

Terapia Trombolítica no Infarto Agudo do Miocárdio. Os Fatos e o Ideal Estatístico

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi, Elias Knobel, Claudio Cirenza, Jozef Fehér

São Paulo, SP

Mais importante que a escolha do agente trombolítico a ser utilizado no infarto agudo do miocárdio (IAM), é o seu uso precoce que determinará os melhores resultados quanto a sobrevida a curto e a longo prazo ¹.

O benefício do trombolítico em relação ao placebo no IAM quanto a redução da mortalidade após cinco semanas do tratamento, foi confirmado em recente revisão de 58.600 pacientes que participaram de nove estudos com mais de 1.000 pacientes ¹: GISSI-1 ², ISAM ³, AIMS ⁴, ISIS-2 ⁵, ASSET ⁶, USIM ⁷, ISIS-3 ⁸, EMERAS ⁹ e LATE ¹⁰, onde 77% (45.000/58.600) dos casos tiveram confirmação diagnóstica de IAM (tab. I). Em relação ao placebo, houve diminuição da mortalidade de 30/1.000 naqueles tratados entre 0 e 6h, 20/1.000 entre 7 e 12h e 10/1.000 entre 13 e 18h (este último necessita de outros estudos para confirmação estatística).

Foi constatado que a cada hora de atraso na infusão do trombolítico, deixava-se de salvar 1,6±0,6 vidas/1.000 pacientes, até a 18ª hora. Além disso, quando a sua administração ocorria entre 0 e 1h, a redução de mortalidade era de 35/1.000 pacientes. Este estudo

demonstrou que quanto mais precoce a sua infusão maior o número de vidas salvas/1.000 pacientes. Provável acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico ocorreu em 0,4% dos pacientes que receberam fibrinolítico e em 0,1% no grupo placebo. No 35º dia a mortalidade para o grupo fibrinolítico foi de 9,6% (2.280/29.315) e de 11,5% para o grupo placebo (3.357/29.285).

Dos quatro fibrinolíticos aprovados pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos para uso no IAM: estreptoquinase (SK), fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), uroquinase (UK) e o complexo ativador plasminogênio-estreptoquinase acilado (APSAC), somente a SK e o rt-PA (alteplase) estão disponíveis para uso comercial em nosso meio.

A SK, proteína de cadeia polipeptídica simples derivada do estreptococo β-hemolítico, foi usada clinicamente há mais de 30 anos. É bioquimicamente similar à tripsina humana, forma complexo estequiométrico na relação 1:1 com o plasminogênio, ativando tanto a forma circulante quanto o ligado à fibrina. O excesso de plasmina circulante degrada o fibrinogênio e os fatores V e VIII, com conseqüente hipocoagulabilidade sistêmica por 24 a 36h, até nova síntese hepática dos mesmos. A SK é antigênica e os níveis de anticorpos se elevam a partir do 5º ao 7º dia, com pico por volta do 3º mês, retornando ao nível basal após 6 a 9 meses.

O t-PA é naturalmente sintetizado pelas células endoteliais mas não em quantidade suficiente para promover a lise rápida do trombo durante a oclusão coronária. Como molécula de cadeia simples é rapidamente clivada em cadeia dupla, ambas com atividade fibrinolítica. Dose maior é necessária com a de cadeia simples (alteplase) para promover reperfusão comparável à de cadeia dupla (duteplase). Ao contrário da SK, t-PA é inativo na ausência de fibrina, porém, quando presente, há aumento de 1.000 vezes em sua capacidade de ativar o plasminogênio. Como a produção de plasmina está limitada à superfície do coágulo, a hipocoagulabilidade sistêmica é pequena. O t-PA é produzido através de tecnologia de DNA recombinante sob a forma de cadeia simples (alteplase) ou dupla (duteplase).

Apesar da terapia trombolítica ter sido um dos principais avanços no manuseio do IAM, em 20% dos casos não é possível lisar o trombo e a reoclusão ocorre em cerca de 15% dos mesmos, principalmente nas primeiras 24h. As principais diferenças entre a SK e o rt-PA estão na tabela II.

Não existe consenso quanto a superioridade de um trombolítico sobre os demais. Os estudos GUSTO-1(11)

Tabela I - Características dos nove estudos: trombolítico x placebo*

Estudo	n	Trombolítico	Dose(EV)	Infusão(min)
GISSI-I	11.802	SK	1.500.000UI	60
ISAM	1.741	SK	1.500.000UI	60
AIMS	12.544	APSAC	30UI	5
ISIS-2	17.187	SK	1.500.000UI	60
ASSET	5.012	rt-PA	100mg	180
USIM	2.201	UK	2.000.000UI	60
		SK	1.500.000UI	60
ISIS-3	9.158	rt-PA	100mg	180
		APSAC	30UI	3
EMERAS	4.534	SK	1.500.000 UI	60
LATE	5.711	rt-PA	100mg	180

GISSI-1-Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarto Miocardico; ISAM-Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction; AIMS-APSAC Intervention Mortality Study; ISIS-2-Second International Study of Infarct Survival; ASSET-Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis; USIM-Urochinas per via Sistemica nell Infarto Miocardico; EMERAS-Estudio Multicentrico Estreptoquinasa República de América del Sur; LATE-Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. *Incluindo aqueles onde subgrupos de pacientes foram alocados para estudo fibrinolítico vs placebo.

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo

Correspondência: Antonio Claudio do Amaral Baruzzi - Hospital Israelita Albert Einstein
Av. Albert Einstein, 627 - CEP 05651-901 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 3/5/94

Aceito em 20/6/94

Tabela II - Principais características da estreptoquinase e do rt-PA

	Estreptoquinase*	rt-PA	
		Cadeia simples (alteplase)**	Cadeia Dupla (duteplase)***
Peso molecular(daltons)	47.000	70.000	70.000
Meia-vida(min)	15-25	5	8
Fibrino-específico	+	+++	++++
Antigenicidade	Sim	Não	Não
Dose/tempo(h)	1.500.000UI/1h	100mg/3h (habitual)	80mg/4h
		100mg/90min (acelerado)#	
Hipotensão severa (%)	0,5	Não	Não
Custo nos EUA (US\$)*	500,00	2.200,00	-
Custo no Brasil (US\$)	514,00	2.143,00	-

* Streptase[®] (Hoechst); ** Actilyse[®] (Boehringer- De Angeli); *** (Burroughs-Wellcome, não comercializado no país); + Vernon H et al - Thrombolysis in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 703-9; ++ Brasíndice nº 320 de 23/5/94 (preço máximo final para o paciente). Valor convertido em dólar comercial deste dia; # 15mg rápido + 0,75mg/kg (30min) até 50mg + 0,5mg/kg (60min) até 35mg, conforme: Neuhaus KL et al - Improved thrombolysis with a modified dose regimen of rt-PA. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1566-9.

(*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator to Treat Occluded Arteries*), GISSI-2¹² (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*) e ISIS-3⁸ (*Third International Study of Infarct Survival*) compararam alguns trombolíticos quanto à redução da mortalidade entre 4 e 5 semanas do IAM e risco de complicações hemorrágicas graves.

No estudo GISSI-2/*International Study Group*^{12,13}, 20.891 pacientes com até 6h do diagnóstico de IAM foram divididos em dois grupos: SK (1.500.000UI/30-60min) e rt-PA (alteplase- 100mg/3h), com ou sem heparina (iniciada 12h após o fibrinolítico na dose de 12.500UI SC duas vezes/dia). Todos receberam ácido acetil-salicílico (AAS) 325mg/dia durante 30 dias. Não houve diferença significativa quanto a mortalidade em 35 dias em ambos os grupos (SK=9,6% e rt-PA=9,6%) ou com e sem administração de heparina SC, respectivamente, 9,4% e 9,3%. A incidência de AVC foi de 1,33% no grupo rt-PA e 0,94% no grupo SK (p=0,008). AVC hemorrágico (AVCH) ocorreu em 0,42% no grupo rt-PA e 0,29% no grupo SK (p=0,1- não significante).

No estudo ISIS-3⁸, 41.299 pacientes com até 24h de suspeita de IAM foram divididos em três grupos: SK (1.500.000UI/60min), rt-PA (duteplase, 600.000UI/kg em 4h) e APSAC (30 UI/3min), associada ou não à heparina (12.500UI SC duas vezes/dia durante 7 dias iniciada 4h após o fibrinolítico). Todos receberam AAS 162mg/dia. A mortalidade no 35º dia foi, respectivamente, 10,6%, 10,3% e 10,5% (sem diferença estatística), associada ou não à heparina. AVCH foi significativamente menor no grupo SK (0,2%) quando comparado ao rt-PA (0,7%) e ao APSAC (0,5%).

Quando os estudos GISSI-2 e ISIS-3 foram combinados para análise da mortalidade em 35 dias para SK e rt-PA, esta ocorreu em 10% dos casos para ambos os

agentes. Entretanto, AVCH incidiu de forma significativa no grupo rt-PA (0,6%) em relação à SK (0,3%) (p<0,00001). Nestes dois estudos, a heparina foi utilizada via subcutânea e não endovenosa, o rt-PA foi alteplase no GISSI-2 e duteplase no ISIS-3.

No estudo GUSTO-1¹¹, 41.021 pacientes com diagnóstico de até 6h de IAM foram divididos em quatro grupos: 1) SK (1.500.000UI/60min) + heparina SC (12.500UI duas vezes/dia iniciado após 4h do fibrinolítico); 2) SK (1.500.000UI/60min) + heparina EV (5.000 UI rápido seguido de 1000UI/h); 3) rt-PA-acelerado (alteplase, indicado na tab. II) + heparina EV (5.000UI rápido seguido de 1000UI/h) e 4) combinação SK (1.000.000UI/60min) e rt-PA (1mg/kg, 10% rápido até dose total máxima de 90mg) + heparina EV (5.000UI rápido seguido de 1.000UI/h). A dose de heparina foi ajustada para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) acima de 60s durante pelo menos 48h. Todos receberam AAS 160-325mg/dia. Naqueles sem contra-indicação para β -bloqueador, foi administrado atenolol 5mg EV em duas doses seguido de uso oral 50-100mg/dia. Ficou a critério do grupo investigador a associação de nitratos, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina I, angioplastia coronária e cirurgia de revascularização miocárdica.

A mortalidade no 30º dia para os grupos acima foi, respectivamente, 7,2%, 7,4%, 6,3% e 7,0%. O grupo rt-PA acelerado + heparina EV obteve redução significativa da mortalidade quando comparado aos demais grupos, porém não houve diferença entre os grupos SK + heparina SC ou EV e na combinação rt-PA e SK + heparina EV. Portanto, houve 10 vidas salvas/1.000 pacientes tratados a favor para o rt-PA acelerado + heparina EV. Além disso, pacientes com IAM anterior, com menos de 75 anos e com até 4h do início dos sintomas, os resultados também foram favoráveis para o grupo rt-PA acelerado. A incidência de AVCH foi, respectivamente, de 0,49%, 0,54%, 0,72% e 0,94% para os quatro grupos. Em relação aos grupos com SK, houve aumento significativo de AVCH de 2/1.000 para o rt-PA acelerado e de 4/1.000 para a combinação rt-PA e SK.

Apesar dos resultados favoráveis ao rt-PA acelerado, algumas críticas têm sido feitas ao GUSTO-1: o tempo médio para início do tratamento foi de 2,8h, quando percentual significativo de pacientes são admitidos além da 4ª hora, período acima do qual não houve significância estatística a favor rt-PA acelerado; cerca de 9,5% dos pacientes do grupo rt-PA acelerado foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica em relação a 8,5% dos grupos com SK; o benefício do rt-PA acelerado foi obtido somente naqueles tratados nos Estados Unidos (EUA) e não foi observado nos outros países; dos 17.803 pacientes tratados fora dos EUA (44% dos casos), a redução de mortalidade foi maior para a combinação rt-PA e SK^{14-16,18}.

Ainda neste estudo um subgrupo de 2.431 pacientes foi submetido a angiografia coronária aos 90 e 180min,

24h e 5 a 7 dias após o trombolítico. Aos 90min, fluxo coronário TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) grau 2 ou 3 foi significativamente maior para o grupo rt-PA acelerado em relação aos demais: 80,8% (rt-PA acelerado), 73,1% (combinação SK e rt-PA), 61% (SK + heparina EV) e 55,6% (SK + heparina SC). Nos demais controles angiográficos, não houve diferença estatística quanto a perviabilidade coronária entre os quatro grupos. A mortalidade no 30º dia foi de 4,4%, 7,9% e 9,0% naqueles que alcançaram, respectivamente, fluxo TIMI grau 3, 2 e 1. Aos 90min TIMI grau 3 foi de 54% para o rt-PA acelerado e 40% para os outros três grupos. O índice de reoclusão (pacientes TIMI grau 2 ou 3 e que evoluíram para TIMI grau 0 ou 1) no estudo angiográfico de controle entre 5 e 7 dias variou de 4,9% a 6,4%, sem diferença estatística entre os quatro grupos¹⁷. Outro aspecto a ser considerado é o custo do tratamento. Utilizando-se os indicados na tabela II, o tratamento de 1.000 pacientes com SK = 514,00x1.000 = 514.000,00 (US\$) e com rt-PA = 2.143,00x1.000 = 2.143.000,00 (US\$). Apesar do elevado custo, haveria 10 vidas salvas/1.000 pacientes a favor para o rt-PA, segundo estudo GUSTO-1.

Apesar dos fibrinolíticos terem comprovado benefício na diminuição da mortalidade, estima-se que a sua utilização no Brasil está muito aquém do desejado. Se por um lado pode haver demora da procura pelo serviço médico após várias horas do início dos sintomas, contraindicando o seu uso, naqueles que o fazem precocemente, a dificuldade diagnóstica, inexperiência com o manuseio da droga, a não disponibilidade da mesma ou falta de recursos para adequado monitoramento eletrocardiográfico e suporte para reanimação cardiorrespiratória, são algumas das causas responsáveis pela sua subutilização. Campanhas de esclarecimento à população, reciclagem do conhecimento médico e melhores condições técnicas de atendimento, deverão otimizar o seu uso.

A escolha do fibrinolítico deve ser baseada nos resultados dos estudos multicêntricos, disponibilidade da droga no seu ambiente de trabalho, experiência no manuseio, conhecimento dos efeitos colaterais deletérios e custo.

Apesar das controvérsias existentes, os estudos GISSI-2/*International Study*, ISIS-3 e GUSTO-1 totalizaram mais de 100.000 pacientes e demonstraram que mais importante do que a escolha do trombolítico, é o seu uso precoce que se traduz em maior benefício na redução da mortalidade¹⁴. Nas instituições onde há carência de verba, o ideal estatístico do estudo GUSTO-1 se torna distante, havendo necessidade de racionalização dos gastos com os trombolíticos.

Se as causas de sua subutilização não forem corrigidas, os benefícios continuarão fazendo parte da literatura mundial e permanecerão longe da prática brasileira.

Referências

1. Fibrinolytic Therapy Trialists: Collaborative Group - Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1993; 343: 311-22.
2. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio dell Streptochinasi nell' Infarcto Miocardico) - GISSI-1. effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
3. ISAM (Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction) Study Group: Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986; 314: 1465-71.
4. AIMS (APSAC Intervention Mortality Study) Trial Study Group - Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545-98.
5. ISIS-2 (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. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
6. ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) Study Group - Trial of plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 525-30.
7. USIM (Urochinas per via Sistemica nell Infarcto Miocardico) Collaborative Group - Comparison of intravenous urokinase plus heparin vs heparin alone in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 585-92.
8. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group) - A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin and heparin vs heparin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
9. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group - Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 767-72.
10. LATE (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy) Study Group - Study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
11. The GUSTO Investigators - An international randomise trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329: 673-82.
12. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio dell Streptochinasi nell' Infarcto Miocardico). GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase vs streptokinase and heparin vs no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
13. The International Study Group - In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-5.
14. Ridker MP, Marder VJ, Hennekens CH - Large-scale trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: GISSI-2, ISIS-3, and GUSTO-1. *Ann Intern Med* 1993; 19: 530-2.
15. Anderson HV, Willerson JT - Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329: 703-9.
16. Fuster V - Coronary thrombolysis: a perspective for the practicing physician (editorial). *N Eng J Med* 1993; 329 : 723-4.
17. The GUSTO Angiographic Investigators - The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329: 1615-22.
18. Rapaport E - GUSTO: Assessment of the preliminary results. *J Myocard Ischemia* 1993; 5: 15-24.