

TROMBÓLISE COM APSAC ENDOVENOSO EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

EXPEDITO RIBEIRO, LÉLIO ALVES SILVA, ANTÔNIA PETRIZZO, SÉRGIO P. TOROSSIAN,
JOSÉ LICÍNIO OLIVEIRA, ENIO BUFFOLLO, RENATO DUPRAT FILHO
São Paulo, SP

Objetivo — Análise dos primeiros 20 pacientes com infarto agudo miocárdio (IAM) tratados com APSAC por via venosa.

Métodos — Vinte pacientes com diagnóstico de IAM com menos de seis horas de evolução receberam 30 mg de APSAC por via venosa, em bolus. Eram 17 homens, idades entre 40 e 73 (média 54). O estudo angiográfico foi realizado aos 90 minutos e repetido em 5-7 dias após a administração da droga.

Resultados — No estudo angiográfico realizado aos 90 minutos as artérias relacionadas ao IAM eram: descendente anterior (DA) em 7 (35%) pacientes, coronária direita (CD) em 9 (45%) e circunflexa (CX) em 4 (20%), sendo que 14 (70%) estavam recanalizadas. A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de $0,49 \pm 0,15$ nos casos recanalizados e de $0,40 \pm 0,14$ nos demais. Complicações não foram observadas e no reestudo apenas um paciente apresentou reoclusão coronária.

Conclusão — Por sua fácil aplicação (bolus EV), ausência de complicações e elevado percentual de artérias recanalizadas precocemente, o APSAC parece ser eficiente droga trombolítica no tratamento dos pacientes com IAM atendidos precocemente.

Palavras-chave—Infarto do Miocárdio—Trombólise—APSAC.

THROMBOLYSIS WITH IV APSAC IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Purpose — Analysis of the first 20 patients with acute myocardial infarction (AMI) who were treated with intravenous APSAC.

Methods — Twenty patients with AMI less than 6 hours of duration of symptoms were treated with IV APSAC bolus of 30 mg. Seventeen were males, ages ranging between 40 and 73 (mean 54) years. The first angiographic study was performed in 90 minutes and 5-7 days after drug administration.

Results — In the angiographic study performed at 90 minutes the infarct-related artery were left anterior descending (LAD) in 7 patients (35%), right coronary artery (RCA) in 9 (45%) and left circumflex (LCX) in 4 (20%). In 14 (70%) of the patients had patent infarct-related artery and the mean of left ventricular ejection fraction (LVEF) was $0,49 \pm 0,15$. In six non recanalized patients the mean LVEF was $0,40 \pm 0,14$. No complications were observed, and in the second angiographic study one patient showed reocclusion of the infarct-related artery.

Conclusion—Because of easy application (IV bolus), no complication and high rate of early recanalization, IV APSAC seems to be an efficient thrombolytic agent in the treatment of patients with AMI.

Key-words — Myocardial Infarction—Thrombolysis—APSAC.

Arq Bras Cardiol 57/1: 5.8—Julho 1991

Hospital UNICOR—São Paulo.

Correspondência: Expedito Ribeiro—UNICOR—Av. São Gabriel, 359 - 01435—São Paulo, SP.

A trombose representa elemento importante no mecanismo de oclusão coronária nos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM)¹. O emprego de trombolíticos visando reperfusão miocárdica preco-

ce tem sido utilizado, nos últimos anos, inicialmente por via intracoronária e, posteriormente, por via sistêmica, com resultados satisfatórios²⁻⁴. Em nossa experiência iniciada em dezembro de 1981 inicialmente a estreptoquinase (SK) foi aplicada por via intracoronária, porém, atualmente a via por nós preferida é a sistêmica. A baixa mortalidade hospitalar em ambas as formas e a boa evolução tardia dos pacientes fez crescer o interesse em utilizar novas drogas fibrinolíticas⁵⁻⁸. O ativador tecidual do plasminogênio (r-TPA) também foi utilizado em nosso serviço com resultados atraentes⁹. Mais recentemente, na Europa e nos Estados Unidos da América o APSAC (Anisoylated Plasminogen Steptokinase Activator Complex) tem sido empregado por via venosa no tratamento de pacientes com IAM atendidos precocemente, com importante redução de mortalidade. A finalidade do presente trabalho é apresentar nossa experiência inicial com esta droga em pacientes com IAM.

MÉTODOS

No período de abril a junho de 1990, vinte pacientes consecutivos admitidos com diagnóstico de IAM foram submetidos a tratamento trombolítico com APSAC EV na dose de 30 mg aplicado em bolus (5 a 10 minutos de injeção).

O diagnóstico de IAM foi baseado nos seguintes critérios: a) dor precordial persistente; b) alterações eletrocardiográficas compatíveis (modificações do segmento ST e aparecimento de novas ondas Q); c) elevação da fração MB da creatinoquinase (CKMB); d) verificação, em posterior estudo angiográfico, das lesões obstrutivas coronárias e das alterações da função contrátil do ventrículo esquerdo.

Os pacientes foram admitidos com menos de 6 horas de evolução (com variações desde 30 minutos), idades inferiores a 75 anos e sem contra-indicações à terapêutica fibrinolítica (úlceras gástricas ativas, cirurgias recentes etc.).

Dezessete (85%) pacientes eram do sexo masculino e a idade média de 54 ± 15 anos.

Após o diagnóstico e a administração da droga, foi realizado estudo angiográfico aos 90 minutos, analisando-se a artéria relacionada ao IAM e a função ventricular através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Os pacientes foram mantidos com heparina EV contínua (1000 u/h), aspirina (325 mg VO/d) e nitroglicerina EV.

Aproximadamente uma semana após repetiu-se o estudo angiográfico e os elementos analisados foram: a perfusão da artéria coronária relacionada ao IAM e a função ventricular. O grau de perfusão anterógrada da artéria responsável pelo IAM foi analisada de acordo com a classificação empregada pelo TIMI¹⁰ (Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction), a saber: grau 0 = sem perfusão, artéria ocluída; grau 1 = mínima passagem de contraste; grau 2 = perfusão lenta de toda artéria e grau 3 = perfusão rápida.

A análise da função ventricular foi feita através da determinação da FEVE. O cálculo foi realizado a partir dos contornos do ventrículo em posição oblíqua anterior direita e foi obtido através do método de Dodge e col¹¹.

De acordo com os achados angiográficos e a evolução clínica, os pacientes foram considerados para revascularização cirúrgica se multi-arteriais com bons leitos coronarianos distais, para angioplastia os uniarteriais e biarteriais com placas favoráveis, e para o tratamento exclusivamente clínico quando as artérias eram desfavoráveis tanto para a cirurgia, quanto para a angioplastia, ou quando a lesão residual era discreta.

RESULTADOS

As características clínicas constam da tabela I. Não se observaram hipotensão arterial, reações alérgicas ou outros efeitos colaterais.

Os achados angiográficos, no estudo de 90 minutos, mostraram que as artérias relacionadas ao IAM eram: artéria descendente anterior (35%), coronária direita (45%) e circunflexa (20%). Quatorze (70%) pacientes estavam com a artéria relacionada ao IAM recanalizada (TIMI 2 OU 3) e neste grupo a média da FEVE foi de $0,49 \pm 0,15$. O controle angiográfico realizado entre 5 e 7 dias após mostrou um paciente com artéria reocluída (TIMI) e a média da FEVE foi de $0,52 \pm 0,10$, $p = ns$.

TABELA I — Características Clínicas

Idade (anos)	54 ± 15
Sexo masculino	85%
Hipertensão arterial	35%
Diabetes mellitus	5%
Tabagismo	50%
Angina prévia	55%
Infarto prévio	10%
Localização do Infarto atual	
Anterior	35%
Inferior	45%
Lateral	20%

Os tratamentos adicionais foram: angioplastia coronariana (71,4%), cirurgia de revascularização miocárdica (14,3%) e clínico (14,3%). Neste grupo recanalizado, não foram observadas complicações ou óbitos.

Os restantes seis (30%) pacientes estavam com a artéria relacionada ao IAM ocluída (TIMI 0 ou 1). A média da FEVE foi de $0,40 \pm 0,14$ (90 min) e $0,43 \pm 0,11$ (5/7 dias), $p =$. Destes, cinco pacientes foram mantidos clinicamente e um, na vigência de instabilidade clínica e hemodinâmica, 12 horas após o IAM foi submetido à angioplastia de salvamento, sem sucesso, vindo a falecer.

DISCUSSÃO

A SK é um ativador exógeno do plasminogênio que produz fibrinólise por ativação do sistema fibrinolítico natural do organismo¹². Ela se combina com plasminogênio circulante, a pró-enzima, em relação equimolar de 1:1, para formar um complexo ativador.

Assim, o complexo SK—plasminogênio converte outro plasminogênio em enzima fibrinolítica ativa (plasmina) que age na fibrina (ou fibrinogênio) gerando produtos de degradação da fibrina. Entretanto, a injeção de SK é sujeita a rápida degradação por anti-ativadores plasmáticos e também causa fibrinogênólise não específica, levando a estado lítico sistêmico, com desperdício de sua atividade que poderia ser dirigida preferencialmente ao coágulo de fibrina.

No sentido de melhorar as propriedades cinéticas do complexo SK-plasminogênio, a “proteção” química do sítio da molécula do plasminogênio foi realizado com vários grupos ACYL. O APSAC é um destes componentes (anisoylated plasminogen-SK Activator Complex) e foi selecionado para uso clínico. O APSAC (SK-acilada) é uma pró-enzima e sua ativação ocorre por remoção do grupo ANISOYL imediatamente após a administração e persiste de maneira sustentada e controlada até o final do processo bioquímico (meia vida próxima a 90-105 min). Estas propriedades farmacológicas resultam em atividade fibrinolítica mais sustentada (4 a 6 horas) que a SK EV (próxima a 1 hora), pois esta tem meia vida curta (10-18 min). Na forma ACYL, a neutralização sistêmica e a degradação são substancialmente atenuadas, resultando persistência da atividade fibrinolítica. Como resultado de ativação controlada e de contínua atividade fibrinolítica, o APSAC causa redução do trombo coronário e pode evitar a reoclusão precoce^{4,15}.

As principais vantagens do APSAC baseadas em estudos pré-clínicos são: 1. administração por simples injeção rápida e sem efeitos adversos; 2. grande potência lítica e semi-seletividade ao coágulo; 3. “clearance” plasmático controlado; 4. retenção superior no coágulo. Seis ensaios clínicos mostraram, em 288 pacientes, 77% das artérias coronárias pérvias no estudo angiográfico de 90 minutos¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹. Assim, apesar de poucos pacientes estudados, os resultados são superiores aos da SK EV.

A função ventricular foi avaliada em dois ensaios clínicos²²⁻²³ e somente um deles mostrou, na alta hospitalar, melhora da função ventricular quando se comparou APSAC EV versus placebo. O estudo AIMS (APSAC Intervention Mortality Study)⁹⁴ envolveu 1.004 pacientes com menos de seis horas do início da dor e que foram randomizados para APSAC (30 mg) ou placebo.

O eletrocardiograma foi o parâmetro decisivo no critério de inclusão e heparina foi usada nos dois grupos. Redução de 47% na mortalidade foi demonstrada em 30 dias e, baseadas na análise preliminar, o efeito benéfico do APSAC persistiu no primeiro ano. Recente análise do material completo do estudo AIMS reafirma os resultados iniciais²⁵. A injeção de APSAC EV durante 2 a 5 minutos é geralmente bem tolerada e os efeitos hipotensivos são raros e, quando presentes, discretos²⁵. Acidente vascular cerebral ocorreu em cerca de 0,6% dos pacientes e a incidência de AVC hemorrágico foi de 0,3% que é comparável à SK EV. As reações alérgicas são descritas em 1,9% e reoclusão coronária naqueles re-estudados com 24 horas sem intervenção mecânica, foi observada em somente 3,4% dos pacientes.

No nosso estudo observamos bom índice (70%) de perfusão em angiograma de 90 minutos e baixo índice (7,1%) de reoclusão. Não ocorreram hipotensão arterial, reações alérgicas ou complicações hemorrágicas.

O benefício na redução da mortalidade é importante e deverá ser objetivo principal dos estudos futuros, bem como a análise mais consistente da função ventricular. Embora, ainda não tão bem estudado quanto o SK, o APSAC já tem mostrado real valor, o que nos permite antever grande potencial no uso clínico em pacientes com IAM.

REFERÊNCIAS

1. De Wood MA, Spores J, Notske R et al—Prevalence of total coronary occlusion during early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1980;303: 987-902.

2. Rentrop P, Blanke H, Karsch KR et al—Selective intracoronary thrombolysis in myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*, 1981; 63: 307-17.
3. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK—Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl Med*. 1983; 309: 1477-82.
4. Grupo Italiano Per lo studio della streptochinase nell infarto miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1987; 1: 397-402.
5. Duprat R, Exposito RS, Duprat F° R et al—Trombólise recanalizados durante infarto agudo do miocárdio. Segmento médio de 13,5 meses. *Arq Bras Cardiol*, 1985; 45: 87-90.
6. Silva LA, Dupra F° R, Ribeiro E et al—Uso de estreptoquinase no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 48: 275-9.
7. Bellotti G, Pillegi F, Barchi C et al—Uso da estreptoquinase no infarto evolutivo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 1982; 38: 433-7.
8. Pimentel F° WA, Buchler JR, Esteves CA et al—Trombólise intracoronaria no infarto agudo do miocardio. *Arq Bras Cardiol*, 1986; 46: 177-82.
9. Ribeiro E, Silva LA, Dupra F° R et al—Trombólise com ativador tecidual do plasmingénio em pacientes com infarto agudo do miocardio. *Nota Prévia*. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 50: 329-33.
10. The TIMI Study Group—The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med*. 1985; 312: 932-6.
11. Dodge HT, Sandler EI, Batley R—Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volumes. *Am J Cardiol*, 1986; 18: 10-24.
12. Marder VJ—Pharmacology of thrombolytic agents: Implications for therapy of coronary artery thrombolysis. *Circulation*, 1983; 68 (suppl I) D: 2-5.
13. Smith RAG, Dupe RJ, Englihs PD, Green J—Fibrinolysis with acylenzymes: A new approach to thrombolytic therapy. *Nature*, 1981; 290/5806: 505-8.
14. Ferres H, Hibbs M, Smith RAG—Deacylation studies in vitro on APSAC. *Drugs*, 1987; 33: 80-2.
15. Ferres H—Pré-clinical Pharmacological Evaluation of APSAC. *Drugs*, 1987; 33 (suppl 3): 33-55.
16. Kasper W, Meinertz T, Wollschlager H et al—Early Clinical Evaluation of the intravenous treatment of acute myocardial infarction with anisoylated plasminogen streptokinase activator complex. *Drugs*, 1987; 33: 112-16.
17. Lopez-Sendon J, Seabra - G omes R, Martim Santos Fetal—Intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC) versus intravenous streptokinase (SK) in myocardial infarction (AMI) a randomized multicenter study. *Eur Heart J*. 1988; 9 (suppl A): 10-4.
18. Brochier ML, Quillet L, Kulbertus H et al—Intravenous APSAC versus intravenous streptokinase in evolving myocardial infarction. *Drugs*, 1987; 33 (suppl 3):140-5.
19. Monassier JP, Brochier M, Charbonnier B et al—Eminase versus streptokinase à la phase aique de l'infarctus Congrès de Cardiologie de Langue Française; 1987. pp. 25-30.
20. Relik-Van Wely L, Van der Pol JMJ, Visser RF et al—A preliminary report on the angiographic assessed and reocclusion in patients treated with APSAC for acute myocardial infarction (AMI). A Dutch Multicenter Study. *Eur Heart J*. 1988; 9 (suppl A): 8-11.
21. Vogt P, Schaller MD, Mannier P et al—Systemic thrombolysis in acute myocardial infarction: Bolus injection of APSAC versus infusion of streptochinase. *Eur Heart J*. 1988; 9 (suppl A)- 213-6.
22. Meinertz T, Kasper W, Schumacher M, Just H—For the APSAC Multicenter Trial Group: The German multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1988 62: 347-51.
23. Bassand, JP, Machecourt J, Cassagnes J et al—Multicenter Trial of intravenous anisoylated plasminogen stropokinase activator complex (APSAC) in acute myocardial infarction: Effects on infarct size and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 1988 13: 988-97.
24. AIM S Trial Study Group—E ffect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction—Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 1988 1: 545-49.
25. AIMS Trial Study Group—Long Term effects intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS Study. *Lancet*, 1990 335: 427-31.
26. Lew AS, Laramee P, Cercek B, Shah PK, Gans W—The Hipotensive effect of intravenous streptokinase in patients vvith acute myocardial infarction. *Circulation*, 1985; 72: 1321-26.