarto do miocárdio, trombose, estreptoquinase.

## THROMBOLYSIS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. STREPTOKINASE OR r-TPA?

**Purpose**—To compare the results of intravenous thrombolytic therapy with streptokinase (SK), with those of the recombinant human tissue-type plasminogen activator (r-TPA), in acute myocardial infarction (AMI).

**Material and Methods**—One hundred patients with AMI of less than 6 hours duration were randomized in two groups: 50 patients were allocated to 1.200.000 IU of SK (Group SK) and 50 patients received 100 mg of r-TPA over 180 minutes. The two groups were similar respecting age, sex, location and previous infarction. The angiographic study was performed 48 h after the thrombolytic therapy.

**Results**—In the angiographic study, 85% of the Group SK vs 66% of Group r-TPA had patient infarct-related vessel ( $p = 0.025$ ). Reocclusion was 6.6% in Group SK vs 19% in Group r-TPA and hospital mortality was similar in the two groups.

**Conclusion**—In the late angiographic evaluation (48 h), the frequency of coronary patency was found to be higher after intravenous SK than after intravenous r-TPA.

**Key-words:** myocardial infarction, thrombosis, streptokinase.

Arq Bras Cardiol. 55/1:13-17—Julho 1990

A recanalização da artéria coronária limita a área comprometida e, conseqüentemente, as complicações e mortalidade, sendo hoje meta prioritária no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) nas seis primeiras horas de evolução. O emprego de drogas fibrinolíticas parece ser a terapêutica de esco-

lha<sup>1</sup>. O primeiro método empregado foi a estreptoquinase (SK) por via intra-coronária, o que tecnicamente dificulta a aplicação<sup>2-5</sup>. A partir de 1983, a SK passou a ser utilizada por via venosa, em doses maiores e em curto espaço de tempo<sup>6-8</sup>. Devido sua ação sistêmica, as alterações sangüíneas, traduzidas especialmente pela hipofibrinogenemia tornaram-se mais evidentes, acentuando as possibilidades de complicações hemorrágicas graves. A partir de 1984, através de bioengenharia genética, sintetizou-se o r-TPA, que atua principalmente na

Hospital Unicór—São Paulo  
Correspondência: Lélío Alves Silva—Unicór —01435— Av. São Gabriel,  
359 - São Paulo, SP.

superfície do trombo, sem ação sistêmica significativa e, portanto, sem alterar consideravelmente os mecanismos da coagulação<sup>9</sup>. Comparações sobre as duas drogas concluíram pela nítida superioridade do r-TPA<sup>10,11</sup>.

Em 1987, nosso estudo angiográfico realizado dois dias após aplicação de SK por via venosa resultou em 80% das artérias "abertas", função ventricular satisfatória, ausência de complicações hemorrágicas importantes e baixa mortalidade hospitalar<sup>12</sup>. Como as comparações da literatura baseavam-se em angiografia após 90 minutos da administração das drogas, efetuamos novo estudo, prospectivo e randomizado, com o objetivo de avaliar os efeitos das duas drogas, através de angiografia tardia.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período de junho de 1988 a fevereiro de 1989 foram selecionados cem pacientes, com idades aquém de 75 anos, sem contra-indicações ao uso de trombolíticos, admitidos consecutivamente, nas primeiras seis horas de evolução de IAM. O diagnóstico de IAM foi definido pela presença de pelo menos duas das seguintes manifestações: a) dor precordial prolongada, b) alterações eletrocardiográficas compatíveis, como modificações do segmento ST em pelo menos duas derivações e aparecimento de novas ondas Q. c) elevação da fração MB da creatinoquinase (CKMB).

Imediatamente após a coleta dos exames de rotina, os cem pacientes foram alternadamente tratados com SK (grupo SK) ou r-TPA (grupo r-TPA), administrados por via venosa. No grupo SK, foram infundidas 1.200.000 U no período de 60 minutos, divididas em duas doses de 600.000 U; no grupo r-TPA, administraram-se 100 mg, sendo 10 mg em "bolus", 50 mg durante 60 minutos, e 20 mg nas 2ª e 3ª horas. A seguir, para ambos os grupos era seguida a seguinte conduta: a) heparinização por via venosa contínua, mantendo-se o tempo parcial de tromboplastina de 2 a 3 vezes o inicial; b) diltiazem, 60 mg por via oral de 6/6 horas; c) aspirina, 300 mg via oral em 24 horas; d) nitroglicerina EV, de acordo com os níveis de pressão arterial, evitando-se queda superior a 20% do valor inicial. Os exames laboratoriais (enzima CKMB) e o eletrocardiograma foram repetidos a cada 4 horas.

Os critérios de recanalização arterial foram a) clínicos: alívio da dor torácica, regressão de arritmias e melhora das condições hemodinâmicas; b) eletrocardiográficos: regressão do segmento ST e aparecimento de arritmias de reperfusão; c) enzimáticos: pico máximo da CKMB liberado precocemente; d) angiográficos: artéria "aberta" com fluxo satisfatório.

O estudo angiográfico foi realizado

eletivamente, um a dois dias após aplicação da droga, a menos que surgissem sinais e sintomas de reoclusão. A artéria responsável pelo IAM era identificada com base no eletrocardiograma e, se necessário, na região comprometida na ventriculografia. Os elementos analisados foram: perfusão da artéria coronária implicada, presença de trombose residual coronária e função ventricular. O grau de perfusão anterógrada da artéria relacionada com o IAM foi classificado de acordo com o TIMI (Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction)<sup>13</sup>: grau 0 = sem perfusão, artéria ocluída; grau 1 = mínima passagem de contraste; grau 2 = perfusão lenta de toda a artéria; grau 3 = perfusão rápida.

A análise da função ventricular foi feita através da determinação da fração de ejeção ventricular global e regional. O cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi realizado a partir dos contornos do ventrículo em posição oblíqua anterior direita. O cálculo da fração global foi realizado pelo método de Dodge<sup>14</sup>. As áreas segmentares foram obtidas pelo método "radiado" que consiste no traçado de um eixo longitudinal e três eixos transversais que cruzam o longitudinal em seu ponto central e formam entre si ângulos de 45°; a seguir eram superpostos aos contornos ventriculares em diástole e sístole, e as áreas segmentares, numeradas de um a oito, eram planimetradas individualmente. Os segmentos A1 e A2 corresponderam a região ântero-basal, A3 e A4 ântero-apical, A5 e A6 póster-apical, e A7 e A8 póster-basal. A função regional foi medida tendo como base a percentagem de encurtamento dos vários segmentos envolvidos e só foi valorizada nos pacientes sem infartos prévios.

De acordo com os achados angiográficos e com a evolução clínica, os pacientes foram considerados para revascularização cirúrgica, angioplastia ou tratamento clínico. A primeira opção era indicada para os multiarteriais com bons leitos coronarianos distais; a angioplastia para os uniarteriais com placas favoráveis; e o tratamento exclusivamente clínico quando as artérias eram desfavoráveis tanto para a cirurgia, quanto para a angioplastia, ou quando a lesão residual era discreta. Todos esses procedimentos foram realizados eletivamente, exceto nos pacientes que apresentaram sinais e sintomas de reoclusão coronária.

Com relação à análise estatística, para as variáveis qualitativas construíram-se tabelas de contingência a partir das quais o Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi calculado para teste da hipótese de homogeneidade de proporções<sup>15</sup>. Para as variáveis quantitativas, as técnicas de Análise de Variância Univariada<sup>16</sup> e Multivariada<sup>17</sup> foram empregadas para teste da hipótese de igualdade de médias. Os cálculos foram feitos por computador com o programa estatístico SAS (Statistical Analysis System)<sup>18</sup>.

## RESULTADOS

As características clínicas de ambos os grupos estão na tabela I. Não se observaram diferenças estatisticamente com nenhuma variável. No momento da admissão, 94% dos pacientes do grupo SK apresentavam dor precordial contra 88% no grupo r-TPA. Hipotensão arterial, durante aplicação do fibrinolítico, ocorreu em 30% dos casos do grupo SK contra 28% do r-TPA. Não foram observadas manifestações alérgicas em nenhum dos grupos.

Dos 50 pacientes do grupo SK, em dois não se obteve estudo angiográfico: um por óbito e outro por recusa. Nos 48 restantes, 45 foram estudados eletivamente, na média de 1,8 dias após a aplicação da droga, e três, em caráter de urgência devido à suspeita de reoclusão. No grupo r-TPA todos foram estudados, sendo 43 eletivamente, e 7 de urgência. Quanto à perfusão anterógrada da artéria comprometida, observado na angiografia, no grupo SK, sete (15%) pacientes eram dos graus O e 1, e 41 (85%) dos graus II e III contra 34% e 66% respectivamente para o grupo r-TPA ( $p = 0.025$ ). A presença de trombose residual coronária parcial ou total (artéria aberta ou ocluída) foi de 14% no grupo SK e de 30% no r-TPA ( $p = 0.067$ ). Os achados do estudo angiográfico estão resumidos na tabela II.

Não se constataram diferenças no comportamento da função ventricular global, aferida através da FEVE, entre os pacientes recanalizados dos dois grupos. A FEVE no grupo SK foi  $62 \pm 17\%$  contra  $60 \pm 15\%$  no outro grupo. Com relação à função regional, os IAM anteriores e inferiores foram analisados separadamente. Apesar dos números apontarem menor comprometimento nos IAM anteriores tratados com SK em relação aos com r-TPA, eles não são estatisticamente significativos.

No grupo SK, seis pacientes evoluíram, na fase hospitalar, com manifestações isquêmicas, quadro com reoclusão do vaso. No grupo r-TPA ocorreram nove dessas manifestações, havendo também quatro com reoclusão coronária.

Entre os recanalizados, o pico máximo da

	SK	r-TPA
Idade (Anos)	55 ± 11	54 ± 11
Sexo Masculino	78%	78%
Hipertensão	56%	40%
Diabete	14%	10%
Tabagismo	69%	69%
Colesterol elevado	11%	14%
Angina prévia	42%	30%
Infarto prévio	10%	8%
Localização:		
Anterior	56%	44%
Inferior	36%	44%
Lateral	8%	12%

SK—Estreptoquinase; r-TPA—ativador do plasminogênio tecidual

	Grupo	
	SK n = 48	r-TPA n = 50
Artéria Comprometida:		
DA	54%	44%
CD	38%	44%
CX	8%	12%
Local da Obstrução:		
Proximal	69%	64%
Medial	23%	28%
Distal	8%	8%
Grau de Perfusão (TIMI):		
O/I	15%	34%*
II/III	85%	66%
Trombose Residual	14%	30%*

\* Com significado estatístico.

SK—estrepotoquinase; r-TPA—ativador do plasminogênio tecidual;  
DA—artéria descendente anterior; CD—artéria coronária direita  
CX—artéria circunflexa

	Grupo	
	SK	r-TPA
Recanalizados:	n = 45	n = 37
Cirurgia	18%	27%
Angioplastia	60%	54%
Tratamento clínico	22%	19%
Não-recanalizados:	n = 5	n = 13
Cirurgia	20%	8%
Angioplastia	0%	8%
Tratamento clínico	80%	84%

SK—estrepotoquinase; r-TPA—ativador do plasminogênio tecidual

CKMB foi de  $80 \pm 46$  U com Dt do pico de 13.9 ± 5.30 h no grupo SK e de  $82 \pm 48$  U com Dt do pico de 14.9 ± 5.32 h no r-TPA (não significativo).

Os tratamentos adicionais (revascularização miocárdica e angioplastia) foram realizados eletivamente, a menos que ocorressem sinais e sintomas de reoclusão. Considerando todo o período hospitalar, esta ocorreu em três (6.6%) pacientes no grupo SK e em sete (19%) no r-TPA. Os tipos de conduta complementar adotados nos dois grupos de pacientes estão discriminados na tabela III.

No grupo SK houve três casos de sangramento gengival e dois extensos hematomas nos locais da dissecação para estudo hemodinâmico realizado em caráter de urgência. Em apenas um desses pacientes houve queda do hematócrito, sendo necessária transfusão de sangue. No grupo r-TPA não houve nenhum tipo de complicação hemorrágica.

No grupo SK houve três (6%) óbitos. Um deles, paciente de 72 anos, com IAM anterior e sinais de recanalização presentes, apresentou manifestações de reoclusão enquanto aguardava o estudo hemodinâmico, e evoluiu com disfunção ventricular esquerda. Os dois outros faleceram, um com IAM inferior e outro com IAM anterior, e apesar de recanalizados, evoluíram com sinais de disfunção

ventricular esquerda e arritmias graves. No grupo r-TPA ocorreram quatro (8%) óbitos. O 1° foi do indivíduo mais idoso (75 anos) da série, com posterior e sinais de reoclusão, que na angioplastia de urgência desenvolveu fibrilação ventricular incontrolável; o 2° ocorreu em paciente com IAM anterior, recanalizado, que após angioplastia eletiva apresentou repetidas reoclusões, recebeu 250.000 U de SK por via venosa e desenvolveu hemorragia cerebral fatal; o 3° deu-se após cirurgia de revascularização em paciente com diabetes e leitos coronarianos distais desfavoráveis, que cursou pós-operatório com insuficiência cardíaca e respiratória; o 4° verificou-se em paciente admitida com IAM anterior e choque cardiogênico e que após a aplicação do r-TPA foi levada à sala de hemodinâmica em más condições, e não se obteve sucesso na angioplastia, vindo a falecer duas horas após a aplicação da droga.

## DISCUSSÃO

Apesar dos resultados favoráveis do tratamento trombolítico do IAM com a SK, documentados pela literatura, traduzidos por significativos índices de recanalização coronariana e redução da mortalidade precoce e tardia, algumas restrições têm sido apontadas<sup>19</sup>. A possibilidade de complicações hemorrágicas e de reações alérgicas e pirogênicas seria fator limitante ao uso generalizado da droga por via venosa. A restrição principal é a SK ativar indiscriminadamente plasminogênio tanto o ligado a determinadas superfícies (trombos por exemplo), como o plasmático, com conseqüente redução acentuada dos níveis do fibrinogênio<sup>20</sup>. Por outro lado, o potencial antigênico restringiria o novo uso da droga. Devido às restrições citadas, cresceu o interesse pelo ativador do plasminogênio tecidual (tPA), proteína de ocorrência natural no homem, com grande seletividade para os trombos, e que, em doses trombolíticas, não provoca fibrinólise sistêmica<sup>21</sup>. Com a síntese do r-TPA, ele passou a ter larga utilização, malgrado seu preço elevado. Em nosso material, no grupo SK, foram observadas complicações hemorrágicas discretas como sangramento gengival e hematomas, porém, em apenas um caso houve queda do hematócrito. Uma paciente do grupo r-TPA, por apresentar reoclusões repetidas após angioplastia recebeu adicionalmente 250.000 U de SK, por via venosa, desenvolvendo à seguir acidente vascular cerebral. Não observamos, em nosso estudo, complicações alérgicas com o emprego da SK, salientando porém não termos casos de novo emprego da droga.

Os trabalhos mostram que a SK, por mecanismo não totalmente conhecido, frequentemente causa hipotensão arterial. Entretanto, na presente investigação, não foi observada diferença na incidência desta complicação entre os dois grupos. É sabi-

do que o IAM, principalmente da região inferior, freqüentemente se acompanha de hipotensão e isto pode dificultar a avaliação dos achados.

A possibilidade de reoclusão coronária precoce por nova trombose constitui problema importante na terapêutica trombolítica podendo ocorrer tanto com SK como com r-TPA<sup>22</sup>. A persistência do estímulo trombogênico pode estar relacionada à própria lise do trombo com a reexposição da superfície cruenta da placa aterosclerótica (fratura, ulceração, dissecação), originalmente desencadeadora da trombose coronária<sup>23</sup>. Por outro lado, trombos residuais, conseqüentes da lise incompleta, e que comumente estão presentes, pelo fato de possuírem trombina ligada a sua superfície, estimulariam a agregação plaquetária<sup>24</sup>, possibilitando a reoclusão. Quanto ao estudo angiográfico dos quarenta e oito pacientes do grupo SK, sete apresentaram graus 0 e I. Quatro destes não sofreram recanalização, e três, que o fizeram, reocluíram e foram estudados de emergência. Quatro (8%) pacientes, embora com artérias abertas, tinham enchimento da porção distal lento (grau D, sendo os restantes trinta e sete (77%) considerados abertos e com perfusão satisfatória. No grupo r-TPA, dezessete (34%) eram graus 0 e I, sendo treze insucessos e quatro reoclusões. Dois (4%) eram do grau II e vinte e nove (53%) do grau III. Observou-se, assim, maior número de artérias com perfusão máxima no grupo SK se comparado ao grupo r-TPA.

Em relação ao número de tratamentos adicionais, não foi observada diferença entre os dois grupos. Importante é o fato de que, sete (19%) pacientes do grupo r-TPA, foram tratados em regime de emergência enquanto no grupo SK esse percentual foi de 6%. Este resultado sugere que as placas no grupo r-TPA eram mais instáveis, instabilidade que tem sido relacionada nas síndromes isquêmicas agudas com a existência de trombos na placa. Como foi referido, no grupo r-TPA ocorreu incidência maior de trombose identificada pelo método angiográfico. Assim, a presença desses trombos poderia ter levado a maior instabilidade do vaso.

Quanto à mortalidade, não houve diferença significativa entre os dois grupos: 6% no SK e 8% no r-TPA.

Em conclusão, as duas drogas mostraram-se eficazes no tratamento do IAM, embora o número de artérias "abertas" no grupo SK tenha sido significativamente maior, não havendo diferença no comportamento global e regional da contratilidade ventricular. Considerando o menor índice de reoclusão e o pequeno número de complicações hemorrágicas, os resultados do grupo SK foram superiores aos do grupo r-TPA. Em função da grande diferença de custo entre os dois medicamentos, investigações adicionais com números maiores de pacientes deverão ser realizadas em nosso meio, no

sentido de se apurarem as reais vantagens de uma ou outra droga fibrinolítica no tratamento do IAM.

### REFERÊNCIAS

1. Yusuf F, Collins R, Peto R, et al—Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized trials. *Eur Heart J*, 1985; 6: 556-85.
2. Rentrop P, Blanke H, Karseh KR, Kaiser H, Kosterling H, Leitz K—Selective intra-coronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*, 1981; 63: 307-17.
3. Ganz W, Buchbinder N, Mareus H, et al—Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J*, 1981; 101: 4-13.
4. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK—Western Washington randomized trial of intra-coronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1983; 309:1477-82.
5. Mathey D, Kuck KH, Tilsner W, Krebber HJ, Bleifeld W—Non-surgical coronary artery recanalization after acute transmural myocardial infarction. *Circulation*, 1981; 63: 489-97.
6. Schroder R, Biamino G, Von Leitner ER, et al—Intravenous short term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1983; 67: 536-48.
7. Ganz W, Geft I, Shah PK, et al—Streptokinase in evolving myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 1209-16.
8. Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell'Infarto Miocardico (GISS). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1986;1: 397-402.
9. Collen D, Topol EJ, Tiefenbrunn AJ, et al—Coronary thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator: a prospective, randomized placebo controlled trial. *Circulation*, 1984; 70: 1012-7.
10. Verstraete M, Bory M, Collen D, et al—Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1985; 1: 842-7.
11. Sherry S—Appraisal of various thrombolytic agents in the treatment of acute myocardial infarction. *Am J Med*, 1987; 83 (Suppl. 2A): 31-46.
12. Silva LA, Duprat R, Fº, Ribeiro E, et al—O uso da estreptoquinase por via venosa no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 48: 275-9.
13. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med*, 1985; 312: 932-6.
14. Dodge HT, Sandler H, Batley R—Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volumes. *Am J Cardiol*, 1966; 18: 10-24.
15. Fleiss JL—Statistical Methods for Rates and Proportions, 2. Ed., New York, John Wiley & Sons, 1980.
16. Snedecor GW, Cochran WG.—Statistical Methods, 7. ed., Ames, The Iowa State University Press, 1980.
17. Morrison DF.—Multivariate Statistical Methods, 2. ed., New York, McGraw-Hill, 1976.
18. SAS User's Guide.—Statistics, Version 5. ed., Cary, SAS Institute Inc., 1985.
19. Timmis GC, Mammen EF, Ramos RG, et al—Hemorrhage vs. rethrombosis after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 1986;146: 667-72.
20. Collen D.—On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 1981; 45:77-89.
21. Bergmann SR, Fox KAA, Ter Pegossian MM, Sobel BE, Collen D.—Clot-selective coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. *Science*, 1983; 220: 1181-3.
22. Gash A, Spann JF, Sherry S et al.—Factors influencing reocclusion after coronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 175-7.
23. Constantinides P.—Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res.*, 1966; 6: 1-17.
24. Francis CW, Markham RE Jr., Barlow GH, et al—Thrombin activity of fibrin thrombi and soluble plasmin derivatives. *J Lab Clin Med*, 1983; 102: 220-30.