

Reinfarto Após Tratamento Trombolítico. Resultados Obtidos com a Reaplicação de Droga Trombolítica em 3 Pacientes

Sérgio do Carmo Jorge
Santo André, SP

No período de 1985 a 1990, 120 pacientes com infarto agudo do miocárdio com menos de 6h de evolução, foram submetidos a tratamento trombolítico. Desse, 4 pacientes, dentro de 72h após o 1º episódio, voltaram a apresentar os mesmos sinais clínicos e eletrocardiográficos, configurando-se, assim, o reinfarto. Por ocasião do reinfarto, 3 dos 4 pacientes receberam a mesma dose de estreptoquinase (EQ) utilizada no 1º episódio (1.200.000U em dois pacientes e 1.500.000U em 1 paciente), seguindo-se o mesmo protocolo de infusão. Em 2 pacientes o infarto acometia a parede inferior e, em 1, a parede anterior. Os 3 pacientes, após nova dose de EQ evidenciaram sinais de reperfusão miocárdica com a melhora da dor e do eletrocardiograma. Um paciente, 24h após, voltou a apresentar novo quadro de reinfarto, minutos antes do estudo cinecoronariográfico; foi submetido a angioplastia de urgência, com sucesso, da coronária direita que encontrava-se totalmente ocluída. Complicações: com exceção do paciente n° 2 que apresentou hematoma de membro superior direito de médio porte, após tentativa de punção de veia subclávia para introdução de eletrodo de marcapasso de urgência, os demais não apresentaram qualquer intercorrência grave decorrente da nova aplicação da droga trombolítica. No seguimento tardio de um ano pós-reinfarto, todos estavam vivos.

Reinfarction after Thrombolytic Treatment. Acquired Experience with Reapplication of Thrombolytic Drug in Three Patients

From 1985 to 1990, 120 patients within 6h after the onset of acute myocardial infarction were submitted to thrombolytic treatment. In 4 patients, there were clinical and electrocardiographic (ECG) changes of reinfarction. Three of them were undergone to a second thrombolytic therapy with streptokinase (SK). Two had infarction of the inferior wall, and one on the anterior wall. The patients were managed with the same SK dosage as in the first episode and the same protocol of infusion. All 3 patients, after new SK infusion showed evidence of myocardial reperfusion with relief of pain and improvement of the ECG. One patient, 24h after retreatment, had another reinfarction treated with emergency angioplasty of the right coronary artery, which was totally occluded. One patient (case n° 2), presented haematoma of right arm after puncture of the subclavian vein and the other two patients did not show any serious intercorrence related to the new thrombolytic treatment. All of them were found alive over one year of follow-up.

Arq Bras Cardiol, volume 60, n° 3,177-182,1993

A terapêutica trombolítica veio modificar radicalmente o atendimento aos pacientes com infarto do miocárdio (IM), com benefício incontestável na sua morbi-mortalidade. Em contraponto, a reoclusão com reinfarto é uma das complicações indesejáveis, pois todo o benefício conseguido no primeiro tratamento pode-se perder na reoclusão.

No Hospital e Maternidade Brasil em Santo André, 120 pacientes com diagnóstico clínico e eletrocardiográfico de infarto agudo do miocárdio com até 6h de evolução, foram submetidos a terapêutica trombolítica endovenosa: 96 (80%) foram tratados com estreptoqui-

nase (EQ) na dose de 1.200.000U a 1.500.000U, e 24 (20%) com 100 mg de rt-PA (ativador tecidual do plasminogênio). Noventa e sete (80,1%) eram do sexo masculino e a idade variou de 25 a 79 (média de 52) anos.

Imediatamente após o término da infusão do trombolítico, eram administrados 5.000U de heparina EV em "bolus" com manutenção da mesma por infusão contínua. O tempo de tromboplastina parcial ativado foi o método empregado para se monitorar a administração da heparina, mantido entre 100 a 150s, na ausência de complicações hemorrágicas. Os bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina ou diltiazem) foram utilizados em todos os pacientes desde que não houvesse contra indicação, como também os nitratos sublinguais na dose de 5mg a cada 4h (durante 24-48h), ou os nitratos transdérmicos. Apenas no caso n° 3 o paciente fazia uso de aspirina na dose de 250mg ao dia. Do grupo total, 3 pacientes (3%) apresentaram como intercorrência durante as primeiras 72h quadro clínico, eletrocardiográfico e

Hospital e Maternidade Brasil - Santo André - SP

Correspondência: Sérgio do Carmo Jorge

Rua Santo André 205/32 CEP 09020 - Santo André - SP

Recebido para publicação em 13/12/91

Aceito em 3/3/92

enzimático compatível com reinfarto. Todos foram submetidos a novo tratamento trombolítico com EQ e as dosagens foram de 1.200.000U em dois pacientes e 1.500.000U em um, administradas em 90 min. Quanto à localização do IM, em dois acometia a parede inferior e, em um, a parede anterior.

Relato dos Casos

Caso 1 - 13/7/1988, 30 anos, sexo masculino, fumante, apresentou dor precordial de forte intensidade, acompanhada de sudorese e mal-estar geral durante prática de esporte. Com uma hora de dor, foi admitido na unidade coronariana com IM anterior extenso (fig. 1). tratado com EQ, 1.200.000U em 90 min houve melhora significativa da dor e evolução do eletrocardiograma (ECG) (fig. 2) e recebeu heparina endovenosa contínua e drogas bloqueadoras dos canais de cálcio. A curva de CKMB (fig. 3) evidenciou pico enzimático 8h após a admissão. No dia seguinte, foi submetido a cinecoronariografia (fig 4), que mostrou hipocontratilidade moderada da parede anterior e artéria descendente anterior com aspecto angiográfico normal. Permaneceu medicado com vasodilatadores coronarianos e dipiridamol, sem heparina endovenosa. Após 24h, apresentou novo quadro de dor precordial com as mesmas alterações eletrocardiográficas do primeiro episódio. Tratado com doses crescentes de antagonistas cálcio e nitratos sublinguais, sem resposta, foi tratado novamente com 1.200.000U de

J.C.G.M. - 13/06/88 - 22:10ms
PÓS EQ 1.200.000 EV

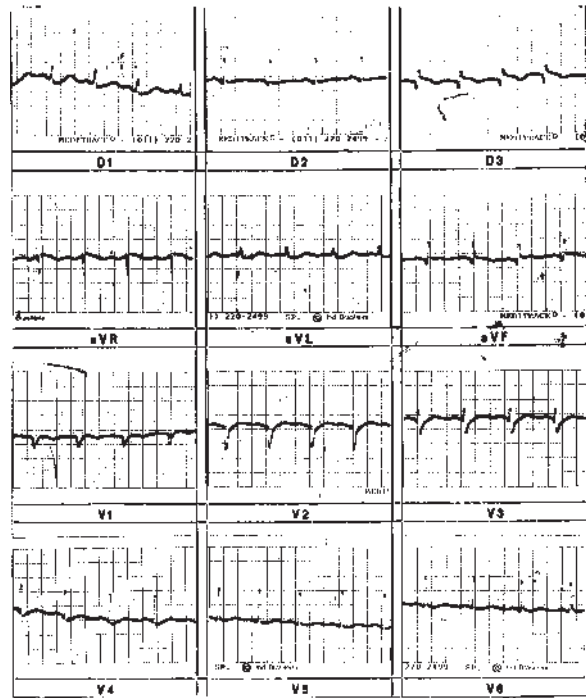


Fig. 2 - Caso nº 1: eletrocardiograma 1h após infusão de EQ na dose de 1.200.000U com retorno do segmento ST à linha de base.

J.C.G.M. - 13/06/88 - 21:00ms
ECG DE ENTRADA

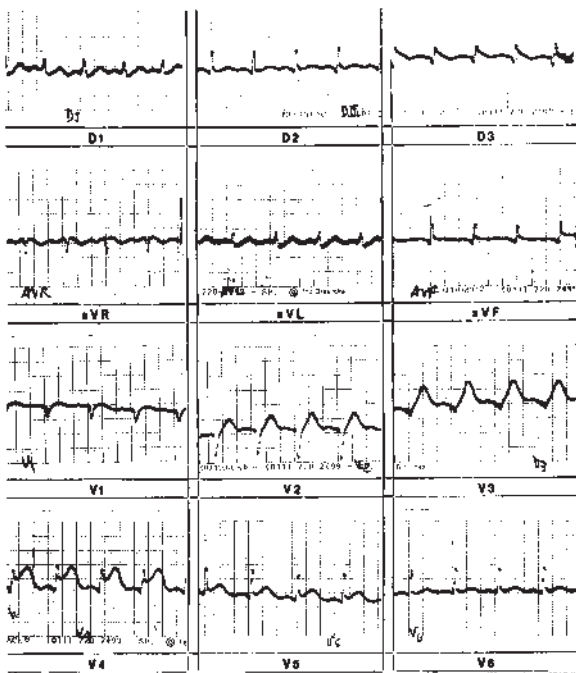


Fig. 1 - Caso nº 1: eletrocardiograma de entrada, evidenciando infarto de parede anterior.

JCGM - 30 anos
Data: 13/06/88

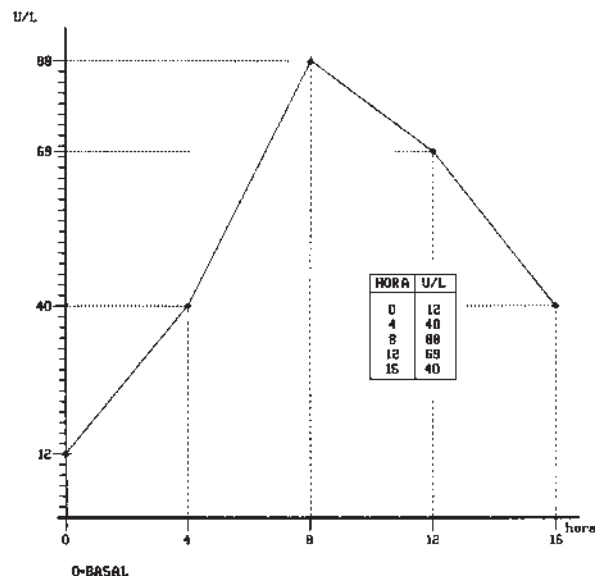


Fig. 3 - Caso nº 1: infarto de parede anterior - curva CKMB com pico máximo após 8h do início do tratamento trombolítico.

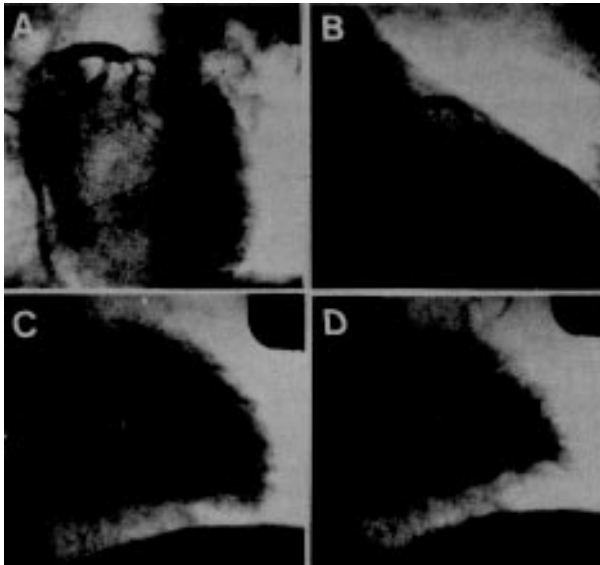


Fig. 4 - Caso n° 1: cinecoronariografia realizada no 2º dia pós-infarto. Descendente anterior em OAE e craneal com aspecto angiográfico normal, e ventriculografia evidenciando hipocntrabilidade da parede anterior.

EQ. Após a infusão houve alívio da dor e melhora das alterações eletrocardiográficas (fig. 5, 6). A nova curva enzimática CKMB (fig. 7) também evidenciou pico precoce de liberação. Mantido com heparinização subcutânea, 10 dias após, foi novamente submetido a cinecoronariografia (fig. 8), que evidenciou artérias coronárias normais. No seguimento tardio de um ano, encontrava-se assintomático.

Caso 2 - 22/5/85, 62 anos, sexo masculino, com 1h de dor precordial e ECG com IM de parede inferior e bloqueio atrioventricular total (BAVT), tratado com EQ na dose de 1.200.000U. Houve melhora dos sintomas e involução do ECG com normalização do segmento ST e desaparecimento do BAVT (fig.9). Mantido com vasodilatadores coronarianos e sem heparina por apresentar sangramento importante no local da tentativa de introdução de marcapasso, voltou a apresentar, 48h após, o mesmo quadro clínico e eletrocardiográfico. Tratado com a mesma dose de EQ, houve reversão do quadro doloroso e involução do BAVT. A cinecoronariografia, realizada ainda na 1ª semana pós-infarto, mostrou lesões ateroscleróticas moderadas no terço médio da coronária direita e no terço proximal da descendente anterior. No 10º dia pós-infarto, foi submetido a revascularização miocárdica, com boa evolução. No seguimento tardio de um ano encontrava-se assintomático.

Caso 3 - 16-2-1990: 52 anos, sexo masculino, IM diafragmático com 40 min de dor precordial, foi submetido a tratamento trombolítico com 1.500.000U de EQ, com sucesso, mantido com heparinização contínua por 24h, vasodilatadores coronarianos e aspirina 250mg ao dia, sem intercorrências por 24h. No dia seguinte, após suspensão da heparinização, apresentou novo quadro doloroso e alterações eletrocardiográficas que não melhora-

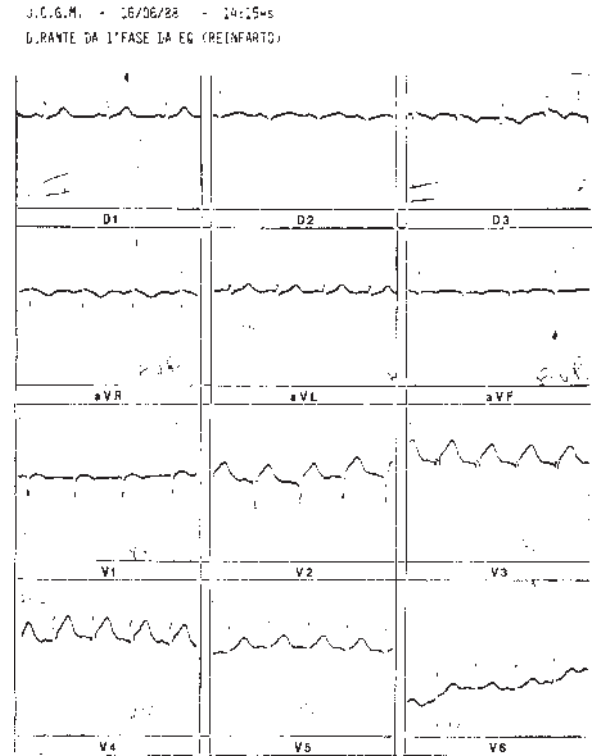


Fig. 5 - Caso n° 1: reinfarto, ECG com retorno das alterações do segmento ST, supradesnivelamento na parede anterior.

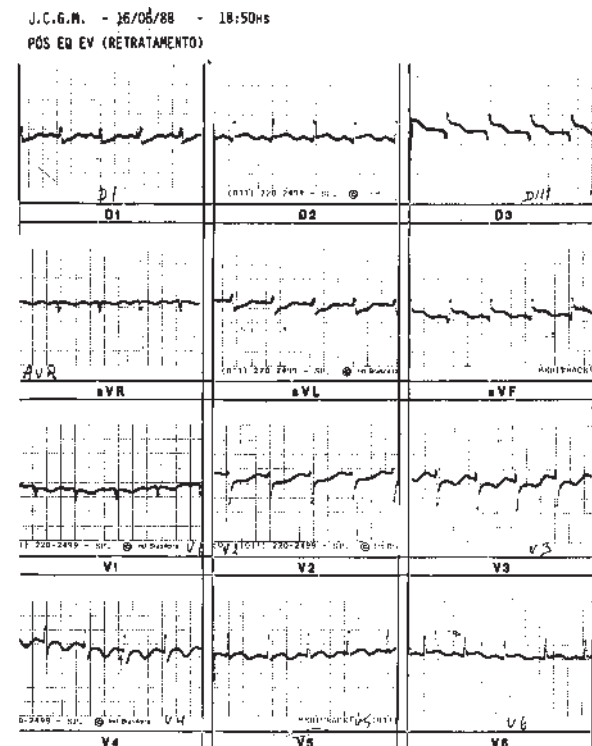


Fig 6 - Caso n° 1: ECC com retorno do segmento ST à linha de base após novo tratamento com EQ 1.200.000 U.

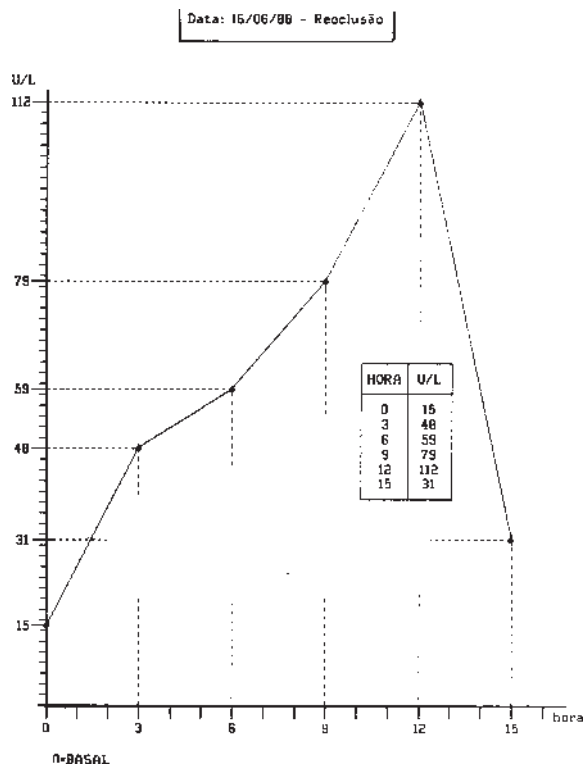


Fig. 7 - Caso nº 1: reinfarto, curva de CKMB mostrando pico na 12ªh pós início do quadro doloroso.

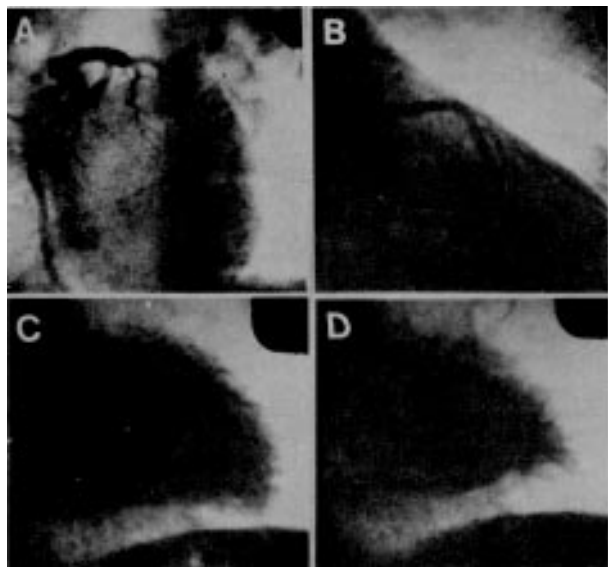


Fig. 8 - Caso nº 1: cinecoronariografia realizada uma semana após novo tratamento trombolítico, evidenciando o mesmo aspecto coronariano e ventriculográfico.

ram com o uso de vasodilatador coronariano por via sublingual. Foi submetido a novo tratamento com 1.500.000U de EQ com reversão do quadro doloroso e eletrocardiográfico. Mantida novamente a heparinização, foi encaminhado para cinecoronariografia no dia seguinte. Minutos antes do procedimento, sem heparinização por algumas horas, apresentou novo quadro doloroso com

as mesmas alterações eletrocardiográficas na parede inferior (corrente de lesão subepicárdica) A coronária direita encontrava-se totalmente ocluída no seu terço proximal; foi submetido imediatamente a recanalização mecânica dessa artéria com regressão do quadro. Evoluiu bem e no seguimento de 1 ano encontrava-se assintomático.

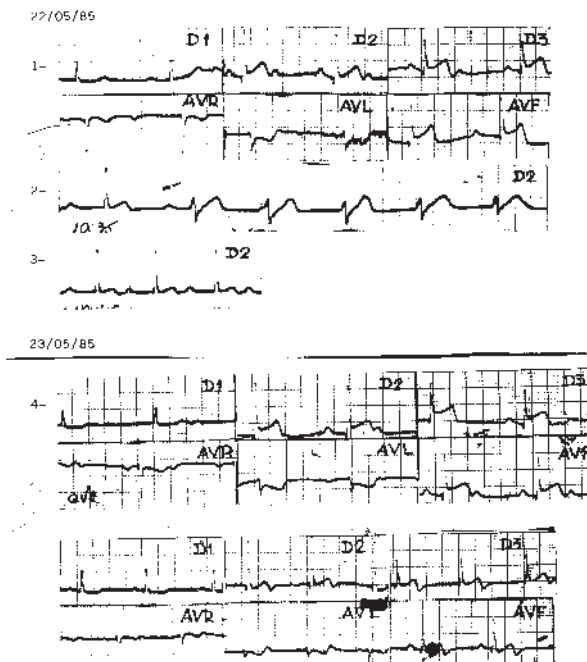


Fig. 9 - Caso nº 2: 1) infarto agudo do miocárdio inferior, BAVT; 2) arritmia de reperfusão; 3) bloqueio AV 1º grau; 4) reoclusão com retomo BAVT; 5) reperfusão após nova dose de EQ.

Discussão

A reoclusão é umas das complicações mais temidas após o tratamento trombolítico¹⁻³. A sua incidência na literatura varia de 10 a 30%⁴⁻⁷ e depende de vários fatores: a) qualidade de reperfusão, isto é, as características do fluxo para o miocárdio isquêmico 6; b) intervalo de tempo entre o início da dor e o restabelecimento do fluxo (reperfusão) 8; c) situação do sistema de coagulação: fibrinogênio plasmático, produto de degradação da fibrina, viscosidade do sangue, agregação plaquetária, características do trombo^{9,10}; d) vasoespasm; e) manuseio do local da obstrução na cirurgia ou angioplastia^{11,12}; f) droga trombolítica utilizada; EQ ou rt-PA. (Os estudos mostraram que a retrombose ocorre na proporção inversa à vida média da droga utilizada, com menor incidência com o APSAC, uroquinase ou a EQ, e maior com rt-PA)^{13,14}; g) uso concomitante de aspirina e heparina^{11,15}; h) fatores locais relacionados com a placa aterosclerótica e a dissolução do trombo^{16,17}.

A reoclusão, quando ocorre, nem sempre é acompa-

nhada de reinfarto, isto é, sintomática. Pode também ser intermitente ou definitiva, ocorrer tanto em "coronárias normais" (como ocorreu no caso n° 1), como, mais frequentemente, em coronárias com processo obstrutivo aterosclerótico, parecendo até mesmo guardar alguma relação com o grau de obstrução da mesma¹⁸. A reoclusão, quando assintomática, aparentemente paradoxal, pode ser explicada por dois mecanismos principais: pode ter ocorrido a recanalização da artéria, mas não havia mais músculo viável (recanalização tardia), ou a circulação colateral tornou-se proporcionalmente suficiente para a irrigação do músculo em risco.

O tratamento da reoclusão acompanhada de reinfarto pode ser dividido em preventivo e terapêutico. No preventivo, várias são as alternativas sugeridas para tentar reduzir a incidência de retrombose pós-reperusão com sucesso. Desde o uso de um agente trombolítico com período de infusão mais prolongado¹⁴, até mesmo a associação de uma terapêutica antitrombolítica mais abrangente com uso de anticoagulantes¹⁹, antiagregantes plaquetários (aspirina)²⁰, vasodilatadores coronarianos²¹, e, até mesmo, a angioplastia da lesão da residual²²⁻²⁴. No tratamento preventivo da reoclusão, algumas drogas já são atualmente consideradas eficazes, dessas a aspirina e a heparina são consideradas as principais, mas estão longe de mostrarem eficiência absoluta^{15,25}. A aspirina no estudo ISIS II mostrou-se eficiente em prevenir o excesso de reinfarto quando utilizada em associação com a EQ, com queda na incidência de 4% para 2%, quando comparada a utilização da EQ isoladamente ISIS II¹⁵. Embora a heparina seja rotineiramente usada após o tratamento trombolítico, pensando-se em prevenir o reinfarto, poucos dados na literatura comprovam essa associação como sendo uma medida altamente eficaz. Os dados do GISSI²⁶ mostraram pouco efeito aditivo da heparina em regime que incluía o tratamento trombolítico associado à aspirina e betabloqueador. Portanto, o seu uso por via endovenosa ou subcutânea pós-trombólise ainda não está totalmente estabelecido na literatura. O balanço entre os seus efeitos potencialmente deletérios, como excesso de sangramento, efeito de rebote (provavelmente a principal causa da reoclusão ocorridas nos casos 1 e 3), e sua ação benéfica desejável de prevenção da retrombose, como antagonista da antitrombina III, não está totalmente definido^{14,15,26,27}. Os botabloqueadores embora menos frequentemente utilizados para tal fim, também parecem ter alguma influência na diminuição da ocorrência do reinfarto, quando utilizados endovenosamente, como ficou demonstrado no estudo TIMI-III¹¹. Nesse estudo houve diminuição significativa de reinfarto, quando associados ao tratamento trombolítico com rt-PA, quando comparados ao grupo controle, de 4,5% para 2,3% ($p < 0,02$).

O tratamento do reinfarto, segundo Johns¹⁸, é geralmente insatisfatório. No seu entender, a demora inerente à qualquer tentativa de reabrir o vaso ocluído, não

é bem tolerada pelo miocárdio que já esteve submetido a um insulto isquêmico importante há pouco tempo. Ainda, na sua opinião, o mesmo autor comenta que o novo tratamento com EQ é associado a uma alta incidência de reações alérgicas e, por isso, não deve ser recomendado. A alternativa seria usar outra droga trombolítica, como o rt-PA, com menor possibilidade de reações alérgicas, mas que mostrou resultados desapontadores quando reutilizado na mesma dose, em infusão de 30 a 45 min. Em nosso material, apesar de utilizarmos o novo tratamento trombolítico em número insuficiente para conclusões definitivas, poderia considerar o resultado como satisfatório. Além de se mostrar eficaz na reperusão dos três pacientes, nenhum deles apresentou complicações hemorrágicas ou alérgicas adicionais.

Convém lembrar que, devido às propriedades inerentes ao método, a angioplastia de urgência é considerada como o tratamento de escolha para o reinfarto, pois não apresenta nenhum dos inconvenientes acima citados. Seu único fator limitante é a sua indisponibilidade para os hospitais que não dispõem de sala de cinecoronariografia.

A escolha na reaplicação da EQ baseou-se no fato de que, apesar de ser uma droga antigênica, até a 1° semana, os títulos de anticorpos anti-estreptoquinase ainda não estão suficientemente altos para sua inativação²⁸. Por outro lado, outras drogas como o rt-PA, independentemente da droga utilizada por ocasião do 1° episódio, também podem ser utilizadas. Uma das indicações para seu uso, no lugar da EQ, seria após a primeira semana, quando há anticorpos circulante significativamente elevados para inativar a nova dose de EQ, ou ocasionar reação alérgica.

Agradecimentos

Ao Prof. Nagib Haddad, à minha esposa Márcia Martins Jorge, à diretoria e plantonistas de Unidade de Terapia Intensiva e do Pronto Socorro de Cardiologia do Hospital e Maternidade Brasil e ao Prof. J. Eduardo M R Sousa.

Referências

1. Karsch KR, Niemczyk P, Voelker W, Seipel L - Dynamik der kritischen stenose bei patienten mit instabiler angina pectoris. *Z. kardiol*, 1984; 73: 552-9.
2. Brown BG, Bolson EI, Dodge HT - Dynamic mechanism in human coronary stenosis. *Circulation*, 1984; 70: 917-22.
3. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Letac B - Regression de la stenose coronaire residuelle après recanalisation par fibrinolyse dans l'infarctus du myocarde. *Mrch Mal Coeur*, 1985; 3: 353-60.
4. Dorr R, Essen RV, Uebis R, Schmidt WG, Lambert H, Efferts S - Symptomatic and asymptomatic coronary reocclusion after successful in relation to the initial time of transmural myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 22A.
5. Gold HK, Leibach RC, Palacios IF, Yasuda T, Block PC, Buckley MJ, Akins CW, Daggett WN, Austen WG - Coronary reocclusion after selective administration of SK. *Circulation*, 1983; 68: 150-4.
6. Harrison DG, Ferguson DSW, Collins STM, Skorton DJ, Eriekesen EE, Kioschos JM, Marcus ML, White CW, Rethrombosis after reperfusion with streptokinase: importance of geometry of residual lesions. *Circulation*, 1984; 69: 991-9.

7. Lee C, Low RI, Takeda P, Joe P et al - Importance of follow-up medical and surgical approaches to prevent reinfarction, reocclusion, and recurrent angina following intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1982; 104: 921-4.
8. Uebis R - How to estimate reocclusion risk? In: Effert S, Essen R, Hugenoltz PG, Uebis R, Vearstraete M. (eds) - Facts and Hopes in Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. [Internat. Symposium Aachen, December, 7-8]. Darmstadt, New York, Springer, Steinkopff Verlag, GmbH & CO, 1986: 149-54.
9. Davis MJ, Fulton WFM, Robertson WB - The cardiac necrosis. *J Pathol*, 1979; 127: 99-110.
10. Fulton WFM, Summer DG - I labelled fibrinogen autoradiography and stereo-arteriography in identification of coronary thrombotic occlusion in fatal myocardial infarction. *Br Heart J*, 1976; 38: 880.
11. The Time Study Group - Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med*, 1989; 320: 618-27.
12. Simoons ML, Arnold AER, Betriul A et al - Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet*, 1988; 1: 197-202.
13. Collen D, Topol EJ, Tiefenbrunn AI et al - Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-plasminogen activator: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 1984; 70: 1012-7.
14. Gold UK, Leimbach RC, Garabedian HD et al - Acute coronary reocclusion after thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator, prevention by a maintenance infusion. *Circulation* 1986; 73: 347-52.
15. ISIS II (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
16. Levin DC, Fallon IT - Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. *Circulation*, 1982; 66: 316-20.
17. Davies MJ, Thomas AC - The pathological basis and microanatomy of acclusive thrombus formation in human coronary arteries. *Phil Trans R Soc (London)*, 1981; 292: 225-9.
18. Johns AJ, Gold HK - Management of coronary reocclusion following successful thrombolysis. In: Topol EJ, ed. *Acute Coronary Intervention*. New York; Alan R. Liss, 1988: 95.
19. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R et al - Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation*, 1987; 76: 142-54.
20. ISIS (International Studies of Infarct Survival) Pilot Study Investigators. Randomized factorial trial of high-dose intravenous streptokinase, of oral aspirin and intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1987; 8: 634-42.
21. Rentrop KP, Feit F, Blanke H et al - Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1457-63.
22. Topol EJ, Califf RM, George BS et al - A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1987; 317: 581-8.
23. Topol EJ, O'Neill WW, Langburd AB et al - A randomized placebo controlled trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator and emergency angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1987; 75: 420-8.
24. Serruys PW, Wijns W, van den Brand M et al - Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? Quantitative coronary angiographic study. *Br Heart J*, 1983; 50: 257-65.
25. Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico (GISSI II): A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*, 1990; 336: 65-71.
26. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1986; 1: 397-401.
27. Kander NH, Holland KJ, Pitt B, Topol EJ - A randomized pilot trial of brief versus prolonged heparin after successful reperfusion of acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 111-113.
28. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Sherry S - The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians*, 1985; 71: 289-96.