

Trombolíticos: perspectiva na terapêutica da embolia pulmonar.

Dr. Mounir Assaf

Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica
Mestre em Pneumologia da UFF
Chefe do CTI do HUAP

A terapêutica trombolítica tem sido utilizada em várias patologias clínicas, infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar, trombozes arteriais e venosas profundas, além de dissoluções de trombos murais ventriculares e de obstrução de próteses valvulares artificiais mecânicas ou biológicas.

Coube a Tillet e Garner a descoberta da Streptokinase (SK) de cultura de *Streptococcus* do Grupo C, que provocavam lise de coágulos plasmáticos. Com o desenvolvimento de ultrafiltrados, surgiu em 1949 a primeira aplicação clínica com sucesso da SK na liquefação de hematoma pleural¹. Embora no infarto agudo do miocárdio (IAM) a sua aplicação clínica tenha se iniciado em 1954, apenas em 1980, Wood e col. demonstraram, angiograficamente, a oclusão coronariana uma incidência de 87% nas primeiras quatro horas e o benefício trombolítico da SK na evolução prognóstica¹. Apesar de, inicialmente, recomendado para o tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar maciça⁸, seu grande entusiasmo pela terapêutica trombolítica no IAM, deve-se, possivelmente, à maior facilidade no manuseio desses pacientes. De acordo com a literatura^{2,5,6,8}, torna-se imperativo o uso dos trombolíticos na embolia pulmonar grave com instabilidade hemodinâmica, ocorrida há menos de uma semana, salvo raras contra-indicações; porém, seu uso rotineiro encontra-se no nosso meio em fase inicial.

A terapêutica fibrinolítica deverá ser considerada como adjuvante de atuação imediata e não substituta dos anticoagulantes, que constituem o tratamento clássico de manutenção.

Os agentes fibrinolíticos aprovados e mais utilizados são a SK purificada ("Strep-

tase, Hoescht") e a Urokinase (UK) ("Abokinase, Abbot"), que é produzida pelas células renais humanas; ambas ativam o plasminogênio produzindo a plasmina, que é uma enzima proteolítica inespecífica, atuando na lise do coágulo, digerindo a fibrina, fibrinogênio e outras proteínas coagulantes.

Atualmente, a pesquisa é dirigida para o desenvolvimento de novos ativadores do plasminogênio; com maior especificidade para a fibrina, causando menor fibrinogênólise sistêmica e baixo índice de sangramento. São considerados agentes fibrinolíticos de 2ª. geração, tais como: rt-PA (ativador do plasminogênio tecidual) obtido de culturas de células do melanoma e, mais recentemente, por técnicas do DNA recombinante o rt-PA ("Activase") scu-PA (Pro-urokinase), ativador do plasminogênio tipo urokinase de cadeia simples e de duas cadeias e os AP-SAC (complexos acilados de ativador de plasminogênio-streptokinase).

A especulação futura da terapêutica trombolítica está voltada para o sinergismo de dois agentes infundidos simultaneamente, obtendo-se maior segurança e eficácia da mesma. Foi, comprovadamente, encorajado o sinergismo da infusão de t-PA (10 mg) + scu-PA (3 mg) em 60 minutos, ou 300.00 Un. de scu-PA de duas cadeias na reperfusão coronariana dos IAM ocorridos nas primeiras quatro horas¹. De acordo com a literatura, com o crescente desenvolvimento e informação bioquímica, a combinação de anticorpos monoclonais fibrinolíticos associados a um ativador plasminogênico conhecido resultará em outra ideal alternativa terapêutica fibrinolítica¹.

Os agentes trombolíticos atualmente utilizados na prática clínica são: a SK, a UK e o rt-PA.

Existem vários protocolos de trabalhos publicados, utilizando trombolíticos em infusão contínua, em bolo⁷, ou em doses menores, concomitantemente ou não com heparina^{6,7}, além de estudos comparativos com rt-PA e UK² em tromboembolismo angiograficamente comprovado, verificando-se a efi-

cácia lítica no tromboembolismo maciço ou de artéria calibrosa, cuja recanalização rápida permitiu a queda da pressão arterial média e conseqüente estabilidade hemodinâmica. Golhaber e Col. demonstraram, mais recentemente, que o rt-PA apresenta melhor eficácia na lise do trombo e curto prazo, além de menor índice de sangramento². Por outro lado, observou-se em um estudo melhor capacidade de difusão dos pulmões nos pacientes tratados com agentes trombolíticos, do que nos tratados apenas com anticoagulantes convencionais⁵, porém ainda é especulativa a probabilidade profilática da terapia lítica na redução da freqüência de hipertensão pulmonar crônica, e conseqüentemente do índice de mortalidade.

Na monitorização terapêutica é indispensável o controle do tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, dosagem do fibrinogênio, produtos de degradação do fibrinogênio (FDPS), plaquetas e tempo de sangramento. Constituem margem de risco hemorrágico espontâneo a observação da queda do hematócrito de mais de 10 pontos; fibrinogênio em nível abaixo de 150 mg%; FDPS acima de 400 ug/ml; plaquetas abaixo de 100.000 e tempo de sangramento acima de 9 minutos. Hirsch e col. demonstram que o tempo de sangramento, seriado pode ser utilizado como um possível indicador simples e seguro de risco para sangramento, além de espelhar a atuação efetiva lítica dos fibrinolíticos⁴.

Existem critérios a serem respeitados, que podem contra-indicar o tratamento fibrinolítico, tais como: discrasia sangüinea, acidentes vasculares ou processos neoplásicos cerebrais; cirurgias, traumas ou procedimentos invasivos recentes (10 dias); hipertensão arterial grave de difícil controle. Outras situações como: idosos acima de 75 anos, hepato-renais agudos e crônicos, gestação, pós-parto e diabéticos com retinopatias hemorrágicas, são contra-indicação relativa^{1,2,3}.

A incidência de embolia pulmonar nos

Estados Unidos é estimada em 630.000 casos anuais, com índice de mortalidade de 11% na primeira hora⁹.

No Hospital Universitário Antônio Pedro, analisamos 400 necrópsias, aleatoriamente, no período de 1968/70, com incidência de 10,2% e Embolia Pulmonar (E.P.) microscopicamente diagnosticados, verificando que 52% dos pacientes eram assintomáticos.

Vinte anos após, realizamos estudo semelhante (400 necrópsias, período 88/90) e constatamos uma incidência semelhante à anterior (9,5%).

A.E.P. foi a causa mortis em 31% (1/3) dos casos, os quais poderiam, possivelmente, ter sido beneficiados com a terapêutica trombolítica. Em sua quase totalidade, eram pacientes portadores de miocardiopatia dilatada, doença atero-esclerótica avançada e neoplasia em fase de confinamento ao leito. Acreditamos que as demais patologias, observadas ao nosso estudo, ofereçam baixo risco de tromboembolismo grave.

Em conclusão, consideramos os agentes

fibrinolíticos um tratamento eficaz e rápido da recanalização da artéria pulmonar e, conseqüentemente, do cor pulmonale agudo, oferecendo menor índice de mortalidade do que a embolectomia; entretanto, a maioria dos hospitais no nosso meio estão destituídos de infra-estrutura para uma abordagem diagnóstica pronta da E.P. e recursos aquisitivos para a utilização de fibrinolíticos que a nosso ver, dia a dia, encontram maior espaço no tratamento emergencial não invasivo das ocorrências trombóticas.

Referências Bibliográficas

1 – Eric. J. Topol - Agute Coronary Intervetion - Alan R. Liss, Inc. New York 1988.
 2 – Goldhaber, S. Z., et al - "Randomised Controlled Trial of Recombinant Tissue Plasminogen Activator Versus Urokinase in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism". Lancet 2: 293, 1988.
 3 – Goldhaber, S. Z., Sasahara, A. A., Braunwald, E, Sharma, G. - "Acute Pulmonary Embolism Treated with Tissue plamino-

gem Activator". The Lancet II - 18: 886-889, 1986.
 4 – Hitsch, D.R., Goldhaber, S.Z. - "Blending Time and other Laboratory Tests to Monitor the Safety and Efficacy of thrombolytic therapy". Chest 97: 4-124S-131S, 1990.
 5 – Hyers, M.T. et al - "Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disase" - Chest 95: 375-515, 1989.
 6 – Leeper, K.V., et al - "Treatment of Massive Acute Pulmonary Embolism" - Chest 93: 234-240, 1988.
 7 – Levine, M.N., Turpie, A.G.G., Cruickmank, M., Hirsh, J., Andrew, M., Weitz, J. - A New Short Infusion Dosage of rt-PA in Patients with Venous Thromboembolic Disease". Chest 97:4 - 168S-171S, 1990.
 8 – Mader, V.J., Sherry, S. - Thrombolytic Therapy Current Status". N Eng J Med 23: 1512-1520, 1988.
 9 – Nicolau, J.G. e Col. - "Terapêutica fibrinolítica em Doenças não Coronarianas" - Arq. Bras. Cardiologia - 56: 493-497, 1991.