

Terapia Trombolítica e Embolia Pulmonar — Apresentação de dois casos

Carlos Alberto de Barros Franco

Professor adjunto da FM da UFRJ. Chefe do serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho — UFRJ. Diretor da Respirar — Clínica de Aparelho Respiratório do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Rua Sorocaba, 464, grupo 402, Botafogo, CEP 22271, Rio de Janeiro

Pulmão RJ — I; 133 — 136, 1991.

Resumo

Os autores apresentam dois casos de tromboembolia pulmonar, tratados com agentes trombolíticos (rt-PA e Estreptoquinase), fazendo uma revisão e atualização sobre estas substâncias, enfocando seus mecanismos de ação, indicações de uso, complicações e como evitá-las, contra indicações, esquema de uso e exames complementares necessários para controle de tratamento.

Abstract

The authors present two cases of pulmonary embolism that were treated with thrombolytic therapy, and make a revision of this type of medication, approaching the mechanism of action, indication, complications, and how to avoid them, therapy regimens and laboratory parameters.

Palavras-chave: Embolia Pulmonar, Trombolíticos, rt-PA, Estreptoquinase.

Key Words: Pulmonary Embolism, Thrombolytic Therapy, rt-PA and Streptoquinase.

Introdução

O tratamento da doença tromboembólica pulmonar através da ativação do sistema enzimático fibrinolítico é uma forma de terapia com muitos atrativos, já que é um método não cirúrgico para a desobstrução rápida das oclusões vasculares.

Originariamente recomendada para o tratamento de trombose venosa profunda e embolias pulmonares severas⁷, passou a ser amplamente pesquisada e utilizada para

o infarto agudo do miocárdio desde 1970, sendo provado que este tipo de terapia pode reduzir a mortalidade em muitos doentes com esta patologia.

As indicações para o uso de trombolíticos são de difícil definição. A literatura nos mostra que pacientes com quadro compatível com embolia com início provável da mesma há menos de 7 dias, em que o trombo seja formado por coágulo, havendo comprovação arteriográfica de embolia maciça, ou embolia com instabilidade hemodinâmica, ou embolia submaciça sem instabilidade hemodinâmica sem contra-indicações para o uso de trombolíticos e ou embolia pulmonar com trombo em cavidade direita, são os possíveis candidatos à terapia trombolítica^{6,7,8,10,11,12}.

Deve-se ter em mente, também, as contra-indicações para o uso desses agentes são:

- 1) idade acima de 75 anos^{5,15};
- 2) histórico ou fator de risco para hemorragias severas^{6,7,9} (hematócrito menor que 30%, trauma há menos de 6 meses, grandes cirurgias há duas semanas, hemorragias internas recentes, hipertensão arterial incontrolada, neoplasias, manobras de ressuscitação cardiopulmonares há seis semanas, AVC há seis meses, punção de vasos não compressíveis dentro de sete dias, gravidez, parto, lactação, biópsias orgânicas há sete dias e distúrbio hepático ou renal severo).

Os agentes fibrinolíticos em uso corrente ou em desenvolvimento agem direta ou indiretamente como ativadores do plasminogênio. O plasminogênio é uma enzima inativa plasmática e que se liga ao fibrinogênio durante a formação do trombo. Esta ligação induz a propriedade fibrinolíticas especiais ao sistema enzimático plasmina plasminogênio, já que o plasminogênio ligado à fibrina é mais suscetível à ativação do que o plasminogênio plasmático. São 3 os agentes fibrinolíticos em uso atualmente: estrep-

toquinase (que é uma proteína bacteriana que age tanto no trombo quanto no plasminogênio); a uroquinase (que é derivada das células renais, agindo tanto no trombo quanto no plasminogênio plasmático), e o rt-PA (este último age diretamente sobre o plasminogênio, ligado à fibrina (no trombo), considerado fibrina seletivo quando usado em doses baixas)^{4,7,13}.

Os autores apresentam suas experiências com 2 casos de tromboembolia pulmonar maciça tratados com trombolíticos.

Apresentação dos casos:

Caso 1

L.C.C., masculino, branco, 54 anos, submetido há 2 meses a ressecção de tumor lombar benigno, com dificuldade de deambulação no pós-operatório. Foi internado 4 dias antes do nosso atendimento, com quadro de dor torácica, tosse produtiva com hemoptóicos, dispnéia e sibilos. Houve piora do quadro com hipoxemia e hipotensão arterial, quando passamos a acompanhar o caso.

Foram realizados os seguintes exames:

a) Gasometria arterial: PaO₂ 49,3 mmHg, PaCO₂ 30,3 mmHg, PH 7,43, BE + 2,4 HCO₃ 26,6 mEq/l e SATO₂ 91,8%;

b) Telerradiografia de tórax, mostrando infiltrado em LID e seio costofrênico direito velado (fig. 5);

c) Arteriografia pulmonar com trombo obstruindo toda a artéria pulmonar direita (fig. 6).

Foi, então, deixado o catéter em artéria pulmonar, e iniciado estreptoquinase na dose de 20.000 U/h através do mesmo, por 24h, conforme protocolo proposto por Leeper⁸ e, repetida arteriografia após (não foi observada melhora) (fig. 7). Foi monitorizado com oximetria de pulso, dosagens seriadas de tempo de sangramento, PTT, TAP, Htc, Hg, fibrinogênio, tempo de coagulação e produtos de degradação do fibrinogênio.

Evoluiu com piora da saturação, arritmia cardíaca (fibrilação arterial), instabilidade hemodinâmica e derrame pericárdico (que permaneceu estável em ecocardiogramas seriados). Foi então indicada embolectomia de artéria pulmonar direita e instalação de filtro em cava inferior. O ato cirúrgico foi rea-



Fig 1— RX de tórax com oligoemia periférica em pulmão direito, associado à faixa atelectásica em base direita.



Fig 2— Cintilografia pulmonar com hipocaptção em todo o pulmão direito (pré rt-PA).

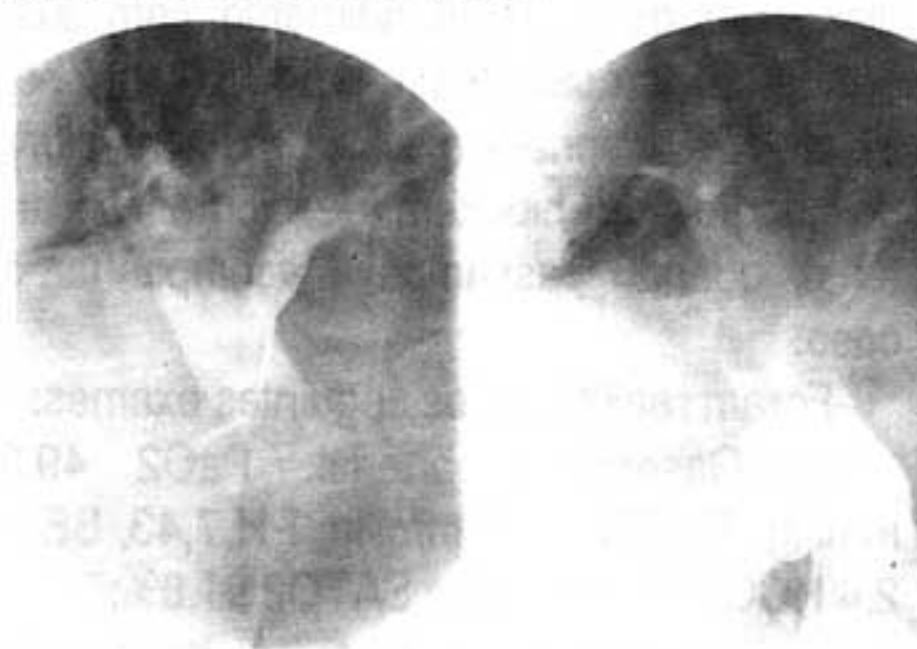


Fig 3— Arteriografia pulmonar:
a) spot superior pré rt-PA; mostra embolia maciça, obstruindo artéria pulmonar direita;
b) spot inferior mostra reperusão pós rt-PA.



Fig 4— Cintilografia pulmonar 1 mês após rt-PA com discreta área de hipocaptção periférica do material radioativo ao nível do terço superior do pulmão direito.



5) Telerradiografia de tórax mostra condensação em base direita. Seio costofrênico direito velado.



6) Arteriografia pulmonar pré-streptoquinase — embolia com obstrução total de artéria pulmonar direita.



Fig 7 — Arteriografia pulmonar pós-estreptoquinase — persiste a mesma obstrução com mínima revascularização



8) Cintilografia perfusional (20 dias pós embolectomia) — múltiplos déficits perfusionais à direita e à esquerda.

lizado 72h após a estreptoquinase, transcorrendo sem complicações (não houve necessidade de circulação extracorpórea, nem de transfusões sanguíneas). No pós-operatório apresentou clínica de trombose venosa profunda, à direita. Foi iniciada heparina 24h após o ato cirúrgico, obtendo alta 7 dias pós o mesmo, fazendo uso de cumarínico oral.

A cintilografia, realizada 20 dias após a alta, mostrava déficits múltiplos de perfusão bilateral (fig. 8).

Caso 2

H.A.P., masculino, branco, 65 anos, com dispnéia iniciada 7 dias antes da consulta, associada à dor retroesternal, febre (37,5 a 38°C). No dia do atendimento houve piora acentuada da dispnéia.

Na HPP havia tuberculose pulmonar aos 25 anos de idade, hipertensão arterial controlada com nifedipina e hidroclorotiazida, diabetes tipo II, rinite alérgica e psoríase. Era tabagista, tendo cessado há 32 anos.

Trazia os seguintes exames realizados 5 dias antes:

1) Ecocardiograma: diminuição de distensibilidade de VE com função contrátil normal, pericárdio normal, leve aumento de VD.

2) Holter: normal

3) RX de tórax: pequeno infiltrado basal direito, com faixa atelectásica em base direita.

Ao exame físico apresentava PA 130x90mmHg, FR 34 irpm, PR 120 bpm, cianose ++4 e dispnéia aos mínimos esforços.

Foi internado, sendo submetido aos seguintes exames:

a) RX de tórax: mostrava oligoemia periférica em pulmão direito, faixa atelectásica em base direita (figura 1);

b) Hemogasometria arterial com PaO₂ 50mmHg, PaCO 19mmHg, PH 7,54, BE + 17,2, HCO₃ 16,0, CO₂T 15,5, SATO₂ 87% em ar ambiente;

c) Cintilografia pulmonar perfusional: hipocaptção em todo hemitórax direito (fig 2);

d) Ecocardiograma: distensibilidade do VE diminuída;

e) Ecocardiograma transesofágico: dilatação das cavidades direitas, com sinais de sobrecarga sistólica do VD e hipocinesia das paredes do VD. Sinais de hipertensão arterial pulmonar, estimada ao doppler em 45mmHG. Mínimo derrame pericárdico sem sinais de trombos em cavidade;

f) Arteriografia pulmonar: êmbolo obstruindo toda a artéria pulmonar direita e do ramo superior de artéria pulmonar esquerda (fig. 3).

Após confirmação de embolia iniciou rt-PA na dose de 100 mg EV em 2 horas, conforme protocolo proposto por Goldhaber⁵. Foram feitos controles seriados do tempo de sangramento Htc, fibrinogênio, PTT, TAP, Hg e fator de degradação do fibrinogênio. Após o término do rt-PA foi iniciado heparina e colocado filtro em veia cava inferior, via

jugular direita. Durante a evolução apareceu clínica de trombose venosa profunda à direita. A arteriografia realizada 48 horas após, demonstrou redução de ambos os coágulos com reperfusão em Evoluiu bem, tendo alta 10 dias após a internação, usando cumarínico oral. A cintilografia repetida 1 mês após, mostrava discreta hipocaptção periférica do material radioativo, a nível do terço médio e superior do pulmão direito (figura 4).

Discussão

Os dois casos apresentados se encaixavam nas possíveis indicações do uso de trombolíticos (embolias maciças, instabilidade hemodinâmica com quadro clínico iniciado a menos de 7 dias), tendo sido realizado em ambas, arteriografia pré-terapia trombolítica. Não havia contra-indicações absolutas ao uso das drogas, já que no CASO 2, o único fator seria a hipotensão arterial, que se encontrava controlada e, no CASO 1, a cirurgia havia sido realizada 2 meses antes da terapia lítica.

A escolha das drogas e via de introdução das mesmas foi aleatória. No CASO 2, foi usado estreptoquinase por infusão central, o que já havia sido realizado por 0h¹⁰ em casos de embolia pulmonar com trombo em cavidade direita, em doses iniciais variando de 100.000 a 250.000 U, seguido de infusão de 100.000 U/hora. Preferimos usar, no caso, o protocolo proposto por Leeper², no qual a estreptoquinase é feita diretamente na artéria pulmonar na dose de 10.000 a 20.000 U/h por 9 a 24h. Escolhemos o último protocolo, pois a quantidade de trombolítico e o tempo de infusão parecem influenciar a incidência de hemorragias. Alguns estudos^{1,16} mostraram que a administração por curtos períodos pode diminuir a incidência de hemorragia. No CASO 2, preferimos o rt-PA, por via periférica, como preconizado por Goldhaber⁵, na dose de 100mg em 2h. Outros esquemas com rt-PA foram propostos por Levine (0,6 mg/kg via periférica em bolus de 2 minutos, associado à heparina)⁹, Turpie (0,5mg/kg via periférica em 4 horas associado à heparina)⁵ e um esquema anterior apresentado pelo próprio Goldhaber³, no qual foi usado rt-PA na dose de 50mg/2h.

Em ambos os casos foi utilizada heparina, não apresentando nenhuma complicação a mais pelo seu uso. Na literatura, não foi encontrado aumento na incidência de hemorragias quando foi usado heparina simultaneamente à terapia trombolítica, e não haviam procedimentos invasivos recentes.^{7,9}

O controle da reperfusão pós trombolíticos foi realizado com arteriografia, já que as

técnicas não invasivas de avaliação como imagem angiográfica por ressonância magnética e os métodos indiretos sanguíneos para verificação da degradação da fibrina como D-DIMER, encontram-se ainda em fase de estudos⁴. A arteriografia é o método de certeza, sendo utilizada na maioria dos trabalhos em curso para avaliação da eficácia dos trombolíticos¹. Outro método que pode ser utilizado é a cintilografia pulmonar perfusional caso ela tenha sido realizada previamente.

Dos parâmetros utilizados para o controle laboratorial da coagulação, o tempo de sangramento parece ser o único com valor preditivo de sangramento^{3,4}. Tradicionalmente o tempo de sangramento reflete a interação entre as células endoteliais, plaquetas e as vias de coagulação que ocorrem precocemente no processo da formação do coágulo hemático. Os agentes trombolíticos fazem clivagem dos receptores para Von Willebrand, fibrinogênio e glicoproteína da membrana, levando a alterações na adesão plaquetária⁷. Devemos ter em mente, quando usarmos o tempo de sangramento, que outras causas podem levar ao aumento deste parâmetro, tais como: trombocitopenia e quando as plaquetas estão numericamente normais, porém funcionalmente alteradas (uremia, doença de Von Willebrand e uso de aspirina).

Um tempo de sangramento maior de 9 minutos, após 90 minutos do uso da droga, pode ser correlacionado com hemorragia. O tempo de sangramento também pode ser utilizado como parâmetro da ação do trombolítico, pois se não houver pelo menos um pequeno aumento nele, estará ocorrendo uma lise incompleta do coágulo⁴.

Das complicações descritas com o uso de trombolíticos, observamos apenas um derrame pericárdico hemorrágico no CASO 1, que não teve grandes repercussões hemodinâmicas (sendo resolvido na cirurgia, com drenagem pericárdica). Geralmente o sítio de sangramento (em 70% das vezes) é localizado no local de punção para o acesso venoso (principalmente no sítio de acesso para a arteriografia). Não parece haver diferença na incidência de hemorragia quando se usa agentes "fibrino-específicos", como o rt-PA. A estreptoquinase, apesar de ter um efeito maior sobre o fibrinogênio plasmático, tem um risco semelhante ao rt-PA⁶. Os sangramentos podem ser classificados em maiores (queda da hemoglobina 2g/dl, ou necessidade de transfusão de uma ou mais unidades de sangue, ou hemorragia retroperito-

neal, intracraniana, intraocular ou intraarticular ou queda do hematócrito maior que 15 pontos) e menores (sinais clínicos de hemorragia, porém sem associação com nenhum outro critério de sangramento maior ou que da do hematócrito menor do que 15 pontos). Sendo assim, podemos classificar a hemorragia no CASO 1, como menor, sendo que no CASO 2 não constatamos nenhuma hemorragia no decorrer da internação.

Como foi visto no parágrafo anterior, a arteriografia pulmonar é a principal causa de hemorragias. Algumas técnicas podem ser utilizadas para minimizar e/ou evitar esta complicação⁹:

- punção de parede única da veia femoral, através de tentativa única, usando curativo compressivo, enquanto existir estado lítico;

- uso do cateter, tipo "pigtail" (profilaxia da perfuração cardíaca);

- passagem de marcapasso provisório no caso de bloqueio do ramo esquerdo preexistente (devido ao risco do bloqueio de ramo direito);

- infusão de trombolíticos por curto período de tempo.

Porém, quando nos deparamos com uma hemorragia maior, devemos adotar as seguintes medidas⁷:

- para a terapia trombolítica, reverter o estado de hipocoagulabilidade rapidamente com plasma e crioprecipitado, usar sulfato de protamina (quando em uso de heparina).

Nas hemorragias que levem o perigo de vida, o uso de agentes antifibrinolíticos como o ácido Epsilon — aminocaproico ou o ácido tras-4-aminothilico-hexa-necarboxílico devem ser tentados, apesar de não haver comprovação de eficácia dos mesmos.

Outras complicações são descritas com o uso de trombolíticos. São elas: alergia (que é mais comumente associada à estreptoquinase, porém não há casos descritos com o uso de rt-PA), que raramente causa reações anafiláticas, hipotensão (ocorre mais frequentemente com estreptoquinase quando usada rapidamente), retrombose (que ocorre mais com rt-PA, tendo as plaquetas um importante papel mediador na reoclusão arterial, pois elas tanto podem contribuir como profibrinolíticos, como antifibrinolítico). Se houve predomínio de ativação plaquetária com caráter antifibrinolítico, o uso de agentes antiplaquetários com a aspirina será útil e resistência a agentes trombolíticos (também relacionado à plaquetas)^{3,7}. Nos nossos dois casos, não observamos nenhuma delas.

O insucesso no CASO 1 não pode ser atribuído ao uso de estreptoquinase, já que se trata de dois casos isolados e não de um estudo randomizado. O mecanismo de ação das duas drogas utilizadas difere, já que a estreptoquinase forma um complexo com o plasminogênio plasmático ou ligado à fibrina (com uma meia vida de 30 minutos) e o rt-PA faz uma conversão direta do plasminogênio ligado à fibrina (sendo considerado então "fibrina seletivo", desde que utilizado em doses baixas. Tem uma meia vida de 4

minutos)^{4,7,13}.

Até o presente momento não existem evidências de que uma droga seja superior à outra. Provavelmente, o insucesso no CASO 1 decorreu devido ao trombo ser mais antigo. Outras possíveis causas de fracasso também foram afastadas (embolia de outras etiologias que não o coágulo), com o exame histopatológico do êmbolo.

Em resumo, os dois casos deixam alguns ensinamentos:

1) A necessidade de um diagnóstico pre-

ciso na suspeita de embolia pulmonar, já que, sem ele, não iniciáramos as terapêuticas utilizadas, e, provavelmente, ocorreria o óbito dos pacientes.

2) O uso de trombolíticos na embolia pulmonar pode ser de grande utilidade, quando usado adequadamente, com mínimas complicações.

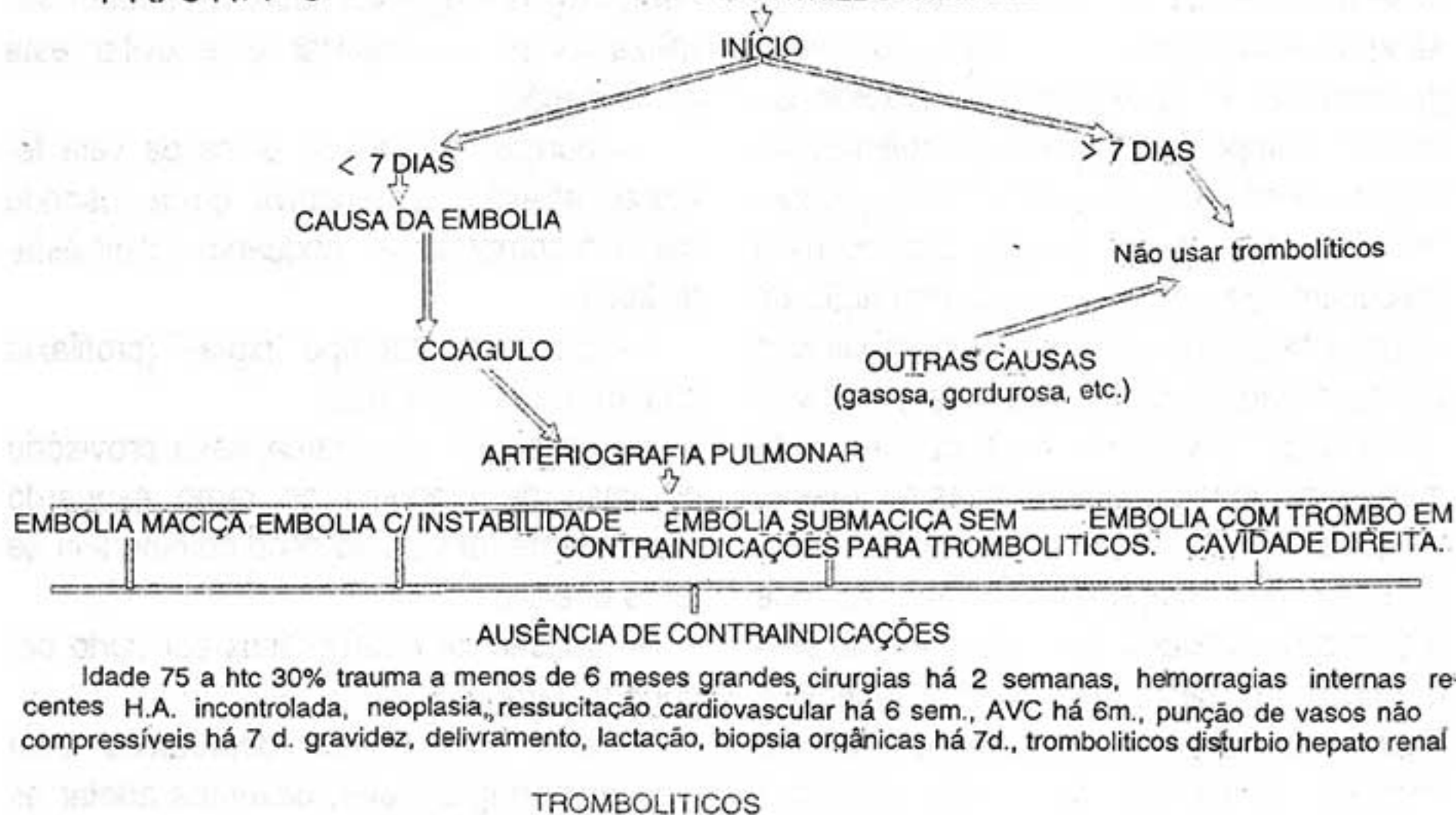
3) A embolectomia deve ser estudada, e utilizada em casos de embolia pulmonar maciça, com instabilidade hemodinâmica, nas quais a terapia trombolítica for contra-indicada ou ineficaz.

4) Há necessidade de mais estudos comparando os trombolíticos, para que possa haver uma rotina única para uso e escolha do melhor trombolítico na tromboembolia pulmonar.

5) A maior experiência com o manuseio dos trombolíticos no tromboembolismo pulmonar talvez estenda seu uso para quadros menos graves pois, usando a analogia com a obstrução coronária aguda, parece muito mais lógico dissolvermos o trombo do que simplesmente evitar a sua progressão, tratar das suas conseqüências e, confiar que nosso próprio sistema fibrinolítico venha a atuar no futuro.

A figura IX traz um resumo das possíveis indicações do uso dos agentes fibrinolíticos na embolia pulmonar.

FIGURA 9 QUADRO CLÍNICO COMPATÍVEL COM EMBOLIA



Referências Bibliográficas

- 1 — Califf, R.M., Topol, E.J., George, B.S., Boswick, J.M., Abbottsmith, C., Signon, K.N. — Hemorrhagic complications associated with the use of intravenous rt-PA in treatment of acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 85: 353-359 1988.
- 2 — Collier, B.S. — Platelets and thrombolytic therapy. *N. Eng. J. Med.* 1: 33-42 1990.
- 3 — Goldhaber, S.Z., Sasahara, A.A., Braunwald, E., Sharma, G. — Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. *Lancet* 18: 886-889 1986.
- 4 — Goldhaber, S.Z. — Optimal strategy for diagnosis and treatment of pulmonary embolism due to right atrial thrombus. *Mayo Clinics Proc.* 63: 1262-1264 1988.
- 5 — Goldhaber, S.Z., Et Al — Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*, 2:292 1988.
- 6 — Goldhaber, S.Z. — Thrombolysis in venous thromboembolism. *Chest* 97: 176S-181S 1990.
- 7 — Hitsch, D.R., Goldhaber, S.Z. — Blending time and other laboratory tests to monitor the safety and efficacy of thrombolytic therapy. *Chest* 97: 124S/131S 1990.
- 8 — Leeper, K.V.; Popovich, J. J.; Lesser, B.A. Adams, B.; Froelich, J.W.; Burke, M.W.; Shetty, P.C.; Thrall, J.H.; Steim, P.D. — Treatment of massive acute pulmonary embolism. *Chest* 1988; 93: 234/240.
- 9 — Levine, M.N., Turpie, AGG, Cruickmank, M, Hirsh, J, Andrew, M Weitz, J. — A new short infusion dosage of rt-PA in patients with venous thromboembolic disease. *Chest* 97: 168S-171S 1990.
- 10 — Localzo, J. — An Overview of thrombolytic agents. *Chest* 97: 117S/123S 1990.
- 11 — Marder, V.J., Sherry, S — Thrombolytic therapy current status'. *N. Eng. J. Med* 23: 1512-1520 1988.
- 12 — Marder, V.J., Sherry, S. — Thrombolytic therapy-current status. *N. Eng. J. Med.* 1988; 1585-1595 24.
- 13 — Meyerovitz, M.F. — How to maximize the safety of coronary and pulmonary angiography in patients receiving thrombolytic therapy. *Chest* 97: 1325-1355 1990.
- 14 — Oh, J.K., Proano, M., Frye, R.L., Johnson, C.M., Tajik, A.J., Taliencio, C.P. — Successful treatment of pulmonary embolism and associated mobile right atrial thrombus with use of central thrombolytic infusion. *Mayo Clinics Proc.* 63: 1181-1185 1988.
- 15 — Sharma, G., Bureson, V.A, Sasahara, A.A. — Effect of thrombolytic therapy on pulmonary capillary blood in patients with pulmonary embolism. *N. Eng. J. Med.* 15: 842-845 1990.
- 16 — Turpie, A.G.G., Hirsh J., Ginsberg, J.S, Et Al — "Tissue plasminogen activator V.S. heparin in deep vein thrombosis". *Chest* 97: 1365-1385 1990.