TERAPIA TROMBOLÍTICA INTRA-ARTERIAL INTRA-OPERATÓRIA

INTRAOPERATIVE THROMBOLITIC THERAPY

Ana Terezinha Guillaumon,TCBC-SP[1]

RESUMO: Objetivo: Apresentar um tratamento coadjuvante à desobstrução mecânica, nas oclusões arteriais agudas de membros. **Método**: A impossibilidade de desobstrução mecânica cirúrgica completa dos vasos tem levado a altas taxas de amputações. Utilizamos como coadjuvante desta a aplicação de agente trombolítico intra-operatório, intra-arterial regional, seguida da infusão de solução de diálise peritoneal à baixa temperatura. **Resultado**: Neste pequeno grupo de doentes, verificamos que o uso de fibrinolítico seguido da lavagem da árvore arterial com solução preservadora, à baixa temperatura, aumenta a taxa de sucesso cirúrgico com preservação do membro e sua função. **Conclusão**: A terapia trombolítica intra-arterial regional, associada ao uso de solução de diálise peritoneal heparinizada, apresentou um percentual de sucesso de 88,88% dos casos tratados com este método.

Descritores: Doença arterial aguda; Embolectomia; Terapia trombolítica.

INTRODUÇÃO

A oclusão arterial aguda em vasos de pequeno calibre está associada a uma desobstrução incompleta, que resulta em uma elevada taxa de amputação[1,2]. Há referências de que aproximadamente 30% das embolectomias de membros são incompletas, com demonstração arteriográfica de defeitos intravasculares, podendo chegar, segundo Quinones, em estudos experimentais, a taxas de até 80% de amputação[3,4].

A terapia trombolítica intra-arterial intra-operatória pode ser um importante coadjuvante para a desobstrução arterial em vasos de pequeno calibre, com oclusão de múltiplas artérias cuja dificuldade de acesso cirúrgico é fato freqüente. A infusão intra-arterial de agentes trombolíticos com exclusão do membro pode proporcionar diferença entre a sobrevivência e a amputação deste, sem causar risco adicional ao doente.

A utilização inicial dos agentes trombolíticos por Tillet[5], em estados patológicos diferentes mal caracterizados, e por Cliffton[6,7], assim como o desenvolvimento de novas substâncias fibrinolíticas, tem melhorado a expectativa de bons resultados. Inicialmente a infusão de agentes trombolíticos foi realizada através de procedimentos endovasculares com a colocação de cateteres para infusão contínua[8]. Esses procedimentos foram utilizados em desobstruções de enxertos e pós-angioplastias[9].

Observou-se que existem poucos estudos randomizados comparando os procedimentos cirúrgicos tradicionais e a trombólise, considerando ainda as possíveis complicações hemorrágicas, mesmo não sendo desprezíveis, quando usada de forma contínua e sistêmica. Alguns autores têm demonstrado nos últimos anos as vantagens da trombólise intra-operatória regional, porém ainda existem discussões a respeito, apesar do número mínimo de complicações. As doses utilizadas em fibrinólise locorregional são variáveis, porém as baixas são as mais recomendadas[8,10].

O objetivo deste trabalho é mostrar uma metodologia peculiar no uso de estreptoquinase em oclusões arteriais agudas, tratadas tardiamente, cujos resultados preliminares nos orientam a continuar esta padronização.

MÉTODO

Foram estudados nove doentes com média de idade de 53,44 anos, sendo oito do sexo masculino e um do sexo feminino. Todos apresentavam oclusão arterial aguda do membro inferior, com tempo médio de oclusão arterial de 11,33 dias (entre quatro e 20 dias) (Tabela 1).

1. Professora Doutora do Departamento de Cirurgia. Disciplina de Moléstias Vasculares Periféricas. Coordenadora do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Recebido em 7/6/1999
Aceito para publicação em 10/5/2001
Trabalho realizado no Serviço de Urgência do Hospital de Clínicas e Disciplina de Moléstias Vasculares Periféricas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Tabela 1
Característica quanto a sexo, idade e tempo de sintomas

Nº do doente	*Idade*	*Sexo*	*Tempo de sintomas (dias)*
1	76	M	8
2	63	F	4
3	42	M	20
4	54	M	20
5	38	M	6
6	58	M	8
7	55	M	10
8	53	M	8
9	42	M	18

O quadro clínico apresentado pelos doentes foi: cinco doentes apresentaram dor isquêmica de repouso; sete diminuição da sensibilidade táctil, térmica e dolorosa; quatro alterações motoras importantes que levavam à incapacidade funcional do membro; seis cianose, sendo que em três a cianose era de todo o pé; dois a cianose era do antepé e um em dois pododáctilos. Apenas um doente apresentava necrose e flictenas, do dorso de pé até o tornozelo. Dois doentes apresentavam história pregressa de claudicação intermitente limitante e em todos havia diminuição da temperatura do pé.

Em relação aos fatores de risco, dois doentes eram tabagistas e um era cardiopata. Como doença concomitante um dos pacientes apresentava neoplasia de cólon já tratada cirurgicamente e por radioterapia.

A indicação cirúrgica foi feita considerando o quadro agudo e a iminente perda do membro de forma total ou parcial.

A técnica empregada para a desobstrução arterial foi a classicamente utilizada, com a abordagem cirúrgica direta da artéria ocluída, fazendo-se uma arteriotomia e passagem do cateter de Fogarty para a retirada do agente oclusor. Foi realizada a arteriografia intra-operatória, pós-desobstrução mecânica (Figura 1). Nos casos descritos neste trabalho, não houve a desobstrução das artérias distais e com a impossibilidade técnica de acesso cirúrgico direto, pelo calibre dos vasos, foi realizado o cateterismo arterial no sentido distal da artéria poplítea. Em seguida foi utilizada a faixa de Esmarch em terço distal de coxa, com a função de manguito pneumático e após foi feita a venotomia, no sistema venoso profundo, abaixo do local de colocação da faixa de Esmarch. A partir daí, procedeu-se à infusão intra-arterial do agente trombolítico (750.000UI de estreptoquinase) diluído em 200ml de solução salina a 0,9%, tendo como tempo de infusão um período de 20 minutos. Foi observada a saída de solução sanguinolenta, que foi clareando paulatinamente, durante a infusão.

Figura 1 — *Arteriografia intra-operatória pós-desobstrução mecânica.*

Completou-se o procedimento com a infusão intra-arterial de solução de diálise peritoneal a 1,5% heparinizada, gelada (aproximadamente 15ºC), pelo tempo médio de 20 minutos. Durante todo o procedimento a observação macroscópica da coloração da solução que saía pela veia foi feita e quando essa se tornou incolor foi interrompida a infusão. Finalizada esta etapa, foi realizada a arteriografia intra-operatória pós-trombólise, com intuito de analisar precocemente a efetividade do agente trombolítico (Figura 2).

O seguimento dos doentes foi em média de 48,77 meses, com o tempo variando entre 24 e 76 meses.

RESULTADOS

A avaliação imediata do procedimento foi feita no intra-operatório pela realização da arteriografia. Dos nove doentes submetidos à desobstrução arterial, em oito houve melhora da vascularização das artérias distais demonstrada pelo estudo arteriográfico; em um doente não se verificou nem melhora arteriográfica nem de perfusão do membro.

Após 30 minutos de liberação do fluxo pós-desobstrução, sete doentes apresentaram boa perfusão tecidual,

Figura 2 — *Arteriografia intra-operatória pós-desobstrução mecânica e trombólise.*

em um a demora foi de seis horas após o procedimento, embora não apresentasse queixa dolorosa isquêmica; e outro doente não apresentou melhora em nenhum momento.

A avaliação dos doentes nos primeiros 30 dias pós-cirurgia, demonstrou boa perfusão tecidual com manutenção da viabilidade do membro, bem como de sua função, em oito doentes. O doente que não apresentou melhora em nenhum momento foi submetido à amputação suprapatelar no oitavo dia de pós-operatório.

A avaliação dos doentes no pós-operatório tardio (média de 48,77 meses) evidenciou que os oito estavam com as artérias pérvias, com o membro íntegro e com função normal. Apresentavam-se sem claudicação e com vida normal, dentro do permitido pelas suas condições clínicas (Tabela 2).

Tabela 2
Seguimento dos doentes (follow up)

Número de doentes	*Tempo de evolução em meses*
1	76
2	72
3	0
4	64
5	62
6	59
7	55
8	27
9	24
Tempo médio = 48,77 meses	

DISCUSSÃO

A desobstrução arterial mecânica em oclusões arteriais agudas tem sido um procedimento cirúrgico de urgência no restabelecimento do fluxo arterial; porém nem sempre o ato operatório tem resolvido com eficácia a restauração do fluxo arterial e a conseqüente viabilidade do membro. Vasos cujo calibre permite o acesso cirúrgico, têm maior possibilidade de bom resultado com aquela conduta; porém naqueles da microvasculatura (distal), cuja inacessibilidade cirúrgica é fato, a desobstrução arterial pode comprometer o sucesso de uma operação[2]. Destarte, a cirurgia arterial deve ter como objetivo não somente a desobstrução do vaso principal, como também uma melhora de vasculatura distal, porque é esta que vai dar vazão do sangue aos tecidos e manter o leito vascular aberto. Assim, foi feito um protocolo para intervenções de desobstrução de urgência, em que se realiza o procedimento, juntamente com o uso de trombolíticos por via intra-arterial, seguido de lavagem da árvore arterial com solução de diálise peritoneal, de forma a preservar o membro[3,9]. Deve-se considerar que o tempo médio de oclusão dos membros tratados por esta técnica foi de 11,33 dias, variando entre quatro e 20 dias. A literatura apresenta trabalhos com tempo de oclusão variável, porém aceita o uso de fibrinolíticos em oclusões arteriais de até quatro semanas[1].

O cateter de Fogarty, desde 1963, tem se constituído em um dispositivo comumente utilizado para remoção de trombos ou êmbolos arteriais, mecanicamente, em oclusão arterial aguda. Apesar de tal avanço tecnológico ter modificado o prognóstico da doença tromboembólica, esta abordagem cirúrgica não se mostrou eficaz em todos os casos e não está isenta de complicações[12]. Assim, vários estudos foram realizados com o intuito de melhorar o tratamento da doença arterial oclusiva aguda, tanto estudos de técnica cirúrgica como uso de drogas fibrinolíticas.

A incapacidade de restaurar a perfusão para a extremidade isquêmica pode estar relacionada com a presença de um trombo residual na artéria[13] ou com a presença de um trombo distal inacessível cirurgicamente[1].

A utilização da estreptoquinase após tromboembolectomia cirúrgica malsucedida descrita por Cotton em 1962 e aplicada posteriormente[14,15] tem levado a aceitação cada vez maior da terapia proposta. Os agentes trombolíticos têm sido empregados em doentes com trombo residual como recurso para restabelecer a reperfusão de um vaso ocluído e da microvasculatura[4,16]. Nenhum dos doentes deste grupo estudado apresentou complicações hemorrágicas rela-

cionadas com o uso do trombolítico em associação com o procedimento de desobstrução operatória. A trombólise intra-operatória como um coadjuvante da desobstrução mecânica, por cateter munido de balonete, passou a constituir uma técnica cada vez mais aceita para eliminar das artérias trombos residuais, ou em vasos distais. Porém, quando a medicação é administrada sistemicamente, alguns doentes necessitam de doses tão altas de agentes trombolíticos para remover o trombo que as condições hemorrágicas são uma complicação freqüente e perigosa já que o tempo necessário para a infusão do agente fibrinolítico é longo, o que implicaria ter o tecido capacidade de suportar a isquemia prolongada[17].

Na tentativa de reduzir a incidência de hemorragia e de aprimorar a eficácia, foi elaborada uma técnica capaz de isolar a extremidade na qual será feita a trombólise, antes da infusão de agentes trombolíticos, impedindo, assim, que ele venha ativar a fibrinólise sistêmica[18].

A perfusão do membro isolado com agentes trombolíticos amplia ainda mais o valor da terapia transoperatória, por permitir a aplicação de doses altas, sem o risco de alcançar a circulação geral, portanto, pode ser usada em doentes em pós-operatório recente de uma intervenção de grande porte, em que a aplicação do trombolítico apresenta contra-indicação absoluta, como isquemia grave com necrose de membro, sangramento interno ativo, acidente vascular cerebral prévio inferior a três meses ou doenças intracranianas[14]. Devendo ser consideradas, ainda, as contra-indicações relativas como operações de grande porte ou trauma recente, sangramento no trato gastrointestinal, hipertensão arterial grave, doença valvular cardíaca, fibrilação arterial, endocardite, alterações da coagulação, gravidez, doença hepática grave, enxerto arterial prévio em que se usou prótese não pré-coagulada; e as contra-indicações específicas como alergia conhecida, infecção estreptocócica recente e terapia prévia com tempo inferior a seis meses.

Situações clínicas em que a trombólise por cateterismo arterial percutâneo, em oclusões agudas, não é apropriada ou está contra-indicada, bem como doentes em que o grau de isquemia é tão intenso, que o tempo necessário para restabelecer o fluxo por trombólise com infusão contínua e sistêmica resultaria na perda do membro, também são condições propícias para a trombólise regional. O uso de agentes trombolíticos se aplicou primeiro em trombose venosa profunda e atualmente nos procedimentos arteriais de desobstrução. A trombólise está principalmente indicada em oclusão arterial aguda abordada tardiamente ou pós-restauração arterial, cuja atividade do agente trombolítico ao entrar em contato com o plasminogênio forma um complexo estreptoquinase-plasminogênio ou estreptoquinase-plasmina, desobstruindo o leito vascular. Este ocorre pela ativação do sistema fibrinolítico que, embora de baixo custo, pode produzir reações alérgicas quando entra na circulação sistêmica. Assim, após o uso do agente fibrinolítico, optamos pela infusão do membro com solução de diálise peritoneal a 1,5%, heparinizada, em baixa temperatura (15ºC), considerando que desta forma manterá o leito vascular lavado e livre de trombos e fibrinolítico, solução esta que mostrou ter efeitos preservadores em trabalhos experimentais[19,20]. A baixa temperatura utilizada aqui também demonstrou em trabalhos experimentais uma diminuição do metabolismo celular e conseqüentemente menos produção de radicais livres por mecanismo anaeróbio[20]. Altas doses dos agentes trombolíticos ("em bólus") promovem mais rapidamente a lise do trombo do que doses baixas[2,10]; reduzem o tempo de infusão em relação à fibrinólise por cateterismo arterial[5], e também vão atuar naqueles vasos cuja inacessibilidade cirúrgica é fato, corroborando para uma taxa de sucesso mais alta, pois os mecanismos de ação são específicos para o trombo rico em fibrina. Assim, a trombólise arterial com exclusão do membro, em princípio elimina a possibilidade de complicações, ampliando o uso deste método, pois pode ser utilizada infusão de altas doses de trombolítico com tempo curto.

A baixa temperatura utilizada aqui também demonstrou em trabalhos experimentais uma diminuição do metabolismo celular e conseqüentemente menos produção de radicais livres por mecanismo anaeróbio[20].

O resultado preliminar com este pequeno grupo demonstrou que o uso do fibrinolítico intra-arterial em grandes doses, com a exclusão do membro, auxilia na manutenção da restauração do fluxo arterial após desobstrução de urgência principalmente quando se verifica que vasos inacessíveis cirurgicamente, como os distais e a microvasculatura, estão ocluídos. É importante considerar que os doentes tratados por este método já apresentavam um tempo de oclusão grande que freqüentemente compromete o sucesso de uma desobstrução arterial de urgência, porém os resultados obtidos são coincidentes com a literatura atual.

Conclui-se que a terapia trombolítica intra-arterial regional associada ao uso de solução de diálise peritoneal heparinizada à baixa temperatura pode auxiliar na desobstrução arterial aguda, principalmente quando o tratamento é realizado tardiamente. A preservação do membro e de sua função apresentou um percentual de sucesso de 88,88% dos casos tratados com esta metodologia, o que autoriza sua aplicação quando necessário e dentro do protocolo proposto.

ABSTRACT

Background: *The purpose of this study is to show that auxilliary drug therapy associated with a mechanical desobstruction in acute arterial occlusions will result better treatment.* ***Method:*** *The impossibility of complete surgical desobstruction in arterial occlusion, would been a great deal of amputations. The author presents a surgical treatment with Fogarty catheter, local intra arterial thrombolitic therapy and in sequence the use of heparinized cold dialysis soluctions.* ***Results:*** *The little group of patients (n = 9) show us that the use of the fibrinolitic agent with sequencial perfusion of preservation solution gets us surgical success with anatomic and fisiologic preservation of the members.The follow up would been 48,77 months (24-76 months).* ***Conclusion:*** *The local intra arterial thrombolitic therapy and the use of heparinized cold dialysis solution, associated at the mechanical desobstruction with Fogarty catheter presents 88,88% of success in cases treated.*

Key Words: *Arterial oclusion; Embolectomy; Thrombolitic therapy.*

REFERÊNCIAS

1. Andaz S, Shields, DA, Scurr, JH et al. Fibrinolisis en la isquemia aguda de la extremidad. Eur. Vasc. Surg., 1993, 7: 595-603.
2. Katzen BT, Vean Breda A. Low dose streptokinase in the treatment of arterial occlusions. A.J.R. 1981, 136: 1171-1178.
3. Quinones-Baldrich WJ, Zierler, RE, Hiatt JC. Intraoperative fibrinolitic therapy: and adjuvant to catheter tromboembolectomy. J. Vasc. Surg. 1985, 2: 219-326.
4. Quinones-Baldrich, WJ, Ziomek S, Henderson TC, Moore WS. Intraoperative fibrinolitic therapy: experimental evaluation. J. Vasc. Surg. 1986 4: 229-236.
5. Tillet, WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desosyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. J. Clin. Invest. 1949, 28: 173.
6. Cliffton EE. The use of plasmin in humans. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1957, 68, 209-229.
7. Cliffon EE. Grossi CE. Investigations of intravenous plasmin (fibrinolysin) in humans: physiologic and clinical effects. Circulation 1956, 14: 919.
8. Dotter CT, Rosch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low dose streptokinase. Radiology 1974, 111: 31-37.
9. Lebolt SA, Tiscano J, Cho SR. Treatment of peripheral arterial obstruction with streptokinase: result in arterial vs graft occlusions. A.J.R. 1988, 151: 589-592.
10. Hess H, Inquish H, Mietasch KA, Rath H. Local low dose fibrinolytic infusions of peripheral arterial occlusions. N. Engl. J. Med. 1982, 307: 1627-1630.
11. Matas do Campo M, Gomez Palones F, Fernandez Valenzuela V, et al. Intraarterial urikinase for acute native arterial oclusion of the limbs. Ann. Vasc. Surg., 1997, 11: 565-573.
12. Plecha FR and Pories WJ. Intraoperative angiography in the immediate assessment of reconstruction. Arch Surg. 1972, 105: 902-907.
13. Shortell CK, Ouriel K. Thrombolysis in acute peripheral arterial occlusion: predictors of immediate success. Ann. Vasc. Surg.1994, 8: 59-65.
14. Tsapogas M.J. The role of fibrinolysis in the treatment of arterial thrombosis. Experimental and clinical aspects. Ann R Coll Surg Engl 1964, 24: 293-313.
15. Comerota AJ, White JV, Grosh JD. Intraoperative intraarterial thrombolitic therapy for salvage of limbs in patients with distal arterial thrombosis. Surg. Gynecol. Obstet. 1989, 169: 283-289.
16. Tottle AJ, Bettmann MA. How useful is thrombolysis for peripheral vascular disease? Choices in Cardiology, 1994, 8: 27-30.
17. Valenzuela VF, Torremorell MB, Garcia, BA, et al. Trombolíticos sobre artéria nativa, cap 14 in: Novedades Farmacológicas en las Vasculopatías, Eduardo Ros Die, Ed. J. Uriach & Cia, S.A., Barcelona, 1998.
18. Lawrence PF and Sheffield CW. Intraoperative thrombolytic therapy in an isolated limb with peripheral arterial occlusive disease. Unpublished data.
19. Guillaumon AT, Figueiredo JF. Estudo experimental, em ratos, da conservação renal após perfusão e auto transplante. J. Bras. Nefrol. 1995, 17(2), 115-121.
20. Guillaumon AT, Moraes AC. Estudo experimental do uso de solução preservadora durante oclusão arterial intra-operatória. Ver. Col. Bras. Cirurgiões, 1995, 22(2): 57.

Endereço para correspondência:
Dra. Ana Terezinha Guillaumon
Rua Dr. Carlos Guimarães, 230/12
13024-200 — Campinas-SP