

Ativador Tecidual do Plasminogênio é o Melhor Agente Trombolítico

Eric Bates
Ann Arbor, MI

O debate sobre qual o melhor agente trombolítico foi decidido milhares de anos atrás, quando a seleção natural escolheu o ativador tecidual do plasminogênio (rt-PA) por ser a substância fibrinolítica liberada pelas células do endotélio vascular humano como protetor contra trombose.

Nesta análise serão discutidas as vantagens do rt-PA sobre a estreptoquinase (SK) nas suas propriedades intrínsecas, na capacidade de restaurar o fluxo e a perviabilidade da artéria coronária relacionada ao infarto, prevenir reoclusão e reduzir morbidade e mortalidade nos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).

Propriedades - O rt-PA é uma droga relativamente específica aos coágulos, ativador direto do plasminogênio, enquanto a SK é um ativador indireto que necessita se combinar com o plasminogênio circulante para formar o complexo ativador. Hipotensão devida a ativação do sistema da bradicinina ocorre em 5 a 10% dos pacientes que recebem SK, mas isso não é problema com rt-PA. SK é uma proteína estranha ao organismo e, por isso, é antigênico. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem *rash* cutâneo ou febre e risco de anafilaxia em 0,1%. Repetir tratamento com SK mais que 5 dias após o seu uso inicial é contra-indicado, pois existe formação de anticorpos que neutralize sua ação, inibindo a trombólise 1.

Perviabilidade da artéria relacionada ao infarto - A abertura, restaurando a perviabilidade relacionada ao infarto é o mecanismo pelo qual a trombólise produz benefício clínico. O estudo TIMI I 2 demonstrou eficácia superior do rt-PA no sentido de recanalizar as artérias relacionadas ao infarto, ocluídas 90min após o início da terapia (62% x 31%). Recente revisão dos estudos de perviabilidade demonstrou melhor grau para o rt-PA do que a SK ambos em 60min (62% x 48%) e 90min (70% x 51%) após o início da trombólise 3. A infusão de rt-PA em 90min, comparada com a infusão de 180min aumenta a perviabilidade de 90min para próxima de 80% 4. Quando o rt-PA é dividido em dois bolus de 50mg, ministrados com intervalo de 30min, a perviabilidade de 90min é de 93% 5.

Fluxo da artéria relacionada ao infarto - Vários estudos 6-5 têm mostrado que somente fluxo normal e pleno (TIMI-3) na artéria relacionada ao infarto preserva a função ventricular e reduz a mortalidade. No estudo GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*),

o fluxo na artéria coronária relacionada ao infarto TIMI 2 não é melhor do que TIMI 0 ou 1 em termos de mortalidade. Nesse mesmo estudo, o fluxo padrão TIMI 3 na artéria relacionada ao infarto foi conseguido com rt-PA em 54% dos pacientes comparado com 30% para SK.

Reoclusão - Estudos iniciais mostram que a reoclusão era inconsistente com o uso de aspirina e heparina como terapia adjunta. No estudo GUSTO 8, todos os pacientes recebiam aspirina e os tratados com rt-PA tinham dose de heparina ajustada de acordo com TTPA. Não houve diferença nos níveis de reoclusões.

Morbidade - O estudo GUSTO 9 mostrou consistente redução na morbidade rt-PA comparado com SK. Quando os eventos relacionados a disfunção miocárdica foram analisados, ocorreu menor incidência de choque cardiogênico (5,1% x 6,6%), insuficiência cardíaca e edema pulmonar (15,2% x 17,1%) e hipotensão arterial sustentada (10,1% x 12,9%). Quando os eventos elétricos foram analisados, ocorreu também menor incidência de fibrilação ventricular (6,3% x 7,0%), taquicardia ventricular (5,6% x 6,6%), bloqueio AV total (7,3% x 9,1%) e fibrilação atrial (8,6% x 9,8%). A incidência de sangramento e a necessidade de transfusão sanguínea foi igual entre os dois grupos. Ocorreu um acidente vascular cerebral a mais no grupo do rt-PA comparado com SK em 1.000 pacientes tratados.

Mortalidade - Existem três grandes estudos avaliando a mortalidade em trombólise. O estudo Internacional/GISSI-2 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptokinasi nell'Infarto Miocardico*) comparou 3h de infusão de alteplase t-PA x SK. Heparina subcutânea foi iniciada 12h após, na metade dos pacientes. O estudo Internacional ISIS-3 “ (International Study of Infarct Survival) comparou 4h de alteplase t-PA, SK e SK-acilada (APSAC). Heparina subcutânea foi iniciada 4h após, em metade dos pacientes. Nenhum desses estudos mostrou alguma vantagem de tratamento. No estudo GUSTO 9, 3 importantes alterações foram realizadas na forma de uso de rt-PA: a dose total foi ministrada em 90min, a dose foi ajustada para o peso e foi usada heparina endovenosa. Os resultados mostraram uma significativa vantagem na mortalidade para rt-PA, sendo salvas 10 vidas a mais por 1.000 tratados. O estudo multicêntrico da SK no EMERAS 12 (*Estudo Multicentrico Estreptoquinase Repúblicas de America del Sur*) e o estudo do rt-PA no LATE 13 (*Late Assessment of Thrombolytic Efficacy*), estudaram pacientes com sintomas entre 6 e 12h. Houve redução da mortalidade com a SK (15 vidas salvas por 1.000 pacientes tratados) 12, porém menor do que observado com o rt-PA no estudo LATE (31 vidas salvas por 1.000 pacientes tratados) 13,

Departamento de Medicina - Universidade de Michigan, Ann Arbor, MI, USA
Correspondência: Eric Bates (A/C Expedito E. Ribeiro)
R. Tuim, 444, apto. 62 CEP 04514-101 - São Paulo, SP.

que corresponde com estudo TIMI-1 2 que mostrou melhor lise com rt-PA nas trombozes coronárias de maior duração. A heparina tem-se mostrado importante na manutenção da perviabilidade arterial coronária após trombólise com sucesso, quando é utilizado o rt-PA 14,15. Apesar do monitoramento rigoroso, próximo da metade dos pacientes tratados com rt-PA no estudo GUSTO 9, mostrou níveis de anticoagulação subterapêutica nas primeiras 24h.

O uso de hirudina, potente seletivo e irreversível inibidor da trombina, parece ser droga promissora no manuseio desses pacientes. No estudo TIMI-5 16, a hirudina provou ser melhor do que heparina no sentido de facilitar a perviabilidade e reduzir a incidência de reinfarto e

óbito após o tratamento com o esquema de rt-PA em dose acelerada, possivelmente porque níveis terapêuticos de anticoagulação eram conseguidos e mantidos com mais sucesso. Se a hirudina tivesse sido utilizada no estudo GUSTO, a diferença de mortalidade entre rt-PA e a SK poderia ser mais significativa.

Conclusões - O rt-PA é superior à SK como agente trombolítico, porque promove perviabilidade arterial mais precoce e melhor fluxo na artéria coronária. Os níveis de reoclusões são equivalentes mas a antigenicidade não é um problema clínico. A melhora dos níveis de perviabilidade leva à redução importante da morbi-mortalidade em pacientes com JAM. Novas estratégias de anticoagulação podem potencializar futuras melhoras clínicas na evolução dos pacientes que usam rt-PA.

Referências

- White HD - Thrombolytic treatment for recurrent myocardial infarction. Avoid repeating streptokinase or alteplase. *Br Med J* 1991; 302: 429-30.
- TIMI. Special report - The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I Findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
- Granger CB, Ohman EM, Bates E - Pooled analysis of angiographic patency rates from thrombolytic therapy trials. *Circulation* 1992; 86(suppl D): 269.
- Neuhaus KL, Feurer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U - Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1566-9.
- Purvis JA, McNeil AJ, Siddiqui Ra et al - Efficacy of 100mg of double-bolus alteplase in achieving complete perfusion in the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 610.
- Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC et al - TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic and electrocardiographic evidence from the TIMI3 study. *Circulation* 1993; 87:1829-39.
- Vogt A, von Essen R, Tebbe U et al - Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1391-5.
- The GUSTO Angiographic Investigators. An angiographic study within the global randomized trial of aggressive versus standard thrombolysis strategies in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
- The GUSTO Investigators - An international trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
- The International Study Group - In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-5.
- ISIS-3 (Third International Study of Infarction Survival) Collaborative Group - ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 339: 753-70.
- EMERAS (Estudo Multicentrico Estreptoquinase Repúblicas de America del Sur) Collaborative Group - Randomized trial late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1983; 342: 767-72.
- LATE Study Group - Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
- Elsia J, Hamilton WP, Kleiman N et al - A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1433-7.
- de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J et al - Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group Trial. *Br Heart J* 1992; 67: 122-8.
- TIMI-I Trial - Preliminary results presented at the American College of Cardiology 42nd Annual Scientific Session, Anaheim, CA, March 1993.