

TERAPÊUTICA FIBRINOLÍTICA EM DOENÇAS NÃO CORONARIANAS

JOSÉ CARLOS NICOLAU, DOMINGO MARCOLINO BRAILE, JOSÉ DALMO DE ARAÚJO,
SÉRGIO ALOÍSIO COIMBRA GARZON, ANTONIO PAULO LESSE,
WILSON MIGUEL CECIM COELHO, HÉLIO ARAUJO CARDOSO, RUBENS SANTANA THEVENARD,
MARIA LUCÍLIA REZENDE BIZELLI, OSWALDO TADEU GRECO
São José do Rio Preto, SP

A utilização de agentes fibrinolíticos no tratamento de afecções não relacionadas à afecção coronária já é descrita desde 1949, mas apesar disso tais relatos continuam a aparecer de forma excepcional na literatura especializada.

O intuito deste é a apresentação todos casos de três pacientes tratados com tais drogas para embolia pulmonar, embolia periférica e trombose em prótese metálica na posição aórtica. Todos tiveram excelente evolução, com regressão completa do quadro. São enfatizados os aspectos clínicos, às vezes inesperados, e a importância dos exames complementares, não apenas no diagnóstico da doença, mas também nas condutas a serem tomadas na evolução da mesma.

Conclui-se que a cada dia se ampliam as indicações dos fibrinolíticos, que hoje estão sendo utilizados no tratamento de uma série de afecções que, de outra maneira, levariam o paciente à cirurgia de forma emergencial.

FIBRINOLYTIC THERAPY IN NON-CORONARY DISEASES.

Utilization of fibrinolytic drugs in non-coronary diseases has been described since 1949, but despite of that, works about that subject are very rare in the literature. In this paper we discuss the cases of three patients that were treated with such compounds for pulmonary embolism, peripheral arterial embolism, and thrombosis in mechanical aortic prosthesis. All patients had excellent in-hospital outcome, and were totally asymptomatic at the discharge time. It is emphasized the clinical symptoms, sometimes unexpected, and the importance of the complementary tests not only in the disease diagnosis, but also in some decisions that must be taken during the patient's evolution, where they can help us to decide, for example, about the correct moment to stop the thrombolytic infusion.

In conclusion, fibrinolytic drugs can be utilized in the management of many affections that otherwise would be treated by emergency surgery.

Arq Bras Cardiol 56/6: 493-497 Junho 1991

A utilização de agentes fibrinolíticos começou a se difundir com a demonstração angiográfica, realizada em 1979 por Rentrop e col, da possibilidade de desobstrução da artéria coronária ocluída por ocasião de infarto agudo do miocárdio¹. A comprovação da utilidade de tais compostos também intravenosamente, conforme demonstrado, entre ou-

tros, pelos trabalhos do "GISSI" e "ISIS 2", que catalogaram aproximadamente 30.000 pacientes^{2,3}, permite hoje afirmar que, observadas suas contra-indicações, constituem-se em drogas de eleição no tratamento da oclusão coronária aguda.

Entretanto, apesar de pouco difundido, o uso destes agentes em afecções não relacionadas à afecção coronária é conhecido desde 1949, quando foram utilizados no tratamento de exsudações pleurais⁴.

Instituto de Moléstias Cardiovasculares - SP.

Correspondência: José Carlos Nicolau - IMC - 3030 - 15015 - São José do Rio Preto, SP.

Apresentamos três casos submetidos à terapêutica com estreptoquinase (EQ) para embolia pulmonar, embolia arterial periférica e trombose em prótese metálica na posição aórtica.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso 1—homem de 31 anos de idade, apresentou três episódios consecutivos de perda súbita da consciência durante esforço físico (jogo de futebol), sem quaisquer outros sintomas. Procurou imediatamente nosso Serviço, tendo sido constatado no primeiro dia de internação: exame físico normal; ECG com alterações inespecíficas da repolarização em parede anterior; ecocardiograma bidimensional com Doppler mostrando hipertensão pulmonar e moderado aumento do ventrículo direito. Estudo hemodinâmico realizado no dia seguinte confirmou a hipertensão pulmonar, e a arteriografia de ambos os pulmões evidenciavam trombo intraluminal nos principais ramos (fig. 1). Imediatamente foi iniciada terapêutica com EQ-IV, em dose inicial de 250.000 U nos primeiros 30 min. seguida de 100.000 U/h, em 40 h de infusão; novo estudo ecocardiográfico, realizado imediatamente após a suspensão da droga, demonstrou diminuição tanto da pressão sistólica média estimada de ventrículo direito (de 85 para 35 mmHg), quanto do diâmetro diastólico da mesma cavidade (de 48 para 28 mm). Estudo hemodinâmico realizado no mesmo dia. encontrou diminuição na pressão média da artéria pulmonar (de 31 para 19 mmHg), e melhora evidente na perfusão pulmonar, com desaparecimento quase total dos trombos (fig.2). Durante a internação, houve quadro de trombose venosa profunda no segundo dia de evolução, que regrediu totalmente na seqüência do tratamento. Após o uso do fibrinolítico, permaneceu com heparina IV contínua (TTPa duas vezes o controle) por cinco dias, recebendo alta com anticoagulante oral. Encontra-se atualmente em controle ambulatorial, assintomático, e cintilografia pulmonar, seis meses após deixar o hospital foi absolutamente normal.

Caso 2—mulher de 66 anos, com história de cardiomiopatia dilatada de grau importante, notou há cinco dias diminuição súbita de temperatura no membro inferior direito, rapidamente progressiva, com palidez e cianose nos dedos. Ecocardiograma logo após a internação confirmou a cardiomiopatia dilatada, com aneurisma secular de ventrículo esquerdo, que apresentava fração de ejeção de 26%. Não se evidenciou trombo intracavitário, e pesquisa para doença de Chagas mostrou-se negativa.



Fig. 1—Arteriografia pulmonar pré-tratamento (caso 1). As setas indicam os locais com maiores trombos.

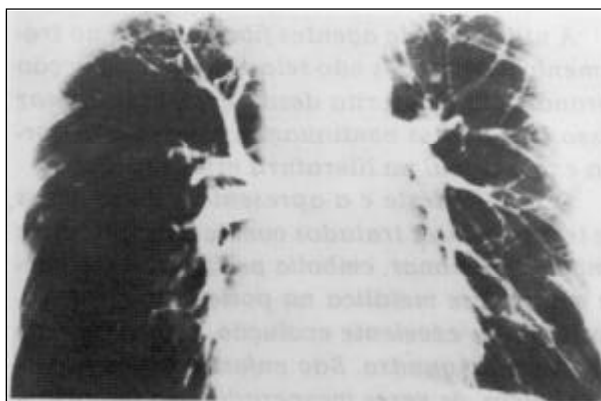


Fig. 2—Arteriografia pulmonar pós-tratamento (caso 1)

Ao exame físico, notava-se ausência de pulsos poplíteo, tibial posterior e pedioso à direita, com diminuição do femoral. Além disso, havia palidez de todo o membro, com cianose nos dedos do pé. Estudo angiográfico imediato demonstrou oclusão na origem da artéria femoral superficial, com imagem sugestiva de embolia (“cálice invertido”); os vasos distais enchiam-se de forma irregular e limitada. Antecipando um resultado pobre em eventual indicação cirúrgica, pois o quadro já tinha mais de 72 h de evolução, optou-se pela terapêutica trombolítica, iniciando-se infusão com EQ na dose de 250.000 U IV em 30 min. seguida de 100.000 U/h por 30 h, quando se notou o aparecimento do pulso poplíteo; nova arteriografia mostrou obstrução ao nível da artéria poplíteo, logo antes de sua bifurcação optou-se por manter a infusão do fibrinolítico por mais 8 h, quando foi suspensa, pelo aparecimento do pulso pedioso. A paciente foi mantida heparinizada por dois dias, sendo necessária a suspensão da droga por sangramento no local da manipulação (angiografias), permanecendo apenas a terapêutica antiagregante plaquetária (AAS com dipiridamol). Arteriografia dois meses após a alta hospitalar mostrou as artéri-

as com calibre e contornos normais, como se nota na figura 3, que ilustra a comparação pré (A), per (B) e pós (C) infusão do trombolítico.

Caso 3—homem de 17 anos, com estudo hemodinâmico realizado em 1986 demonstrando insuficiência aórtica moderada, estenose subaórtica fixa membranosa, e aneurisma do seio de Valsalva não coronariano. Na época foi realizada troca de válvula aórtica (prótese de Hall Kaster nº 23) com alargamento da aorta e ressecção da estenose subaórtica fixa. O estudo anátomo-patológico mostrou presença de endocardite bacteriana em válvula aórtica. Evoluiu bem até 1989 com AAS e dipiridamol, quando sofreu acidente de motocicleta com traumatismo crânioencefálico, tendo sido suspensa a medicação. Procurou novamente nosso Serviço em janeiro de 1990 com quadro de angina do peito e sinais de baixo débito, ambos rapidamente progressivos, referindo na internação quadros de tontura e síncope.

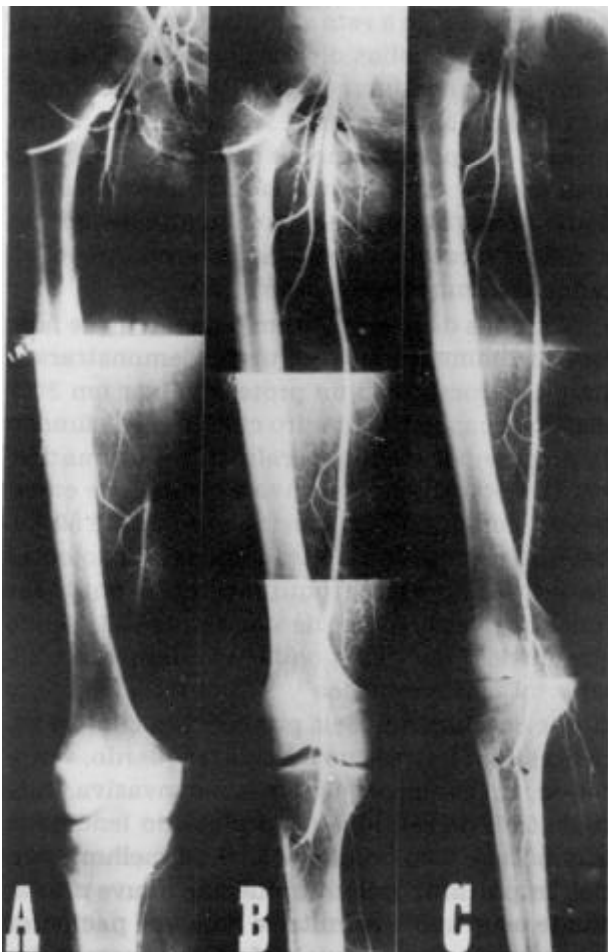


Fig. 3—Arteriografias do membro inferior realizadas antes (A), durante (B) e 2 meses após (C) o tratamento (caso 2). As setas indicam os locais de obstrução.

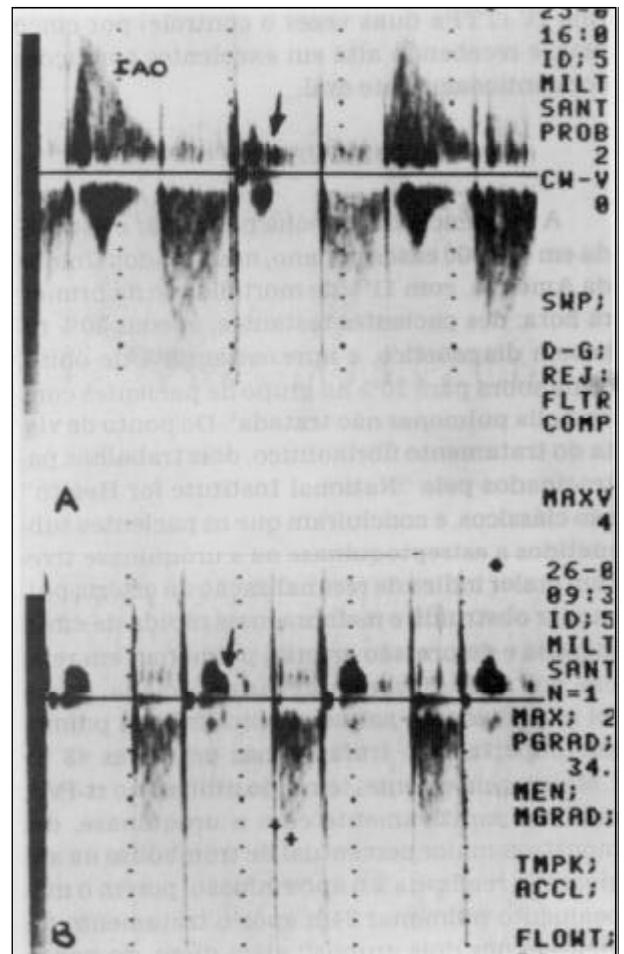


Fig. 4—Estudo do fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo e prótese aórtica com Doppler contínuo; A) pré-fibrinolítico: insuficiência aórtica importante no primeiro batimento à esquerda (IAo), que desaparece no batimento subsequente (seta), confirmando o diagnóstico de imobilidade transitória do disco da prótese; C) pós-fibrinolítico: movimentação normal do disco.

O exame físico mostrava paciente pálido, com sudorese fria, hipotenso, discretamente dispnéico, e ruído da prótese raramente audível; o estudo ecocardiográfico mostrou disco da prótese imóvel na maior parte do tempo, altamente sugestivo de trombose a este nível. Optou-se pela utilização de EQ-IV, inicialmente 250.000 U “em bolo”, em seguida 100.000 U/h; 2 h após o início da infusão já se notava o retorno do ruído da prótese, com nítida melhora do quadro clínico do paciente. Realizado novo ecocardiograma na manhã do dia seguinte, não se evidenciou nenhum sinal de trombose (fig. 4); suspendeu-se então a terapêutica fibrinolítica, que totalizara em 1.250.000 U. O paciente evoluiu muito bem, tendo permanecido em tratamento com heparina IV (TTPa duas vezes o controle) por cinco dias, e recebendo alta em excelentes condições

com anticoagulante oral.

DISCUSSÃO

A incidência de embolia pulmonar é estimada em 630.000 casos por ano, nos Estados Unidos da América, com 11% de mortalidade na primeira hora; dos pacientes restantes, apenas 30% recebem diagnóstico, e apresentam 8% de óbito, o que sobra para 30% no grupo de pacientes com embolia pulmonar não tratada⁵. Do ponto de vista do tratamento fibrinolítico, dois trabalhos patrocinados pelo "National Institute for Health" são clássicos, e concluíram que os pacientes submetidos a estreptoquinase ou a uroquinase tiveram maior índice de recanalização da artéria pulmonar obstruída e melhora mais rápida da cintilografia e da pressão arterial pulmonar, em relação aos que utilizaram heparina isolada, o que foi mais evidente naqueles com embolia pulmonar importante e tratados nas primeiras 48 h⁶⁷. Mais recentemente, tem sido utilizado o rt-PA⁸, que comparativamente com a uroquinase, demonstrou maior percentual de trombólise na angiografia realizada 2 h após infusão, porém o mapeamento pulmonar 24 h após o tratamento foi idêntico nos dois grupos⁹; além disso, do ponto de vista angiográfico, os resultados com a utilização da droga IV e intra-arterial são semelhantes¹⁰.

As indicações paratratamento trombolítico têm variado na literatura, mas costumam incluir do ponto de vista clínico pacientes com sinais/ sintomas de embolia maciça (choque, insuficiência ventricular direita) e, do ponto de vista hemodinâmico, aqueles que apresentam obstrução 50% em importante ramo pulmonar, hipertensão pulmonar com média em artéria pulmonar > 25-30 mmHg^{11,12}. Em relação ao tempo entre o início dos sintomas e infusão da droga, admite-se que não deve ultrapassar cinco dias (M. Verstraete, comunicação pessoal).

No caso por nós tratado, chama atenção a peculiaridade da manifestação sincopal isolada, uma vez que os sinais de trombose venosa profunda, que certamente levou ao quadro pulmonar, somente se manifestaram no decorrer da internação. Este dado, além de incomum, aumenta a importância de exames complementares, principalmente o ecocardiograma, no diagnóstico diferencial de síncope.

A infusão intra-arterial de EQ foi utilizada em caves isolados de embolia periférica no início dos anos 60 no sentido de se tentar a lise de oclusões tromboticas periféricas¹¹. Em 1979 foram publicados

os resultados do tratamento com EQ sistêmica em 599 pacientes com trombose arterial periférica, porém a maioria tinha mais de seis meses de evolução, e os resultados no geral foram pobres, com o percentual de lise entre 8,9% e 24,4% dependendo da localização; entretanto, em pacientes com sintomas presentes por menos de duas semanas, este percentual subia para 75%¹³. Outras publicações com uso intra-arterial da droga demonstraram que trombo crônico, organizado, raramente sofre lise¹¹. Aceita-se atualmente que o tratamento fibrinolítico na obstrução periférica diminui a claudicação, aumentando a perfusão tecidual e a viabilidade do membro; é melhor nos casos agudos, na embolia ao invés de trombose e na artéria nativa ao invés de enxerto¹⁴.

O caso estudado por nós demonstra a associação entre cardiomiopatia dilatada e embolia sistêmica num contexto em que o tratamento com EQ teve um resultado brilhante, apesar do sangramento apresentado no local da manipulação; em relação a esta complicação, que juntamente com embolias distais constituem os problemas mais comuns com este tipo de tratamento, a infusão intra-arterial seletiva de doses pequenas, comparativamente com a infusão sistêmica, parece estar relacionada a maior incidência de hemorragias; paradoxalmente, trombose ao redor do cateter de infusão pode ocorrer, obrigando a trombectomia cirúrgica¹¹.

Estudos de necrópsia em pacientes que falecem tardiamente após cirurgia demonstraram material trombotico na prótese valvar em 30% - 69% dos casos¹¹. O quadro clínico da disfunção da prótese por trombo geralmente é dramático, e até há pouco tempo levava à cirurgia de emergência, cursando com mortalidade de até 50%¹¹. Revisão recente com 13 trabalhos e 41 pacientes tratados com estreptoquinase ou uroquinase concluiu por um índice de sucesso de 78%, sendo que em 66% dos casos o único tratamento utilizado foi o trombolítico¹⁵. Em outro artigo, em que se catalogaram seis publicações com 28 pacientes com prótese no coração esquerdo, verificou-se, em avaliação clínica e não invasiva, índice de 66% de resolução completa do fenômeno trombotico, com adicional 20% de melhora parcial. Importante salientar que não houve mortalidade no grupo¹¹. Admite-se hoje que pacientes com menor tempo de evolução conseguem maior benefício, como de resto em todas as outras indicações de tratamento fibrinolítico, sendo o maior risco do procedimento o tromboembolismo, que é infreqüente¹⁵.

No nosso caso, chamou a atenção a melhora dramática do quadro clínico a partir da segunda hora

de infusão, quando já se podia ouvir novamente o ruído da prótese. Em relação ao protocolo de utilização da droga, dois pontos merecem destaque: a) infusão “em bolo” de 250.000 U anulária eventuais anticorpos circulantes, propiciando rapidamente altos níveis sanguíneos do medicamento; b) apoio no ecocardiograma, que no caso apresentava excepcional padrão, para a suspensão do fibrinolítico, evitando assim eventuais riscos oriundos de uma infusão mais prolongada.

Em conclusão, parece-nos que a cada dia os fibrinolíticos encontram maior espaço no tratamento de uma série de doenças anteriormente enviadas à cirurgia de forma emergencial, com morbi-mortalidade menor do que as referidas com o tratamento invasivo.

REFERÊNCIAS

1. Rentrop KP, Branke H, Karsch KR et al—Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol*, 1979; 2: 354-63.
2. Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1986; I: 397-401.
3. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988; II: 349-60.
4. Tillet WS, Sherry S—The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptokinase desoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest*, 1949; 28: 173-90.
5. Dalen JE, Alpert JS—Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*, 1975; 17: 259-69.
6. Urokinase—pulmonary embolism trial: phase I results. *JAMA*, 1970; 214: 2163-72.
7. Urokinase—streptokinase embolism trial: phase II results. *JAMA*, 1974; 229: 1606-13.
8. Silva LA, Ribeiro E, Torossian SP et al—Tratamento do tromboembolismo pulmonar com ativador extrínseco do plasminogénio. *Relato de caso. Arq Bras Cardiol*, 1989; 53: 167-9.
9. Goldhaber SZ, Heit J, Sheirna GVRK et al—Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*, 1988; II: 239-302.
10. Verstraete M, Miller GAH, Bournameaux H et al—Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation*, 1988; 77: 353-60.
11. Pérez JE & Eisenberg PR—Lysis of venous, pulmonary, prosthetic valvular, arterial and ventricular clots. *Cardiol Clin*, 1987; 5:113-24.
12. Dieck JA & Ferguson JJ—Indications for thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. *Texas H Inst J*. 1989; 16: 19-26.
13. Martin M—Thrombolytic therapy in arterial thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis*, 1979; 21: 351-74.
14. Marder VJ & Sherry S—Thrombolytic therapy: current status. *N Engl J Med*. 1988; 318: 1585-95.
15. Kurzrok S, Singh AK, Most AS, Williams DO—Thrombolytic therapy for prosthetic cardiac valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9: 592-8.