ESTADO LÍTICO SISTÊMICO COMO MARCADOR DO SUCESSO TERAPÊUTICO APÓS rt-PA EM BOLO NO INFARTO DO MIOCÁRDIO

BERNARDINO TRANCHESI JR, BRUNO CARAMELLI, OTÁVIO CELSO GEBARA, RAUL DIAS DOS SANTOS Fº, CÍCERO PIVA DE ALBUQUERQUE, CELSO MATSUMOTO, GIOVANNI BELLOTTI, DALTON CHAMONE, FÚLVIO PILEGGI
São Paulo, SP

***Objetivo**: Avaliar o estado lítico sistêmico (ELS) através do nível defibrinogênio sérico (FS) após tratamento com rt-PA em bolo no infarto do miocárdio (IM) e sua relação com recanalização coronária.*

***Casuística e métodos**: Cinqüenta e um pacientes (38 homens, média de idade de 53 ± 9,8 anos) com IM submetidos a terapêutica com 70 mg de rt-PA em bolo por via venosa após demonstração de oclusão da artéria relacionada ao infarto (ARI). Foram feitas dosagens de FS pré-tratamento e após 90 minutos e comparados seus níveis no grupo de pacientes recanalizados (grupo 1) com os do grupo de pacientes com falha terapêutica (grupo 2).*

***Resultados**: Todos os pacientes tinham níveis normais de FS e pré-tratamento. Após 90 minutos a média do FS diminuiu em 35,1% (276,8 ± 55,5 mg/dl para 168,9 ± 78,2 mg/dl). Os grupos I e 2 aos 90 minutos apresentaram níveis de FS semelhantes (145,1 ± 96,7 mg/dl contra 187,0 ± 53,7 mg/dl).*

***Conclusão**: A terapêutica com rt-PA em bolo no IM reduz de maneira significativa o FS, mas o ELS atingida foi semelhante nos grupos com ou sem recanalização da ARI.*

Palavras-chave: fibrinogênio, trombó1ise, infarto do miocárdio.

LYTIC STATE AFTER CORONARY THROMBOLYSIS WITH rt-PA AND THERAPEUTIC SUCCESS

***Purpose**: Evaluate the lytic state (LS) expressed by the level of plasmatic fibrinogen (PF) after rt-PA "in bolus" tn,fusion for acute myocardial infarction (MI) and its relation to coronary reperfusion.*

***Patients and methods**: Fifty-one patients (38 men, mean age of 53.0 ± 9.8 years) with demonstrated occlusion of the infarct related artery (IRA) received an intravenous bolus infusion of 70 mg of rt-PA, PF was assessed before and 90 minutes after the treatment and the levels were compared in patients with (group 1) and without (group 2) reperfusion of the IRA.*

***Results**: Basal levels of PF were within the normal range in all patients. There was a decrement of 35.1% in the PF dosed at 90 minutes, from 276.8 ± 55.5 mg/al to 168.0 ± 68.2 mg/dl. Both groups were similar in the levels of PF 90 after treatment (145.1 ± 95.7 mg/dl in group I versus 187.0 ± 53.7 mg/dl in group 2).*

***Conclusion**: "In bolus" rt-PA treatment for MI significantly reduces the PF, but the LS obtained was similar in patients with or without reperfusion of the IRA.*

Key words: fibrinogen, thrombolysis, myocardial infarction.

Arq Bras Cardiol 55/5: 291.293—Novembro 1990

A terapêutica trombolítica no infarto do miocárdio (IM) limita a isquemia, reduz a área de necrose e diminui a mortalidade[1-3]. O declinio dos níveis de fibrinogênio sérico (FS), levando ao chamado estado lítico sistêmico (ELS)[4,5], tem sido relacionado à eficácia da terapêutica trombolítica[6-8]. Estudos realizados com estreptoquinase[9-13] bem como com ativador tecidual do plasminogêneo (rt-PA)[14,15] chegaram a resultados conflitantes sobre esta correlação.

Analisamos a variação dos níveis de FS e sua correlação com recanalização arterial após adminiatração de rt-PA em bolo no IM.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 51 pacientes portadores de IM, com idades entre 31 e 69 (média de 33 ± 9,8) anos,

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas—FMUSP.
Correspondência: Bernardino Tranchesi Jr—INCOR—Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44—05403—Capital—SP.

Arq Bras Cardiol
55 (5): 291-293, 1990

sendo 38 (74,5%) do sexo masculino. Os critérios de inclusão foram: a) dor precordial de tipo isquêmica com duração maior do que 30 minutos e menor do que 5 horas; b) supradesnivelamento de segmento ST maior 0,2 mV em pelo menos duas derivações contíguas; c) demonstração angiográfica de oclusão da arteria relacionada ao infarto (ARI) após infusão intracoronária de 200 mcg de nitroglicerina. Pacientes com mais de 70 anos, com infarto prévio, com cirurgia de revascularização, em choque cardiogênico, ou com história de coagulopatia foram excluídos[16].

Obedeceu-se ao seguinte protocolo: a) administração por via oral de 100 mg de aspirina e por via arterial de 5.000 unidades de heparina; b) realização de coronariografia e ventriculografia; c) administração por via venosa e em bolo de 70 mg de rt-PA; d) verificação da recanalização da ARI de 15 em 15 min; e) nova coronariografia e ventriculografia aos 90 min.

O estado de perfusão da ARI foi classificado segundo o estudo TIMI[17]. Na angiografia aos 90 min, pacientes com perfusão de ARI TIMI graus 2 ou 3 foram considerados como obtendo recanalização (grupo 1). Pacientes clasificados como TIMI graus 0 e 1 foram considerados como insucesso (grupo 2).

Amostras de sangue (4,5 ml) para dosagem de FS foram colhidas imediatamente antes do início do protocolo e ao seu final. O sangue foi coletado em tubos contendo citrato de sódio e aprotinina, para evitar proteólise "in vitro", cada tubo foi centrifugado por uma hora e o plasma armazenado a -20ºC. A dosagem de fibrinogênio foi feita por adição da trombina ao plasma e dosagem colorimétrica da proteína coagulada pelo método do biureto (valor de referência de 190 a 450 mg/dl)[18].

Foram comparados: níveis de FS pré e pós-tratamento, queda do FS, e porcentagem de queda do FS. Foi definido como ELS níveis de FS após tratamento abaixo de 190 mg/dl (valor inferior a normalidade). A analise estatística foi feita usando-se o teste T de Student e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Todos pacientes tinham níveis de FS pré-tratamento dentro da normalidade.

Na população global houve diminuição em 35,12% da media do FS após o tratamento, passando de 276,8 ± 55.5 mg/dl para 168.9 ± 78,2 mg/dl (tab. I).

Os grupos 1 e 2 foram semelhantes quanto a sexo, idade, peso, intervalo de tempo do início da dor até infusão do trombolítico. A ARI no grupo 1 foi a descendente anterior (DA) em 12 pacientes (50%), a coronária direita (CD) em 11 (45,8%) e a circunflexa em 1 (4,2%). No grupo 2 a ARI foi a DA em 20 pacientes (74%) e a CD em 7 (26%).

No grupo 1 o FS pré-tratamento e a redução do FS pós-tratamento foram maiores do que no grupo 2: 300,4 ± 48,3 mg/dl contra 255,0 ± 53,7 mg/dl, 148,5 ± 96,7 contra 68,4 ± 76,5 mg/dl, respectivamente ($p < 0,01$).

O FS pós-tratamento foi semelhante nos grupos 1 e 2: 145,1 ± 96,7 mg/dl contra 187,0 ± 55,3 mg/dl, respectivamente (fig. 1). Doze (50%) pacientes no grupo 1, e 14 (51%) pacientes no grupo 2 atingiram o ELS.

TABELA I—Dados clínicos e laboratoriais.

	Grupo 1	Grupo 2	Total
Número	24	27	51
Homens/ ldulheres	16/8	22/5	38/13
Média de idade (anos)	55,3 ± 10,2	51,5± 9,0*	53,3 ± 9,8
Peso (Kg)	72,4 ± 14,3	77,5 ± 11,3*	75,0 ± 13,3
T (min.)	218,7 ± 50	238,5 ± 54,3*	
DA	12	20	32
ARI CD	11	7	18
CX	1	0	1
FS pré - tratamento (mg/dl)	300,4 ± 48,3	255,0 ± 53,7**	276,8± 55,5
FS 90 min (mg/dl)	145,1 ± 98,7	187,0 ± 55,3*	168,9± 78,2
D FS (mg/dl)	148,3 ± 105	68,4 ± 76,5*	118,5 ± 140,1
D FS %	49,3	35,1	24,1

ARI—Artéria relacionada ao infarto; DA—artéria descendente anterior; CX—artéria circunflexa; CD—artéria coronária direita; T— tempo entre início dos sintomas e o uso do rt-PA; D —variação; FS —fibrinogênio sérico; *—diferença não signincativa; **—$p < 0,01$.

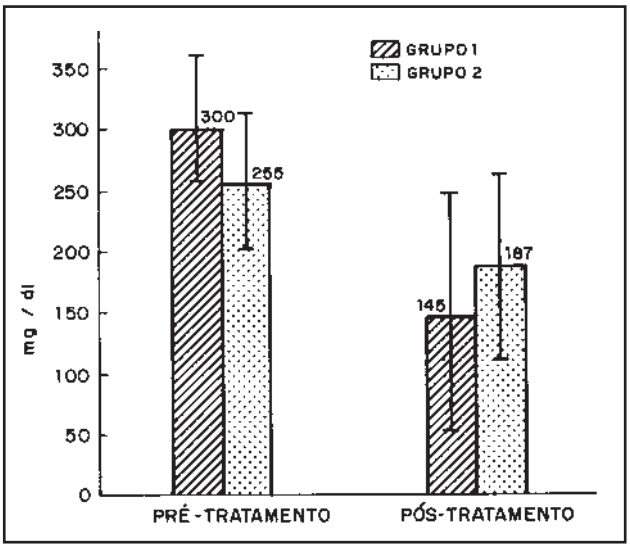

Fig. 1—Comparação do nível de fibrinogênio sérico pré e pós-tratamento nos grupos 1 e 2.

DISCUSSÃO

Estudos com estreptaquinase (EQ) intracoronária demonstraram correlação entre o grau de distúrbio fibrinolítico e a recanalização da ARI[10,11] Rothbard e col[11] estudando 15 pacientes concluiram que a recanalização da ARI era invariavelmente acompanhada de distúrbio fibrinolítico sistêmico e que este era necessário para se conseguir sucesso terapêutico. Burkett e col[10] verificaram que 16 dos 19 pacientes tratados que obtiveram recanalização da ARI apresentavam distúrbio da coagulação mais pronunciado. Por outro lado, White e col[12] mostraram a ocorrência de estado lítico na mesma intensidade em pacientes não recanalizados quando comparados com os com recanalização, concluindo que os marcadores sistêmicos de flbrinólise não são úteis na identificação do sucesso terapéutico.

Em estudos com EQ por via venosa, Lew e col[9] avaliaram 76 pacientes e veriflcaram que todos os 53 com níveis de fibrinogêneo menor do que 50 mg/dl obtiveram reperfusão, e que apenas 15 dos 23 pacientes com fibrinogêneo maior do que 50 mg/dl após tratamento estavam com ARI pérvia. Já Gottlich e col[13] mostraram com diferentes doses de EQ que o sucesso terapêutico não estava relacionado com o nível de FS ao final do tratamento. Em estudo que comparou terapêutica com rt-PA e EQ o grupo do TIMI[15] mostrou que rt-PA causava distúrbio na coagulação substancialmente menos intenso do que a EQ, mas levava a taxa de recanalização consideravelmente maior.

Nosso estudo avaliou o comportamento do FS em pacientes tratados com infusão de rt-PA em bolo após demonstração de oclusão da ARI e o correlacionou com a reperfusão em angiografia 90 min após. Todos os pacientes tinham níveis normais de FS pré-tratamento (entre 190 e 450 mg/dl), e aos 90 min os pacientes apresentaram significativa diminuição (35,12% em média), semelhante a observada em estudos com rt-PA administrado de forma contínua ao longo de 3 h[15]. É interessante notar que os pacientes do grupo 1 apresentavam níveis de FS pré-tratamento superiores aos do grupo 2, mas aos 90 min, os dois grupos tinham níveis semelhantes, ou seja ELS comparável. Os pacientes do grupo 1 apresentaram maior queda do FS do que os do grupo 2, porém não nos parece razoável considerá-la como indicador de suceaso terapéutico uma vez que ela poderia ser atribuída apenas à diferença pré-tratamento existente. Esta observação encontra apoio na grande variabilidade nos valores obtidos de FS em cada grupo, havendo pacientes do grupo 1 com pequenas diminuições no FS (redução de 8,6%) e outros do grupo 2 com diminuição muito significativa (redução de 99,6%). Além disso, metade dos pacientes de cada grupo apresentaram ELB. Este fato sugere que ELS é fenômeno freqüente com o tratamento trombolítico, muito embora não obrigatório para que ocorra a recanalização da ARI, portanto não deve ser considerado indicador de terapêutica eficaz, como proposto por Lew e col[9].

Conclui-se que a administração de rt-PA em bolo diminui de maneira significativa o FS, mas o ELS atingido parece ser fator independente do sucesso ou não da terapêutica.

RFFERÊNCIAS

1. Grupo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi nell'Infarto Miocárdico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet, 1986; 22: 397-401.
2. ISIS-2 (Becond international Study of Intarct survival) Coliaborative group: Randomised trial of aspirin, streptokinase, both or neither among 17,187 cases of supected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet, 1988 2: 349-60.
3. Wilcox RG, Von Der Lippe G. Olsson CG, Sensen G. Skene AM, Hampton SR, for the ASSET Study Group—Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scadinavian Study of Early Thromgolysis (ASSET). Lancet, 1968; 52-60.
4. Collen D, Liginen HR—Plasminogen activator. Cor Art Disease, 1990: 1: 8-12.
5. Marder VJ—Relavance of changes in blood fibrinolytic and coagulation parameters during thrombolytic therapy. Am J Med. 1987:23 (Sup 2A) 15-9.
6. Verstraete M, Vermylen J. Amey A et al—Thrombolytic therapy with SK using a standard dosage scheme. Br Med J. 1966 1: 454-6.
7. Hirsh J. O'Sullivan EF, Martin M—Evaluation of standard dosage schedule with streptokinase. Blood, 1970 35: 341-9.
8. Dukert F. Muller G. Mymon D et al—Treatment of deep vein thrombosis with SK. Br Med J, 1975 1: 479-81.
9. Lew AS, Cercek B, Hod H, Slah PK, Ganz W.—Uselfulness of residual plasma fibrinogen after intravenous streptokinase for predictive delay or failure of reperfusion in acute myocardial infarction. Am J cardiol, 1986 50: 680-5.
10. Burkett MW, Smith MR, Walsh TE, Brester PS. Frakeer TD—Relation of effectiveness of intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction to systemic thrombolytic state. Am J Cardiol, 1985 56: 441-4.
11. Rothbard RL, Fltspatrick PG, Francis CW et al—Relatiosnhip of the lytic state to sucessful reperfusion with standard and low dose intracoronary streptokinase. Circulation, 1985; 71: 562-70.
12. White CW, Schuartz SL, Ferguson DW, et al—Systemic markers of fibrinolysis after unsucessful intracoronary streptokinase thrombolysis for acute myocardial infarction. Does nonreperfusion indicate failure to achieve a systemic lytic state? Am J Cardiol, 1984; 54: 712-7.
13. Gotlich CM, Cooper B, Schumaker SR e Hillis LD—Do different doses of intravenous streptokinase alter the ibequency of coronary reperfusion in acute myocardial infarction? Am J Cardiol,1988; 62: 843-6.
14. Topol EJ, Bell WE, Weissfeldt ML—Coronary thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator. A hematologic and pharmacologic study. An Intern med, 1985; 103: 837-43.
15. Rao AK, Prott C, Berke A et al—Hemorragic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator or streptokinase. J Am Col Cardiol, 1988; 11: 1-11.
16. Tranchesi B, Verstraete 4 Vanhove PH et al—Intravenous bolus administration of rt-PA to patients with acute myocardial infarction. Cor Art Disease, 1990: 1: 83-8.
17. The TIMI Study group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. N Engl J Med, 1985; 312: 932-6.
18. Bowie EJW, Thompson JH, Didisheim P, Owen CA—Laboratory Manual of Hemostasis. Philadelphia. W. B. Saunders, 1971: p. 95.