

## Trombólise Endovenosa no Infarto Agudo do Miocárdio. Experiência em Hospital Comunitário. Análise de 120 Pacientes.

Sérgio do Carmo Jorge.

São Paulo, SP

**Objetivo** - Mostrar a experiência adquirida na terapêutica trombolítica endovenosa de 120 pacientes com infarto do miocárdio, em hospital comunitário, que não dispõe de cinecoronariografia.

**Métodos** - Cento e vinte pacientes, 97 (80,1%) do sexo masculino, com idade entre 25 e 79 (média 52) anos, admitidos com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) com menos de 6 horas de evolução. Retardo mínimo de 10 minutos e máximo de 360 (média=156) min, tratados com trombolíticos, a saber, estreptoquinase (EQ) 96 pacientes ou ativador tecidual do plasminogênio (rt-PA) 24 pacientes. Em 57 casos (47,5%) o infarto era de parede anterior e em 63 (52,5%) tinha outras localizações, 4 desses com choque cardiogênico.

**Resultados** - A cinecoronariografia realizada nos hospitais de referência, ainda durante a internação, evidenciou a artéria correspondente à localização do infarto, permeável em 69 pacientes (80%) quando tratados com EQ e, em 22 (91%) quando tratados com rt-PA. De acordo com os achados de cinecoronariografia e dados clínicos, 60 pacientes (50%) permaneceram em tratamento medicamentoso no primeiro momento; em 31 (25,8%) a artéria correspondente ao infarto foi tratada através de angioplastia e os demais 29 (24,1%) encaminhados para a cirurgia de revascularização miocárdica. As complicações maiores foram acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) em 2 pacientes (1,6%), ambos evoluindo para óbito (1 pós EQ (1%) e outro pós rt-PA (4%)). Quatro pacientes voltaram a apresentar dor precordial e alterações eletrocardiográficas após o tratamento trombolítico e, em 3 desses, aplicou-se novamente a EQ (1.200.000 U) com sucesso. Em um paciente o quadro ocorreu no 3<sup>o</sup> dia após angioplastia da artéria descendente anterior,

## Thrombolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction in a Community Hospital.

**Purpose** - To demonstrate the experience with thrombolytic therapy in a community hospital without a cardiac catheterization laboratory.

**Methods** - One hundred and twenty patients with EKG evidence of acute myocardial infarction with less than 6 hours of pain entered the study. They were retrospectively subdivided into two groups: group 1 (n=96) received streptokinase and group 2 (n=24) received rt-PA.

**Results** - One hundred and twenty patients were analysed. Ninety six (80%) received SK and 24 (20%) received intravenous rt-PA. Infarct side was anterior in 57 cases (47.5%) and inferior and/or lateral in 63 (52.5%). Coronary angiography performed prior the discharge in reference hospital demonstrated patency of culprit vessel in 69 patients (80%) treated with SK and in 22 (91%) treated with rt-PA. According to clinical and angiographic data 60 patients (50%) were managed with medical treatment, 31 (25.8%) were submitted to angioplasty of the culprit artery and 29 (24.1%) underwent coronary bypass surgery. The complications were intracranial hemorrhage in 2 cases (1.6%), 1 post SK (1,0%) and 1 post rt-PA (4%); both of these patients died; reinfarction occurred in 4 patients and in 3 of them SK infusion was repeated successfully. There were no reinfarction in patients receiving rt-PA; major bleeding requiring blood transfusion occurred in 2 patients (1.6%); 1 patient developed hemotorax post SK and another one treated with rt-PA developed hematoma of left inferior limb. Eleven patients (9.1%) died during the hospital stay; 2 patients died of intracranial hemorrhage, 7 of cardiogenic shock and 2 had sudden death.

The mortality rate in patient with anterior wall infarction was 15.7%, whereas it was significantly lower in the remaining patients

acompanhado de choque cardiogênico, não foi tratado com trombolíticos e evoluiu para óbito. Nenhum dos 24 pacientes tratados com rt-PA apresentou reinfarto. Dois casos (1,6%) necessitaram de transfusão sanguínea: 1 devido hemotórax após tentativa de introdução de eletrodo de marcapasso provisório, e um pós rt-PA por apresentar hematoma pós traumatismo prévio de membro inferior esquerdo, sem nenhum óbito. Faleceram 11 pacientes (9,1%) ainda na fase hospitalar, incluindo-se aqueles submetidos a tratamento cirúrgico ou angioplastia no hospital de referência. As causas principais de óbito foram 2 casos por AVCH, confirmados por tomografia cerebral, 7 por choque cardiogênico e 2 por morte inesperada. A mortalidade nos infartos de parede anterior foi de 15,7%, significativamente maior do que nas outras localizações (3,1%) ( $p < 0,05$ ). Dos 4 submetidos a trombólise com idade superior a 75 anos, apenas 2 sobreviveram (50%).

**Conclusão** - O tratamento trombolítico em hospital comunitário mostrou-se seguro e factível, constituindo-se, assim, uma terapêutica viável para os pacientes que são atendidos nos hospitais sem cinecoronariografia. Pela diferença entre os números de pacientes tratados com EQ ou rt-PA e ausência de grupos de controle, os dados apresentados não devem ser utilizados para comparação de eficácia e segurança das drogas entre si.

**Palavras-chave:** infarto agudo do miocárdio, trombólise, estreptoquinase e ativador tecidual do plasminogênio.

(3.1%,  $p < 0.05$ ). Only 4 patients over the age 75 received thrombolysis and 2 of them (50%) died.

**Conclusion** - Intravenous thrombolytic therapy was safe and feasible in a community hospital without cardiac catheterization facilities. We observed only 2 fatal complications (1.6%) directly related to drug management (intracranial hemorrhage). The hospital mortality was 9.1%, including patient undergoing angioplasty of surgery following thrombolytic therapy.

**Key-words:** acute myocardial infarction, thrombolysis, streptokinase and tissue plasminogen activator.

#### Arq Bras Cardiol, volume 59, nº 1, 23-30, 1992

Foi através de Rentrop<sup>1</sup>, com a administração de estreptoquinase (EQ) intracoronária que se iniciou a terapêutica trombolítica no infarto agudo de miocárdio (IAM). Schroder e col<sup>2</sup> foram os pioneiros na aplicação por via endovenosa em doses altas, possibilitando a sua expansão aos hospitais ditos comunitários, isto é, que não dispõem de sala de cinecoronariografia.

### Métodos

No Hospital e Maternidade Brasil, em Santo André, 120 pacientes, com diagnóstico clínico e eletrocardiográfico de IAM com retardo mínimo de 10 minutos de dor e máximo de 360 (média=156) minutos, foram submetidos a terapêutica trombolítica. A idade variou de 25 a 79 (média=52)

anos e 80,1% eram do sexo masculino. Noventa e seis foram tratados com EQ endovenosa na dose de 1.200.000 U e 1.500.000 U e 24 receberam 100 mg de rt-PA. Quanto à localização, o infarto acometia a parede anterior em 57 pacientes (47,5%) e as paredes inferior, lateral, dorsal e associações em 63 casos (52,5%). Quatro pacientes apresentaram-se com baixo débito cardíaco evidente já no momento da internação. Dos pacientes tratados com EQ, 0,3% tinham história de infarto prévio: 1 inferolateral, 1 anterior e 1 desconhecido. Quatro haviam sido submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica há mais de três meses, sendo três no grupo EQ (0,3%) e um paciente no grupo rt-PA (0,4%), (fig. 1).

Protocolo : A) IAM com até 6h de dor e eletrocardiograma com elevação do segmento ST maior

ou igual a 2mm, em pelo menos duas derivações. Contra-indicações: antecedentes recentes de acidente vascular cerebral, cirurgia de grande porte e coagulopatias; B) EQ na dose de 1.200.000 U a 1.500.000 U diluída em 100ml de solução de glicose a 5%, dividida em duas fases de 30 min cada, com intervalo de 20 min, ou rt-PA 100mg/EV, sendo 10mg em "bolus" durante os 2 min iniciais, 50mg na 1ª hora e 40 mg nas duas horas subseqüentes; C) imediatamente após o término de infusão da EQ ou rt-PA, 5.000U de heparina EV em "bolus" com manutenção por infusão contínua, nas doses habituais. No começo da experiência mantínhamos a heparinização até o momento da cinecoronariografia, geralmente realizada no 2º ou 3º dia. A partir de 1990, a heparinização foi mantida por apenas 24 h, mas com administração simultânea de aspirina na dose 250mg. O tempo de trombo-plastina parcial ativado (TTPA) foi o método empregado para se monitorar a administração de heparina, mantido entre 100 a 150 s; D) bloqueadores dos canais de cálcio: (nifedipina ou diltiazem) em todos os pacientes desde que não houvesse contra-indicação; E) nitratos sublingüais 5mg a cada 4 h (durante 24-48 h), ou os nitratos transdérmicos; F) todos os pacientes foram acompanhados através de dosagem de CKMB a cada 4 h nas primeiras 24 h e nos dias subseqüentes a cada 12 h, até a sua normalização.

## Resultados

Pacientes tratados com EQ (96 pacientes): antes da alta hospitalar, geralmente no 2º, 3º dias, foram estudados através de cinecoronariografia 86 pacientes e a artéria correspondente ao IAM encontrava-se permeável em 80% desses. Dos 47 com infarto inferior e outros, em 45 pacientes estudados a artéria correspondente ao IAM encontrava-se permeável em 44 deles (97%). Dos 49 com infarto anterior, foram estudados 40, e artéria correspondente ao infarto encontrava-se permeável em 33 deles (82%). Cinquenta e um pacientes (48%) permaneceram em tratamento medicamentoso. Apenas 23 foram submetidos a angioplastia antes da alta hospitalar e 22 (23%) foram encaminhados ao tratamento cirúrgico (tab. I).

Com relação às complicações hemorrágicas menores, dois pacientes apresentaram hematúria (2%), 5 (10%) hematomas de médio porte e 2 (2%) hemorragia digestiva. Um apresentou hemotórax após posicionamento de eletrodo de marcapasso provisório via veia basílica, com evolução satisfatória. Ocorreram 9 óbitos (7,5%), um por AVCH, 6 por choque cardiogênico e 2 por morte inesperada.

Pacientes tratados com rt-PA (24 pacientes): de 24 pacientes, a artéria correspondente ao infarto encontrava-se permeável em 22 (91%) desses por

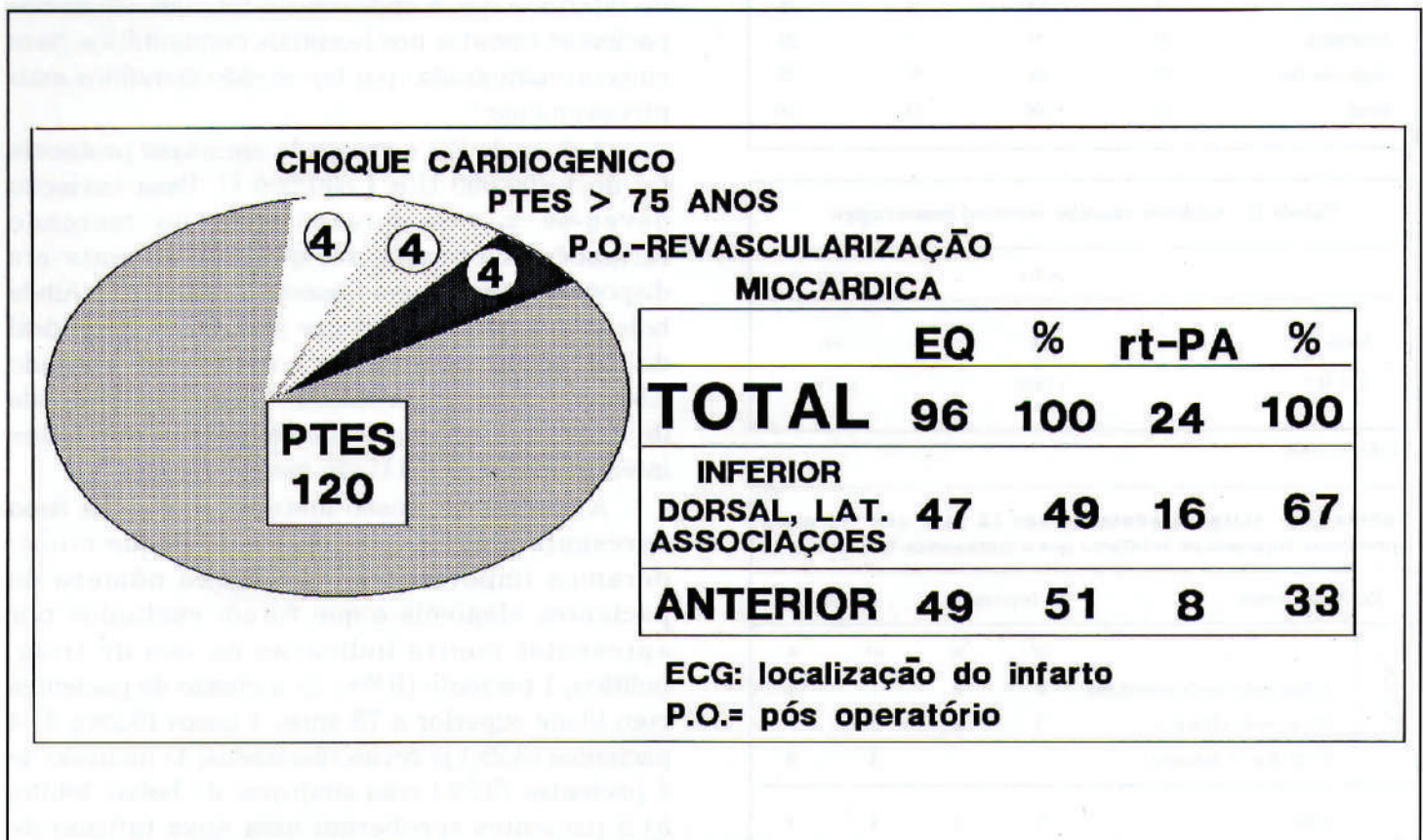


Fig. 1 - Métodos

ocasião do estudo hemodinâmico. Dos 16 com infarto inferior ou outros, a artéria correspondente ao infarto encontrava-se permeável em 14 (87%). Dos 8 pacientes com infarto anterior, todos foram estudados, e, em todos, a artéria correspondente ao infarto encontrava-se permeável (100%). Dos 24 pacientes tratados com rt-PA, 9 (32%) permaneceram em tratamento medicamentoso, em 8 (32%) a artéria correspondente ao infarto foi tratada com angioplastia e 7 (28%) foram encaminhados para tratamento cirúrgico (tab. I).

Em um caso ocorreu sangramento gengival e em outro hematoma importante de membro inferior esquerdo, pós-traumático. Ocorreram dois óbitos (8,3%), um pós-AVCH e outro pós choque cardiogênico.

Complicações do tratamento trombolítico (120 pacientes): ocorreram dois acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (tab. II). confirmados por tomografia, ambos até o 3º dia pós-infarto. Os dois pacientes foram a óbito, um pós-rt-PA (4%) e outro pós-EQ (1%).

Doze pacientes (10%) somente entre os tratados com EQ, apresentaram angina ou reinfarto pós tratamento trombolítico. Em 8, as alterações de ECG, dor precordial ou incremento da CKMB

não caracterizaram o reinfarto e dois desses foram encaminhados para a cirurgia. Em 6 pacientes a conduta foi conservadora. O reinfarto ocorreu em 4 pacientes (3,3%) que foram retratados com EQ, tendo sucesso em todos (tab. III).

## Discussão

A terapêutica trombolítica do IAM é tanto mais eficaz, quanto mais precocemente empregada. A necessidade de apoio de sala de cinecoronariografia para a intervenção na fase aguda, quer através da recanalização mecânica pela angioplastia primária, quer pela trombólise intracoronária, limitava o atendimento mais precoce somente aos pacientes atendidos nos hospitais de grande porte e com esse recurso <sup>1</sup>. Por esse e outros motivos, houve a procura de esquemas alternativos, que colocassem esse novo recurso disponível a uma maior faixa da população de pacientes infartados. Schroder e col <sup>2</sup>, em 1983, foram os que sistematizaram e introduziram o tratamento trombolítico por via endovenosa periférica. Morris e col <sup>3</sup>, na mesma época, estudaram a sua utilização em hospitais comunitários e demonstraram a mesma mortalidade nos pacientes com IAM tratados em hospitais comunitários e urbanos; Taylor e col também mostraram que a terapêutica com EQ intracoronária foi tão eficaz quanto a endovenosa no infarto, e que a endovenosa foi mais eficaz nos pacientes tratados nos hospitais comunitários (sem cinecoronariografia) por terem sido atendidos mais precocemente <sup>4</sup>.

A dose de EQ empregada em nosso protocolo foi de 1.200.000 U a 1.500.000 U. Essa variação deveu-se a sua apresentação no mercado farmacêutico brasileiro, que inicialmente era disponível somente em frascos de 600.000 U. Ainda hoje não se têm estudos que apontem a dose ideal de EQ, apesar de Schroder e col <sup>2</sup> terem utilizado 1.500.000EV no seu protocolo. Essa dose foi obtida de maneira empírica. Sabe-se, porém, que doses inferiores a 1.000.000 U são menos eficazes <sup>5</sup>.

A análise do nosso material como um todo apresenta algumas características que consideramos importantes: 1) o baixo número de pacientes elegíveis e que foram excluídos por apresentar contra-indicação ao uso de trombolítico, 1 paciente (0,8%); 2) inclusão de pacientes com idade superior a 75 anos, 4 casos (3,2%); 3) 4 pacientes (3,2%) já revascularizados; 4) inclusão de 4 pacientes (3,2%) com síndrome de baixo débito; 5) 3 pacientes receberam uma nova infusão de droga devido reinfarto; 6) inclusão apenas de pacientes com segmento ST supradesnivelado.

Tabela I - Terapêutica pós trombolítico

	EQ	%	rt-PA	%
clínico	51	53	9	38
cirúrgico	22	23	7	29
angioplastia	23	24	8	33
total	96	100	24	100

Tabela II - Acidente vascular cerebral hemorrágico

	rt-PA	EQ
total	24	96
AVCH *	1 (4%)	1 (1%)

\* 2 óbitos - 100%

Tabela III - Atitudes adotadas nos 12 ptes que voltaram apresentar isquemia ou reinfarto pós o tratamento trombolítico

EQ 96 pacientes		Isquemia		Reinfarto	
conduta		nº	%	nº	%
	tratamento medicamentoso	6	6	1	1
	tratamento cirúrgico	2	2	0	
	nova dose * (reinfarto)	-		3	3
	total	8	8	4	4

\* obs: um paciente reocluiu novamente após a nova dose de trombolítico (EQ) - Angioplastia de urgência

A patência da artéria relacionada com o IAM é um dos fatores isolados mais importantes no prognóstico tardio dos sobreviventes. Há na literatura evidências crescentes sugerindo que a evolução dos pacientes com artéria "culpada" patente é melhor do que naqueles sem a patência adquirida ou sustentada<sup>6-9</sup>. Discute-se também, se a cinecoronariografia deva ou não ser realizada como rotina pós-infarto. Os achados de Van Lierde e col<sup>10</sup> de que 75% dos pacientes pós-trombólise apresentam lesão residual significativa da artéria relacionada com o IAM, e que estas poderiam requerer tratamento complementar (angioplastia ou cirurgia), favorece a necessidade da cinecoronariografia de rotina pós-infarto. Vários estudos, dentre outros objetivos, atentaram para a determinação da patência arterial pós-trombólise. Kennedy e col<sup>11</sup>, no "Western Washington trial", relataram patência de 52% nos pacientes-controle, quando estudados em média 10 dias após IAM, e de 73% nos pacientes tratados com EQ endovenosa no mesmo período. White e col<sup>12</sup> mostraram uma patência de 54% no grupo controle versus 75% nos tratados com EQ. Nos estudos realizados com rt-PA, Armstrong e col<sup>13</sup> encontraram uma patência de 56% no controle versus 72%, após 9 dias, no grupo tratado e, finalmente, O'Rourke e col<sup>14</sup> relataram 63% no grupo controle versus 81% no grupo tratado. No nosso material, a patência arterial foi maior, quando comparada a outros estudos; tal fato pode ter como explicações: a) o diagnóstico da relação causa-efeito, isto é, infarto-oclusão foi baseado apenas em dados clínicos; os pacientes não foram submetidos a cinecoronariografia imediatamente antes da terapêutica trombolítica. Há, portanto, a possibilidade não-desprezível (em torno de 10 a 20%)<sup>15</sup>, de pacientes com suboclusão coronária terem sido incluídos no estudo; b) a cinecoronariografia foi realizada tardiamente, portanto, os números estão com certeza contabilizando os pacientes, com recanalização tardia espontânea<sup>16</sup>; c) a somatória de 2 pacientes nos quais a patência foi recuperada com nova infusão de EQ por ocasião do reinfarto; d) a utilização da heparinização<sup>17,18</sup> e de antiagregantes plaquetários<sup>19-21</sup>, concomitantemente com o trombolítico, pode ter aumentado o número de artérias patentes; e) o tratamento complementar com angioplastia ou cirurgia precoce da lesão residual também pode ter impedido a reoclusão tardia TIMI-II<sup>22</sup>; f) apenas 89% dos pacientes tratados foram submetidos a cinecoronariografia; g) o retardo médio de inclusão dos pacientes no protocolo foi relativamente baixo (156 min), o que aumentaria a eficácia do trombolítico na abertura do vaso. Esse dado é

apontado indiretamente como uma das causas responsáveis pela menor mortalidade nos pacientes atendidos precocemente<sup>19,23</sup>.

Um número considerável de pacientes pós-tratamento trombolítico é potencialmente instável e vulnerável a novos episódios isquêmicos e morte súbita. Esse fato justifica a tendência atual de se estudar através da cinecoronariografia todos os pacientes pós-trombólise<sup>24,25</sup>. Apesar dos estudos mostrarem que se pode prevenir, em alguns pacientes, a reoclusão com uso de anticoagulantes<sup>26</sup>, parece, no entanto, mais racional nas lesões obstrutivas residuais proximais importantes, o seu tratamento através da angioplastia ou de cirurgia de revascularização. Apesar do estudo TIMI-IIB<sup>22</sup> ter mostrado que o tratamento conservador pós-trombólise, nos hospitais comunitários, não apresentou diferença significativa nos resultados, quando comparados aos tratados de uma maneira mais "agressiva" nos hospitais de referência<sup>27</sup>, as opiniões ainda são conflitantes. Há necessidade, portanto, de estudos prospectivos para se aquilatar, o tempo ideal e o verdadeiro impacto da terapêutica complementar definitiva pós-trombólise. Em nosso material, a angioplastia da artéria correspondente ao IAM foi realizada em 23 pacientes (24%) e sua indicação dependeu de: a) a experiência do grupo de angioplastia; b) a importância da artéria a ser dilatada e o comprometimento do ventrículo esquerdo; c) isquemia pós-infarto; d) droga trombolítica utilizada; e) associação de lesões em outras artérias. O tratamento clínico medicamentoso foi utilizado em 60 pacientes (50%) após a trombólise, e a indicação se deveu a vários fatores: a) impossibilidade técnica de angioplastia e/ou cirurgia; b) coronárias normais; c) ventrículo esquerdo com déficit contrátil importante sem aparente tecido viável, apesar da artéria correspondente estar permeável (recanalização tardia?); d) artéria ocluída.

Os idosos constituíam um dos subgrupos mais controversos no início da experiência com trombolíticos, para sua inclusão nos protocolos, até a publicação no ISIS-2<sup>19</sup>. A limitação de idade aos 75 anos baseava-se na publicação de Lew e col<sup>28</sup>, que evidenciou um excesso de fenômenos hemorrágicos, quando os idosos foram tratados com EQ. O real benefício da terapêutica trombolítica nos pacientes com idade superior a 75 anos foi bem demonstrado no ISIS-2; foi nesse subgrupo onde se conquistou o maior benefício na mortalidade, quando comparado ao grupo controle. Em nosso material foram tratados 4 pacientes com idade superior a 75 anos, que inicialmente eram motivo de exclusão no protocolo original. Nesse

grupo ocorreram dois óbitos (50%), em nenhum deles o óbito esteve relacionado com possíveis complicações atribuíveis ao uso de droga trombolítica, como AVCH, hemorragia, anafilaxia e outras.

A nossa experiência resumiu-se apenas na evolução hospitalar, porém a mortalidade incluiu os procedimentos associados como angioplastia e cirurgia de revascularização (tab. IV, fig. 2). Contabilizamos 11 óbitos (9,1%), sendo que detectamos dois subgrupos de maior risco: a) quanto à idade: os pacientes com mais de 75 anos, com 2 óbitos em 4 pacientes (50%); b) quanto à localização: nos infartos da parede anterior, 57

pacientes, 9 óbitos (15,7%) versus infarto inferior e outros, 63 pacientes com 2 óbitos (3,1%) ( $p < 0,05$ ). Convém ressaltar que com exceção dos 2 pacientes que apresentaram AVCH, complicação esta considerada inevitável<sup>29</sup> no tratamento trombolítico, as hemorragias em outros sítios não foram as responsáveis por nenhum dos demais óbitos.

A mortalidade no IAM varia de 6 a 36%<sup>28</sup> nos estudos com trombólise até 6 h. Essa grande variação se deve a heterogeneidade do material analisado. Como sabemos, existem vários subgrupos com diferentes prognósticos de acordo com o tamanho do infarto, sua localização, idade,

Tabela IV - Óbito

idade	**	droga	local	dt	cine	artéria permeável	causa
66	3	EQ	anteroseptal	170	não	?	choque cardiogênico
63	6	EQ	anterior	180	não	?	AVCH - tumor cerebral (?)
47	3	EQ	infero dorsal	050	sim	sim	morte inesperada
79	2	EQ	anterior	110	não	?	óbito em BAVT choque cardiogênico
77	6	EQ	anteroseptal	030	sim	sim	pós angioplastia da descendente anterior
51	5	EQ	anterolateral	180	não	?	insuficiência respiratória e renal *
73	3	EQ	anterior extenso	150	não	?	choque cardiogênico
52	6	EQ	anteroseptal	180	sim	sim	morte inesperada
56	1	EQ	anterior extenso	060	não	?	choque cardiogênico
75	2	rt-PA	inferior	360	não	?	choque cardiogênico
65	7	rt-PA	anterior extenso	180	sim	sim	AVCH ( acidente vascular cerebral hemorrágico)

\* pulmão de choque com hipóxia grave; \*\* período hospitalar em dias, entre infarto e óbito; dt - tempo de início da dor

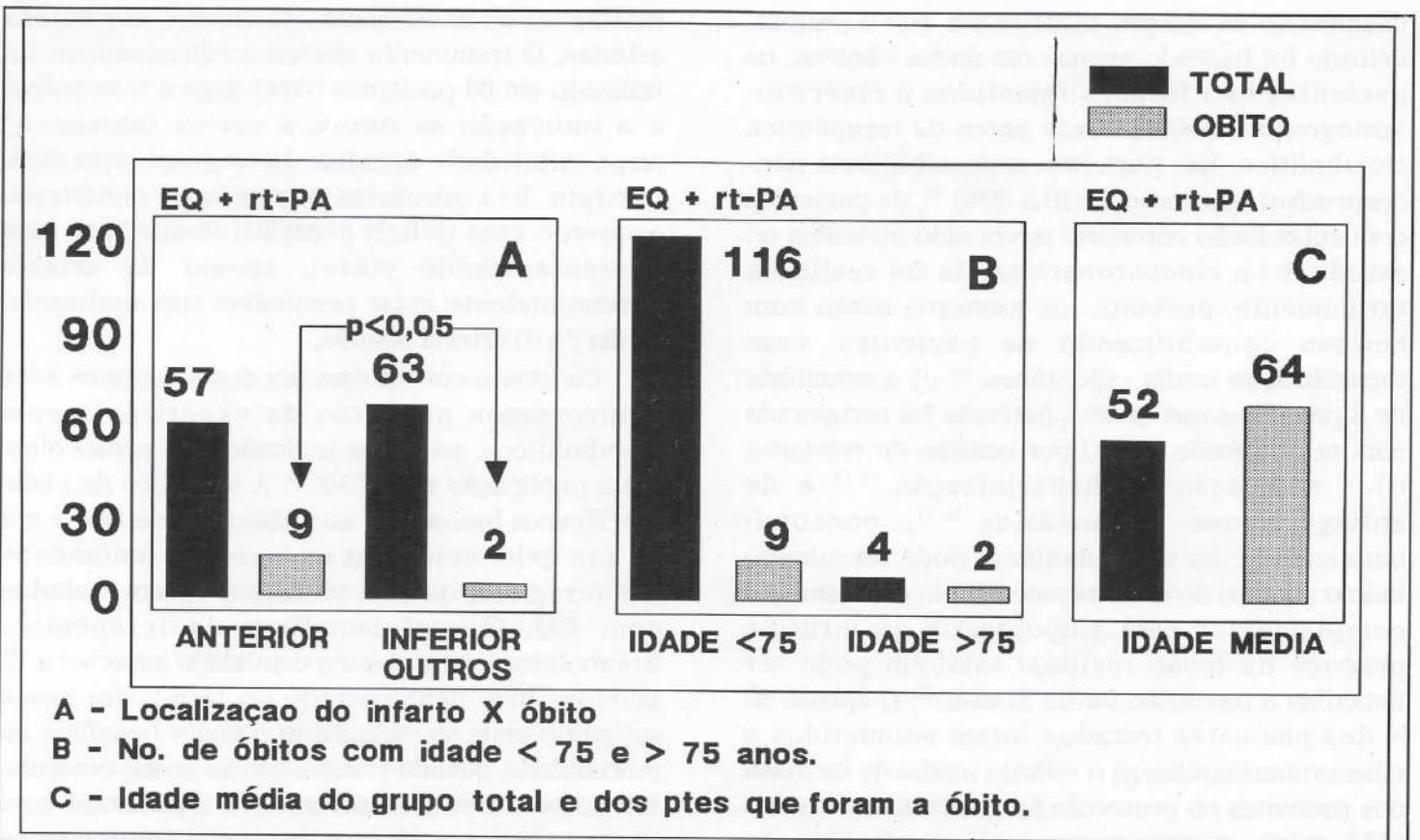


Fig. 2 - Óbito. Análise quanto à localização e idade.

incidência de oclusão coronária total, infarto prévio e grau funcional de Killip no momento da admissão com ou sem uso de trombolítico<sup>29</sup>. Até mesmo o eletrocardiograma no momento da admissão, já pode evidenciar dois grupos com mortalidade distinta. O infarto de parede anterior apresenta risco elevado, enquanto o infarto inferior isolado, sem manifestações de falência ventricular, apresenta menor risco<sup>23</sup>.

O choque cardiogênico é a expressão clínica de que uma porção considerável do músculo cardíaco está sob risco. Sabemos que essa é a situação mais grave que podemos esperar no paciente infartado, pois, além da alta mortalidade, ainda na fase aguda, as consequências a médio e a longo prazo são também dramáticas. Os poucos sobreviventes têm uma vida qualitativa e quantitativa muito a desejar. Parece que a única alternativa realmente eficaz é a restauração da perfusão do músculo agudamente isquêmico.

Quatro pacientes (3,3%) foram admitidos com IAM e choque cardiogênico, desses apenas 2 (50%) sobreviveram. Ainda hoje, apesar da gravidade, os pacientes com choque cardiogênico, quando tratados com recursos disponíveis de reperfusão, sejam eles trombólise, angioplastia ou revascularização cirúrgica, apresentam resultados mais animadores. A angioplastia é o mais eficaz desses métodos disponíveis<sup>30</sup>. No choque cardiogênico o tratamento trombolítico, quando eficaz, faz com que o médico acostumado com a evolução desfavorável desses pacientes, quando tratados de maneira convencional, sinta a diferença nos resultados, quando estes pacientes são tratados com qualquer recurso disponível de reperfusão. No GISSI-I, não houve benefício nos pacientes tratados com EQ classe III ou IV de Killip<sup>31</sup>, quando comparados com grupo o controle. Schroder e col<sup>2</sup>, em trabalho pioneiro no tratamento do infarto com EQ intravenosa, relataram dentre os 93 pacientes tratados, 7 que se apresentaram com sinais de choque cardiogênico na admissão ou imediatamente após; todos foram tratados com dopamina ou dobutamina e em 3 deles foram feitas associações com norepinefrina; desses, apenas 3 (42,8%) sobreviveram.

Concluimos que: 1) a trombólise EV no IAM em hospital comunitário, mostrou-se um método eficaz, seguro e factível, ampliando-se o espectro de utilização dessa terapêutica àqueles hospitais sem disponibilidade de cinecoronariografia. A mortalidade hospitalar foi de 9,1%; 2) a mortalidade na fase aguda do infarto de parede anterior (15,7%) mostrou-se significativamente maior quando comparada ao de parede inferior, lateral, dorsal e associações (3,1%) ( $p < 0,05$ ).

## Agradecimentos

Aos Drs. Exedito E. Ribeiro, pelos ensinamentos a respeito da trombólise no infarto, José E.M.R. Souza, pelo apoio nos estudos cinecoronariográficos, Olver Zucoli, diretor clínico do Hospital e Maternidade Brasil, e secretária Ivanir Padovan. Aos plantonistas da Unidade Coronariana: Regina V. Stratis, Marlene Scalfio, Cleber do Lago Mazzaro, Elvira M.P. Dancini, Ronald B.P. Freire, Cynthia P. Afonso, Maurício Goldbaun, Edmur C. Araujo, Elton Torino Corsino, e ao corpo de enfermagem e auxiliares, Ana Mariada Rocha, Toshie Tubone, Thereza Gomes de Oliveira. Ao Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas pela análise crítica do trabalho científico. À Marcia Martins Jorge, minha esposa e colaboradora na execução do trabalho.

## Referências

1. Rentrop KP, Feit F, Blanke H et al - Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1458-63.
2. Schroeder R, Biamino G, Leitner E et al - Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1983; 67: 536-48.
3. Morris AL, Nemberg V, Roos NP, Hentzenfelt P, Roos L - Acute myocardial infarction; survey of urban and rural hospital mortality. *Am Heart J*, 1983; 105: 44-53.
4. Taylor GJ, Mikell FL, Moses HW, Dove JT et al - Intravenous versus intracoronary streptokinase therapy for acute myocardial infarction in community hospitals. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 256-60.
5. Gottlich CM, Cooper B, Schumacher JR, Hills D - Do different doses intravenous streptokinase alter the frequency of coronary reperfusion in acute myocardial infarction? *Am J Cardiol*, 1988; 62: 843-6.
6. Braunwald E - Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation*, 1989; 79: 441-4.
7. Callif RM, Topol EJ, Gersh BJ - From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14: 1382-8.
8. Dalen JE, Gore JM, Braunwald E et al - Six and twelve-month follow-up of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *Am J Cardiol*, 1988; 14: 1328-8.
9. Stadius ML, Davis K, Maynard C, Ritchie JL, Kennedy JW - Risk stratification for 1 year survival based on characteristics identified in the early hours of acute myocardial infarction. *Circulation*, 1986; 74: 703-11.
10. Van Lierde JV, DeGeest H, Verstraete M, Van de Werf F - Angiographic assessment of the infarct-related residual coronary stenosis after spontaneous or therapeutic thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 16: 1545-9.
11. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB et al - The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation*, 1988; 77: 345-52.
12. White HD, Norris RM, Brown MA et al - Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1987; 317: 850-5.
13. Armstrong PW, Baigrie RS, Daly PA et al - Tissue plasminogen activator: Toronto (TPAT) placebo-controlled randomized trial in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 1469-76.
14. O'Rourke M, Baron D, Keogh A et al - Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation*, 1988; 77: 1311-15.

15. Topol EJ - Thrombolytic Intervention. In: Textbook of International Cardiology. Philadelphia: W B Saunders Company, 1990: 79.
16. Topol EJ Callif RM - Tissue plasminogen activator (t-PA): Why the backlash? J Am Coll Cardiol, 1989; 13: 1477-80.
17. Mickelson JK, Simpson PJ, Luchesi BR - Effects of heparin and intravenous tissue plasminogen activator or streptokinase in a canine model of coronary artery thrombosis. Clin Res, 1987; 35: 305A.
18. Fears R - The effects of heparin and fibrin on the enzymatic efficiencies of thrombolytics in vitro. Drugs, 1987; 33: 69-74.
19. 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: ISIS-2. Lancet, 1988; 2: 349-60.
20. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ et al - A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. Circulation, 1989; 79:281-9.
21. The SCATI group - Randomized controlled trial of subcutaneous calcium heparin in acute myocardial infarction. Lancet, 1989; 11:182-6.
22. The TIMI 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: 618-28.
23. GISSI (Grupo Italiano Per lo Studio Della Streptochinasi Nell Infarto Miocardio) - Effectiveness of Intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet, 1986; 1: 397-401.
24. Schroder R, Neuhaus K-L, Leizorovicz A, Linderer T, Tebbe U, for the ISAM Study Group - A prospective placebo controlled double blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. J Am Coll Cardiol, 1987; 9: 197.
25. Gelman JS, Saltups A - Precordial ST segment depression in patients with inferior myocardial infarction: clinical implications. Br Heart J, 1982; 48: 560-5.
26. Simoons ML, Serrys PW, Van der Brand M et al - Improves survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. A randomized trial by the Inter University Cardiology Institute in the Netherlands. Lancet, 1985; 1: 578.
27. Feit F, Mueller HS, Braunwald E et al - Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Phase II Trial: outcome comparison of a "conservative strategy" in community versus tertiary hospitals. J Am Coll Cardiol, 1990; 16: 1529-34.
28. Lew AS, Hod H, Cercek B, Shal PK, Ganz W - Mortality and morbidity rate of patients older and younger than 75 years with acute myocardial infarction treated with intravenous streptokinase. Am J Cardiol, 1987; 59: 1-5.
29. Yusuf S, Collins R, Peto R et al - Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 controlled randomized trials. EVR Heart J, 1985; 6: 556-85.
30. O'Neill WW, Erbel R, Laufer N, et al - Coronary angioplasty therapy of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction (abstract). Circulation, 1985; III-72: 309.
31. Killip T, Scheld S, Fillmore S - Left ventricular filling pressures after acute myocardial infarction. Circulation, 1979; 42(suppl. III): 172.

# Streptase®

estrepoquinase

## INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO - COMPLEMENTAÇÃO DO ANÚNCIO DA PÁGINA II

**INDICAÇÕES:** Infarto agudo do miocárdio; trombose venosa profunda; embolia pulmonar; trombose arterial periférica aguda ou subaguda e doença arterial oclusiva crônica; oclusão da artéria ou vaso central de retina. **CONTRA-INDICAÇÕES:** STREPTASE é contra-indicado nas seguintes situações: hemorragia interna ativa, acidente cerebrovascular recente; cirurgia intracraniana ou intra-espinhal; neoplasia intracraniana conhecida; hipertensão grave incontrolável; distúrbios da coagulação incontroláveis; reações alérgicas crônicas severas a estrepoquinase. **PRECAUÇÕES:** O risco da terapia deve ser considerado contra os perigos da doença e deve particularmente ser reconsiderado nos seguintes casos: qualquer condição na qual a hemorragia constitua um risco significativo ou poderia ser particularmente difícil de manejar, por causa de sua localização, como: hemorragia gastrointestinal severa recente; punção de artérias de grosso calibre ou outros vasos não compressíveis; injeções intramusculares; cirurgias recentes (até o dia do dia pós-operatório); trauma recente severo inclusive reanimação cardiopulmonar; aborto ou parto recente; doenças do trato urogenital potencialmente hemorrágicas; suspeitas de degeneração aterosclerótica severa. Condições que conduzem a um risco de embolia cerebral como: endocardite bacteriana subaguda; defeitos da válvula mitral ou fibrilação atrial; Doença cerebrovascular; Hipertensão severa com valores sistólicos acima de 200 mm Hg ou valores diastólicos acima de 100 mm Hg ou alterações hipertensivas retinianas Grau III/IV; insuficiência renal ou hepática grave. Doenças pulmonares com cavitação (por exemplo tuberculose aberta) ou bronquite grave. Pancreatite aguda ou diabetes melito grave. Gravidez, principalmente durante as primeiras 16 semanas. Doença trombotica séptica. Por causa de uma probabilidade aumentada de resistência devido a anticorpos anti-estrepoquinase, STREPTASE pode não ser efetivo se administrado num prazo superior a 5 dias da primeira administração de estrepoquinase ou produtos que contenham estrepoquinase, particularmente entre 5 dias a 12 meses de última administração. Da mesma maneira, o efeito pode ser reduzido em pacientes com anticorpos estrepoquinase recentes tais como fangite estrepoquinase, febre reumática aguda e glomerulonefrite aguda. Uroquinase ou t-PA podem ser usados quando a terapia trombolítica é necessária e uma alta concentração de anticorpos contra-estrepoquinase estiver presente ou quando foi administrada recente terapia com estrepoquinase (mais que 5 dias ou menos que 12 meses previamente). Se o tempo de trombolina ou algum outro parâmetro de fibrinólise após 4 horas de tratamento não for significativamente diferente do nível de controle normal, descontinuar a administração, porque uma excessiva resistência está presente. Além disso, se o tempo de trombolina após 16 horas ainda estiver prolongado para mais de 4 vezes o nível de controle, a fisiologia da estrepoquinase deve ser observada por várias horas até que o tempo de trombolina recua. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Uma interação benéfica foi demonstrada entre STREPTASE e ácido acetilsalicílico no tratamento do infarto agudo do miocárdio (ver Posologia). Antes de iniciar a fase sistêmica a longo prazo com estrepoquinase, deve-se permitir que os níveis de fármacos que agem sobre a formação ou função plaquetária (por exemplo aspirina, esteróides anabolizantes, androgênicos, hormônios de tireóide, derivados do ácido propiônico, fenitiazina, indometacina, tetraciclina, ácido valproico, ticlopidina e sulfonamidas). Tratamento simultâneo

ou prévio com anticoagulantes ou dextranos pode também aumentar o risco de hemorragia. Se o paciente recebeu heparina previamente, esta deve ser descontinuada e o tempo de trombolina ou o tempo de trombolina parcial ativada deve ser menor que o dobro do valor normal antes de iniciar a terapia trombolítica. Em pacientes previamente tratados com derivos cumarínicos, o índice de protrombina não deve ser menor que 50% e deve ter uma tendência a elevação antes do início da infusão com estrepoquinase. **REAÇÕES ADVERSAS:** **Respostas precoces:** podem ocorrer febre e calafrios, cefaleia, sintomas gastrointestinais e dores musculares-esceléticas, mas que geralmente respondem bem a terapia sintomática. Se ocorrer hipotensão, esta poderá ser controlada pela diminuição temporária da velocidade de infusão. Foram observadas taquicardia ou bradicardia eventualmente. Podem ocorrer reações alérgicas leves a moderadas tais como rubor, urticária e dispnéia. Estas reações geralmente não requerem descontinuação da infusão de estrepoquinase, mas podem ser controladas com terapia convencional com corticosteróides e/ou hidrocortisona. Em raros casos foram observadas reações anafiláticas. Se ocorrer alguma reação anafilática, a infusão deve ser descontinuada e o paciente receber imediatamente epinefrina por via intravenosa. Em seguida, deve receber estas doses de corticosteróides por injeção intravenosa. **Hemorragias:** Hemorragias leves podem ser precipitadas principalmente em locais invadidos ou lesados. Se ocorrerem tais hemorragias, medidas locais devem ser tomadas para controlar a hemorragia. Foram relatadas hemorragias internas severas envolvendo localizações gastrointestinais, genito-urinárias ou retroperitoneais. Foram reportadas hemorragias intracerebrais em conexão com o tratamento do infarto do miocárdio com uma incidência de 0,1 a 0,3%. Para outras dosagens, indicações e populações de pacientes, é difícil precisar a incidência de hemorragias severas, devido às diferentes posologias e aos diferentes intervalos de infusão. Se ocorrer hemorragia incontrolável a infusão com estrepoquinase deve ser imediatamente suspensa. Nas complicações hemorrágicas sérias, um inibidor de protrombina pode ser administrado, por exemplo aprotinina, na seguinte dose: inicialmente 500.000 UIU ou, se necessário, até 1.000.000 UIU, seguida de 50.000 UIU por hora por gotejamento intravenoso até a parada da hemorragia. Em seguida, é recomendável uma combinação com anti-fibrinolíticos sintéticos. Se necessário, os fatores de coagulação podem ser substituídos. **OUTRAS REAÇÕES:** Além das anafiláticas devido ao infarto do miocárdio, podem ocorrer arritmias repetitivas sob terapia trombolítica. Pode ser demonstrado, entretanto, que parada cardíaca devido a fibrilação ventricular é mais rara em pacientes com infarto do miocárdio tratados com estrepoquinase do que em pacientes tratados convencionalmente. Em casos esporádicos, sintomas soro-alérgicos e neuro-alérgicos (pouco frequentes) foram reportados em concomitância temporal com administração de estrepoquinase. Em poucos casos foi observado edema pulmonar não cardiogênico, principalmente após terapia trombolítica intracoronária em pacientes com infartos extensos do miocárdio. Podem ocorrer elevações transitórias de transaminases séricas. Poucos casos de embolia por colostero foram descritos em concomitância temporal com terapia trombolítica, particularmente em pacientes submetidos a angiografia. O risco de embolia pulmonar em pacientes com trombose de veias profundas não é maior durante tratamento com estrepoquinase do que durante tratamento só com heparina. Se ocorrer embolia pulmonar aguda ou recorrente durante o tratamento, o esquema de terapia com estrepoquinase deve ser continuado como originalmente planejado, para assim isolar o coágulo. Não pode ser excluída embolização distal durante fase local de artérias periféricas ocluídas. **POSOLOGIA:** **Infarto agudo do miocárdio:** No infarto agudo do miocárdio, 1.500.000 UI de estrepoquinase são infundidas dentro de uma hora, geralmente de 30 a 60 minutos. Com este esquema nenhum teste de coagulação é necessário para monitorar a terapia de estrepoquinase. O tratamento deve ser iniciado tão logo seja possível após surgimento dos sintomas. Houve redução significativa da mortalidade com a administração de estrepoquinase até 24 horas após surgimento dos sintomas. Entretanto, quanto mais cedo o tratamento for iniciado, maior será o benefício clínico em termos de redução da mortalidade. Se não for contra-indicado, é recomendável o uso concomitante de ácido acetilsalicílico na dose de 150 mg por via oral por dia, começando antes da infusão de estrepoquinase e continuando por um mês depois. Com este esquema, o ácido acetilsalicílico mostrou favorecer a redução da mortalidade, assim como o risco de reinfarto assim um risco aumentado de reações adversas graves. A administração de agentes anticoagulantes imediatamente após administração de estrepoquinase parece aumentar o risco de hemorragias sérias. O uso de anticoagulantes após administração de estrepoquinase ainda não mostrou ser de benefício

clínico inequívoco. Para administração intracoronária, uma dose inicial de 20.000 UI de estrepoquinase é dada como uma dose maciça, seguida de uma infusão durante 30 a 90 minutos com 2.000 a 4.000 UI/min. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com administração intracoronária. **Trombose venosa profunda, embolia pulmonar e outras indicações:** O tratamento com estrepoquinase deve ser instituído tão logo seja possível, após surgimento do evento trombotico. É provável que a terapia por estrepoquinase seja benéfica, se instituída mais de 14 dias após surgimento da trombose venosa profunda; 6 a 8 horas após surgimento da oclusão arterial central de retina; 10 dias após surgimento da trombose venosa central de retina; 6 semanas em oclusões arteriais crônicas. **Trombólise a longo prazo:** Em trombolise a longo prazo, adultos recebem uma dose inicial de 250.000 UI de estrepoquinase por infusão intravenosa durante um período de 30 minutos, seguida por uma dose de manutenção de 100.000 UI por hora. A duração da terapia depende da resposta clínica, mas não deve exceder 12 horas para o tratamento de trombose dos vasos centrais da retina ou 5 dias em todas as outras indicações. A administração de estrepoquinase causará diminuição marcante no plasminogênio e no fibrinogênio e aumentos no tempo de trombolina, tempo de trombolina parcial ativada e tempo de protrombina. Heparina não deve ser reinstituída durante ou após infusão de estrepoquinase até que o tempo de trombolina ou o tempo de trombolina parcial ativada tenha atingido menos que 2 ou 1,5 vezes o valor de controle normal, respectivamente. **Trombólise a curto prazo:** Como uma alternativa para a fase a longo prazo, deve ser considerada a fase a curto prazo com doses altas, com 1.500.000 UI de estrepoquinase por hora. Em pacientes com trombose das artérias e veias periféricas pode ser dada uma dose inicial de 250.000 UI, seguida de dose de manutenção de 1.500.000 UI por hora, durante 6 horas. Se a trombolise não for completamente bem sucedida, o esquema de infusão de STREPTASE de 6 horas pode ser repetido no dia seguinte. Entretanto, repetição do tratamento não deve ser conduzida mais que 5 dias após a primeira aplicação. Heparina não deve ser reinstituída durante ou após infusão de altas doses de estrepoquinase a curto prazo até que o tempo de trombolina ou o tempo de trombolina parcial ativada tenha atingido menos que 2 ou 1,5 vezes o valor de controle normal, respectivamente. **Trombólise local:** Para aplicação local intrarterial de estrepoquinase, pacientes com trombose aguda, subaguda ou crônica ou embolia das artérias periféricas devem receber doses maciças de 1.000 a 2.000 UI de estrepoquinase, a intervalos de 3 a 5 minutos. A duração do tratamento depende do sucesso do tratamento com uma dose total não excedendo 120.000 UI de estrepoquinase. Cada aplicação da terapia de estrepoquinase local deve ser seguida de tratamento com heparina como uma proteção contra re-embolia. A dose de heparina é regulada individualmente de acordo com a prescrição do fabricante. Profilaxia a longo prazo é recomendada contra re-embolia. **Reconstituição e diluição:** Para assegurar que o conteúdo do frasco seja rápido e completamente dissolvido, 5 ml de solução fisiológica devem ser injetados dentro do frasco e o vácuo residual obtido afluando rapidamente a agulha da seringa. Após o preparo, STREPTASE pode ser armazenado na temperatura de 2 a 8 °C durante 24 horas, sem perda de atividade. Para administração com bomba de infusão, solução fisiológica, solução lecitato de Ringer, solução de glicose ou frutose a 5% podem ser usadas como diluente. Para diluições maiores, especialmente quando uma boa estabilidade e requerida durante longos períodos, HAEMACCEL® pode ser usado como diluente. **CONDUZA NA SUPERDOSAGEM:** Reações tóxicas ou adversas relacionadas a uma superdosagem de Estrepoquinase não foram descritas. Não foi provado que tanto a gravidade como a duração das complicações hemorrágicas sejam positivamente afetadas pelo aumento da dose de Estrepoquinase. Em caso de hemorragia grave, a terapia com Estrepoquinase deve ser interrompida. Todas as informações referentes ao manejo de complicações hemorrágicas estão descritas no item Reações adversas. **APRESENTAÇÃO:** Liofilizado injetável - apresentado em embalagens com: Streptase 250.000 UI - 1 frasco-ampola; Streptase 750.000 UI - 1 frasco-ampola; Streptase 1.500.000 UI - 1 frasco-ampola. **COMPOSIÇÃO:** Streptase R250.000 UI - cada frasco-ampola contém: Estrepoquinase - 250.000 UI; Excipiente q.s.p.; 1 frasco-ampola; Streptase 750.000 UI - cada frasco-ampola contém: Estrepoquinase - 750.000 UI; Excipiente q.s.p.; 1 frasco-ampola; Streptase 1.500.000 UI - cada frasco-ampola contém: Estrepoquinase - 1.500.000 UI; Excipiente q.s.p.; 1 frasco-ampola. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO EM HOSPITAIS.**

Hoechst  BEHRING 

Informações científicas à disposição da classe médica.  
Hoechst do Brasil Química e Farmacêutica S.A.  
Divisão Farmacêutica - Av. das Nações Unidas, 18001  
8º andar - CEP 04795 - São Paulo - SP