

# O valor atual da trombólise na oclusão arterial aguda do membro inferior

*Current value of thrombolytic therapy for acute peripheral arterial occlusion*

Fabio H. Rossi<sup>1</sup>, Nilo M. Izukawa<sup>2</sup>, Lannes A. V. Oliveira<sup>1</sup>, Domingos G. Silva<sup>1</sup>

## Resumo

A oclusão arterial aguda dos membros inferiores pode ser definida como deficiência súbita de perfusão sanguínea tecidual, levando ao risco de perda da capacidade funcional do membro. A revascularização precoce do leito arterial comprometido corresponde ao princípio terapêutico mais importante. Na atualidade, além da revascularização cirúrgica, a infusão de trombolíticos vem sendo utilizada com resultados satisfatórios em alguns estudos. Neste artigo, procuramos demonstrar os principais conceitos e o valor atual da terapia fibrinolítica, através da revisão dos principais estudos que utilizaram agentes trombolíticos na oclusão arterial aguda de membros inferiores.

**Palavras-chave:** terapia fibrinolítica, membros inferiores, artérias.

A oclusão arterial aguda (OAA) dos membros inferiores pode ser definida como uma deficiência súbita de perfusão sanguínea tecidual, levando à perda da capacidade funcional desses membros. A tromboembolectomia ainda é o tratamento de escolha para esta desordem. Contudo, recentemente, a trombólise tem sido proposta como uma alternativa menos invasiva que poderia, até mesmo, vir a substituir a cirurgia em alguns casos específicos.

O enfoque desta revisão será centrado na terapêutica trombolítica, uma vez que a terapêutica cirúrgica convencional está muito bem definida, mas as possibilidades da terapêutica trombolítica poderiam ser mais conhecidas e aplicadas em situações especiais.

## Abstract

Acute arterial occlusion of the lower limbs can be defined as a sudden deficiency of tissue blood perfusion, which leads to the risk of loss of limb functional capacity. Early revascularization of the affected arterial wall is the most important therapeutic principle. Today, in addition to surgical revascularization, thrombolytic infusion has been used with good results in some studies. In this article, we attempt to demonstrate the main concepts and the current value of thrombolytic therapy through the review of the most important studies that employed thrombolytic agents to treat acute arterial occlusion of the lower limbs.

**Key words:** thrombolytic therapy, lower extremity, arteries.

## Fisiopatologia da oclusão arterial aguda

Os sinais e sintomas da oclusão arterial aguda dependem do local de interrupção do fluxo, da velocidade da ocorrência da trombose primária e secundária (rede de colaterais), do número e do grau de desenvolvimento prévio de colaterais, do grau de lesão da microcirculação e da etiologia da obstrução (trombose, embolia)<sup>1</sup>. A maioria dos pacientes afetados são portadores de co-morbidades que podem levar a complicações graves, locais ou sistêmicas. A coronariopatia e a insuficiência cardíaca ou renal são exemplos de antecedentes que podem interferir na evolução clínica desses pacientes.

Raramente, ocorre isquemia grave quando existem obstruções segmentares e gradativas de um segmento arterial. Na oclusão crônica da artéria femoral superficial, freqüentemente ocorre apenas claudicação intermitente, devido ao fluxo arterial na rede de colaterais existente entre a artéria femoral profunda e a artéria poplítea (artérias geniculares). Entretanto, na obstrução associada da artéria poplítea, pode ocorrer dor de repouso e lesão tecidual isquêmica.

1. Cirurgião Assistente, Setor de Cirurgia Vascular, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo.  
2. Cirurgião Chefe, Setor de Cirurgia Vascular, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo.

Na embolia de origem cardíaca, a obstrução arterial tende a ocorrer na bifurcação da artéria femoral comum, interrompendo o fluxo sanguíneo abruptamente para as artérias femoral superficial e profunda. Nessa situação, o sistema de colaterais é praticamente ausente e o membro torna-se agudamente isquêmico, com dor, palidez, parestesia, frialdade e, por último, parestesia.

### Diagnóstico

Tradicionalmente, a oclusão arterial é classificada em aguda ou subaguda<sup>2-4</sup>. A oclusão arterial aguda é caracterizada por início abrupto, bem definido pelo paciente, com menos de 14 dias de evolução clínica. A oclusão subaguda é insidiosa, mal definida pelo paciente quanto ao início dos sintomas e, freqüentemente, com tempo de evolução superior a 14 dias.

Os resultados terapêuticos e a morbi-mortalidade relacionam-se com a gravidade dos sintomas presentes no momento da intervenção cirúrgica<sup>2,3</sup>. Rutherford et al., levando em consideração essa associação, publicaram classificação de grau de isquemia na tentativa de universalizar e comparar os resultados apresentados em publicações<sup>4</sup> (Tabela 1).

A maioria dos autores preconiza a arteriografia precoce, seguida de cirurgia ou trombólise, no grupo I e IIa e tratamento cirúrgico imediato, com arteriografia intra-operatória, no grupo IIb. No grupo III, a maioria dos autores indica a amputação.

### Métodos de tratamento

Atualmente, as principais alternativas terapêuticas para restaurar o fluxo arterial pulsátil são as várias formas de restauração vascular (tromboembolctomia, endarterectomia, enxerto autólogo ou heterólogo e angioplastia) e a trombólise.

#### *Tromboembolctomia*

A tromboembolctomia com cateter-balão foi introduzida por Fogarty et al.<sup>5</sup> em 1963 e passou a ser a intervenção cirúrgica mais freqüentemente utilizada na isquemia aguda de membros inferiores. Sua utilização mais precisa e aceita seria em casos de embolia arterial, o que não ocorre na trombose arterial subaguda e crônica, em que muitos autores preferem a realização de enxerto arterial primariamente<sup>6-9</sup>.

Blaisdell et al. demonstraram que a tromboembolctomia, mesmo em casos de embolia, não representava método totalmente inócua. Verificaram alta taxa de mortalidade (25%) associada com a utilização desse método terapêutico e porcentagens menores (7,5%) quando o tratamento inicial era realizado através de heparinização sistêmica, estabilização clínica e cirurgia de revascularização para aqueles membros que evoluíssem com viabilidade e amputação para os que piorassem<sup>10</sup>. Mesmo que este tratamento clínico-observacional tenha sido associado com menores índices de mortalidade, seu alto índice de amputação (33%) não foi bem aceito pela comunidade vascular.

**Tabela 1** - Classificação clínica da isquemia aguda de membros inferiores (SVS/ISCVS)<sup>4</sup>

Categoria	Prognóstico	Achados Clínicos		Sinais ao Doppler	
		Perda Sensória	Paresia	Arterial	Venoso
I. Viável	Sem risco de perda imediata de membro	Ausente	Ausente	Presente	Presente
II. Em risco					
a. Potencial	Bom prognóstico se tratado precocemente	Ausente ou mínima (artelhos)	Ausente	Freqüente-ausente	Presente
b. Imediato	Bom prognóstico se tratado imediatamente	Maior que em artelhos, dor em repouso	Moderada	Usualmente ausente	Presente
III. Irreversível	Perda tecidual importante, lesão neurológica irreversível	Profunda	Paralisia	Ausente	Ausente

Outros autores também observaram altos índices de mortalidade associados com a tromboembolia<sup>3,11</sup> (Tabela 2).

**Tabela 2** - Morbi-mortalidade em cirurgia de tromboembolia na isquemia aguda de membros inferiores

Autor	Ano	Etiologia	Amputação	Mortalidade
Blaisdell <sup>10</sup>	1978	Embolia Trombose	30%	25%
Jivegard <sup>3</sup>	1986	Embolia Trombose	16%	18%
Yeager <sup>11</sup>	1990	Trombose de enxerto	6%	23%

### **Trombólise**

A utilização de trombolíticos na oclusão arterial aguda de membros inferiores (< 14 dias) vem demonstrando bons resultados. Mesmo naqueles pacientes em que não há revascularização total, a trombólise parece diminuir a complexidade da cirurgia necessária para o salvamento do membro.

Ativadores do plasminogênio como estreptoquinase e ativadores teciduais do plasminogênio recombinantes têm sido administrados com resultados promissores<sup>12-79</sup>. Podem ser infundidos através de cateteres para promover a trombólise dos trombos primários e secundários, presentes em troncos e ramos arteriais (com isso promovendo menor resistência ao fluxo sanguíneo) e no leito arterial a ser revascularizado, levando à melhora do prognóstico da revascularização subsequente no caso da angioplastia ou cirurgia de revascularização ampliada do leito arterial isquêmico.

Entretanto, na atualidade, o tempo necessário para a lise e a trombose recorrente são os principais fatores limitantes à utilização dessa técnica. Dependendo do sítio de oclusão, do número de segmentos arteriais envolvidos e do local de infusão do agente trombolítico, o índice de sucesso terapêutico pode variar entre 50% e 88% e o de reoclusão entre 20% e 50%<sup>60,69</sup>.

### **Ativadores teciduais do plasminogênio (ATP) e similares**

O evento final comum na formação do coágulo é a quebra enzimática da molécula do fibrinogênio em fibrina e trombina. A rede de fibrina é responsável pelo

aprisionamento das plaquetas e das hemácias, causando a formação do trombo. A lise enzimática da rede de fibrina no interior do trombo é alcançada através da formação da plasmina pelo ativador tecidual do plasminogênio (ATP). A plasmina, cadeia polipeptídica natural secretada pelo endotélio, é a principal responsável pelo processo fibrinolítico endógeno. Além de ser responsável pela quebra na estrutura da fibrina, a plasmina pode converter o ATP em dupla molécula<sup>40,41</sup>. Atualmente, o agente ativador mais utilizado é a alteplase/actilise (Activase; Genentech, São Francisco, Califórnia, EUA). Representa protease de cadeia simples, obtida através de técnicas genéticas recombinantes.

Além disso, outros três agentes fibrinolíticos são utilizados nos Estados Unidos: estreptoquinase (EK) (Streptase; Astra Pharmaceuticals, Wayne, Filadélfia); anistreplase (Eminase; Roberts Pharmaceutical Corporation, Eatontown, Nova Jérsei); e reteplase (Retavase; Centocor, Inc, Malvern, Filadélfia).

A EK representa uma enzima proteolítica produzida pelo estreptococo b-hemolítico e foi o primeiro agente fibrinolítico a ser utilizado por Charles Dotter em 1974<sup>26</sup>. Apesar de ser efetiva na lise do coágulo, possui a desvantagem de ser antigênica; anticorpos circulantes sanguíneos após infecção estreptocócica ou administração prévia podem causar reações alérgicas ou diminuir a biodisponibilidade da droga. Estudos comparativos demonstraram que a EK é inferior à uroquinase (UK) (cuja comercialização foi suspensa) e aos ativadores recombinantes em seu potencial lítico para trombose de membros inferiores. Esses estudos também demonstraram que os ativadores recombinantes levam à lise mais precocemente quando comparados à EK ou à uroquinase<sup>43</sup>.

A anistreplase representa um complexo intermediário estabilizado da plasmina humana e da EK, aprovado para o uso no infarto agudo do miocárdio. Possui potencial antigênico relacionado com o estreptococo b-hemolítico, e não existem trabalhos publicados com sua utilização na oclusão arterial de membros inferiores.

A reteplase é uma molécula mutagênica, recombinante do ativador tecidual do plasminogênio recombinante (ATP-r). No momento, está aprovada para a utilização na isquemia aguda do miocárdio e está sendo utilizada em estudos clínicos em oclusão arterial aguda de membros inferiores. Entretanto, os resultados ainda não foram publicados.

A uroquinase (UK) foi muito utilizada até 1999, quando o FDA (EUA) suspendeu sua comercialização<sup>38,39</sup>. A UK é produzida através da cultura de células humanas neonatais renais. Suas principais vantagens seriam o baixo potencial de imunogenicidade e o menor risco de sangramento quando comparada à EK. Recentemente, a droga foi geneticamente seqüenciada e sua forma recombinante está sendo pesquisada em estudos clínicos; provavelmente, em breve, deverá ser liberada para comercialização na América do Norte.

### ***Ativador tecidual do plasminogênio recombinante (ATP-r)***

A utilização do ativador tecidual do plasminogênio recombinante (ATP-r) foi, inicialmente, liberada pelo FDA para casos de infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar aguda e acidente vascular cerebral agudo em 1987. A utilização de ATP-r na oclusão arterial aguda de membros inferiores representa método ainda em estudo. Os critérios clínicos de inclusão, concentrações de infusão, método de administração, tratamento das complicações e outros fatores relacionados ao tratamento trombolítico ainda não estão bem definidos (Tabela 3). Entretanto, existem alguns estudos demonstrando a eficácia e a segurança da utilização do ATP-r na oclusão arterial aguda de membros inferiores<sup>32,44</sup>.

### ***Experiência clínica com trombolíticos***

A introdução de novas técnicas deve ser, preferencialmente, precedida da comparação com aquelas que possuam eficácia e resultados de longo prazo conhecidos. Dessa forma, vários estudos foram realizados utilizando-se a trombólise na oclusão arterial aguda dos membros inferiores na tentativa de demonstrar seus potenciais benefícios.

O uso de trombolíticos na oclusão arterial aguda iniciou-se apenas em meados da década de 1950. Tillet & Garner descobriram a EK na década de 1930<sup>12</sup>. Entretanto, a antigenicidade e a impureza limitavam a sua utilização ao território extravascular, como na dissolução de hematomas torácicos<sup>75</sup>. Apesar da experiência inicial de Tillet, realizada em 11 voluntários<sup>76</sup>, Clifton & Grossi foram os primeiros a publicar um estudo sobre o uso da EK intravascular para a dissolução de trombos<sup>77</sup>. Sherry et al. estudaram a aplicabilidade clínica da droga<sup>78</sup>, que foi liberada para a utilização em 1977<sup>13,79</sup>. Desde então, vários estudos foram realiza-

**Tabela 3** - Critérios de exclusão no tratamento com ATP-r

Eventos
• Hemorragia recente
• Embolização arterial proximal
• Hipertensão severa
• Diátese hemorrágica ou presença de fator de risco para sangramento (ex.: úlcera péptica)
• Acidente vascular cerebral hemorrágico nos dois meses anteriores
• Cirurgia de grande porte recente (< 10 dias)
• Politraumatismo recente (< 2 semanas)
• Infecção de enxerto
• Endocardite infecciosa
• Impossibilidade de ultrapassar a oclusão com fio-guia
• Impossibilidade de tratamento por mais de 24 horas (isquemia crítica)
• Lesão isquêmica irreversível
• Trombose arterial com isquemia severa e leito distal favorável a revascularização
• Gravidez
• Ausência de consentimento médico informado

Yusuf et al., 1995<sup>44</sup>; Berridge et al., 1991<sup>32</sup>

dos utilizando-se diversas concentrações e vias de infusão<sup>14-24</sup>.

A administração de altas concentrações de EK por via endovenosa (100.000 U/h) está relacionada com elevado risco de sangramento (15 a 35%) e de morte (5 a 10%)<sup>17</sup>. Graor & Dotter foram os primeiros a utilizar baixas doses administradas através de cateteres<sup>25,26</sup>. Em 1983, Berni et al.<sup>17</sup> publicaram estudo prospectivo, demonstrando a experiência inicial com a utilização de baixas doses (5.000 U/h) de EK em 16 pacientes acometidos por trombose arterial aguda. Obtiveram sucesso em 75% dos casos e não observaram influência da etiologia (trombose ou embolia), do tempo de evolução (máximo de 14 dias; 75% < três dias) e do local da oclusão arterial (artéria nativa, enxerto autólogo ou heterólogo) nos resultados. A maior limitação do uso da técnica foi o tempo necessário para a trombólise completa (37,5 +/- 17,5 h).

Apesar da infusão loco-regional, com o cateter posicionado imediatamente proximal ao local da obstrução, houve hipofibrinogenemia (100 mg/dl) em cinco pacientes, ocorrendo complicações hemorrágicas menores em quatro desses pacientes. O uso concomitante de heparina (300-500 U/h) aumentou o risco de

sangramento sem haver aumento do potencial trombolítico. Não houve caso de intolerância ou reação alérgica à EK nesse estudo. Os autores concluíram que o tratamento com EK deveria ser utilizado seletivamente, dependendo do grau de isquemia, da etiologia da obstrução e do estado clínico do paciente. Sugeriram, também, que a infusão inicial de *bolus* com 50.000 U, seguida de dose de manutenção com 5.000 U/h, poderia diminuir o tempo necessário para lise do trombo sem aumentar o potencial hemorrágico, dado que não foi confirmado por estudos posteriores.

Mais tarde, Kakkasseril *et al.*<sup>18</sup>, utilizando dose de 5.000 a 10.000 U/h sem associação de heparina, obtiveram sucesso terapêutico em 43% de 35 pacientes portadores de isquemia aguda de membros inferiores (embolia/trombose: 14 pacientes; trombose de enxerto: 21 pacientes). O uso da EK mostrou resultados mais favoráveis em artérias nativas (50%), em segmentos arteriais proximais e de alto fluxo e em enxertos venosos autólogos. Nos enxertos realizados com prótese, houve sucesso em 19% dos casos. As complicações observadas foram a embolização distal (quatro pacientes) e a perda de membro (dois pacientes). As complicações hemorrágicas foram frequentes (13 pacientes), levando à necessidade de monitorização rigorosa dos fatores de coagulação sanguínea. Os autores concluíram que a trombólise não seria uma boa indicação terapêutica quando a reconstrução cirúrgica constituísse alternativa e não fosse contra-indicada por más condições clínicas.

Em 1990, iniciaram-se estudos comparando a trombólise endovenosa, a arterial e o procedimento cirúrgico. Em 1991, foram publicados os primeiros estudos randomizados com a utilização de fibrinolíticos. No primeiro estudo, foram comparadas as cirurgias e a trombólise por ATP-r em um pequeno grupo de pacientes com isquemia aguda (< 14 dias). O índice de salvamento de membro foi de 87% para cirurgia e de 90% para a trombólise<sup>31</sup>. Berridge *et al.* estudaram a eficácia da infusão arterial da EK ou do ATP-r contra a infusão endovenosa do ATP-r<sup>32</sup>. Nesse estudo prospectivo, 66 pacientes foram randomizados em três grupos de 20 pacientes. Todos apresentavam isquemia crítica com menos de 30 dias de história. Cada grupo recebeu um dos seguintes regimes: 1) EK: 5000U/h, intra-arterial; 2) ATP-r: 0,5 mg/h; ou 3) ATP-r (endovenosa): 1 a 10 mg/h, máx. 100 mg. O sucesso arteriográfico bem como a melhora clínica e do índice pressórico braço-perna (IPBP) foram melhores no grupo submetido à infusão arterial de EK ou de ATP-r (Tabela 4).

**Tabela 4** - Resultado de trombólise intra-arterial *versus* endovenosa<sup>32</sup>

	EK IA	ATP-r IA	ATP-r EV
Sucesso arteriográfico	80%	100%	45%
Melhora clínica	80%	100%*	55%
Aumento no IPBP	0,24	0,57*	0,18
Assintomático aos 30 dias de PO	60%	80%	45%

IA: intra-arterial, EV: endovenoso, PO: pós-operatório  
ATP-r: ativador tecidual do plasminogênio recombinante  
\* $P < 0,01$

Apesar da inexistência de diferenças significativas nos índices de sangramento, houve maior número de sangramento nos pacientes que receberam infusão endovenosa.

Dessa forma, esse estudo demonstrou que a administração intra-arterial do ATP-r era mais eficaz e segura do que a administração endovenosa. Além disso, sugeriu que o ATP-r seria mais eficaz do que a EK.

O segundo estudo publicado comparou a rapidez na fibrinólise (UK *versus* ATP-r) em pacientes com isquemia de membros inferiores com menos de 90 dias de evolução<sup>33</sup>. Nesse estudo prospectivo, 32 pacientes foram randomizados em dois grupos. O ATP-r foi administrado em dose de ataque de 10 mg, seguido de 5 mg/h por 24 horas. A UK com dose de ataque inicial de 60.000 U foi seguida de 240.000 U/h por duas horas, 120.000/h por duas horas e 60.000 U/h por até 20 horas. O resultado final avaliado foi dissolução do trombo, que ocorreu em 95% dos casos, demonstrada arteriograficamente (Tabela 5).

Houve melhor resultado no grupo de ATP-r com oito horas de infusão ( $P = 0,04$ ). Após 24 horas, não houve diferença entre os dois grupos. Dessa forma, com as dosagens utilizadas, houve lise precoce mais rápida no grupo submetido à infusão de ATP-r. Nesse mesmo grupo, houve maior diminuição de fibrinogênio após 24 horas de infusão.

**Tabela 5** - Velocidade de trombólise: ATP-r *versus* UK<sup>33</sup>

Tempo (horas)	Fibrinólise em 95%		
	ATP-r (n = 16)	UK (n = 16)	P
4	25%	0%	0,10
8	44%	6%	0,04
16	44%	19%	0,25
24	50%	38%	0,72

Em 1994, Ouriel et al. realizaram estudo clássico em 114 pacientes portadores de isquemia aguda severa de membros inferiores. Foram incluídos portadores de trombose e embolia arterial e oclusão de enxertos prévios. Foram randomizados para revascularização cirúrgica ou trombolítica (UK)<sup>34</sup>. Todos os pacientes faziam uso de aspirina, não sendo utilizada heparina nesse estudo. A dosagem de UK utilizada foi de 4.000 U/min por duas horas, 2.000 U/min por duas horas e 1.000 U/min por até 44 horas. Foram observados menores índices de complicações cardiopulmonares durante o tratamento com UK. Em um ano de acompanhamento, a mortalidade foi estatisticamente menor no grupo submetido a trombólise (16% *versus* 42%). Não houve diferença na taxa de salvamento de membros, que foi de 82% nos dois grupos (Tabela 6).

**Tabela 6** - Eficácia e segurança da trombólise com UK *versus* cirurgia na isquemia de membros inferiores<sup>34</sup>

	Trombólise	Cirurgia	P
Salvamento de membro	82%	82%	ns
Hemorragia	11%*	2%	0,06
Complicações cardiopulmonares	16%	49%	0,01
Mortalidade (1 ano)	16%	42%	0,01
Custo	\$15.672	\$12.253	0,02

\* 2% hemorragia intracraniana

Os resultados foram criticados pois foram incluídos apenas pacientes portadores de isquemia grave (média de IPBP de 0,4) com duração menor do que sete dias. Além disso, a maioria dos pacientes que receberam tratamento trombolítico foi submetida, também, a tratamento cirúrgico complementar. A diferença na mortalidade em um ano ocorreu, provavelmente, devido ao maior número de complicações cardiopulmonares no grupo submetido à cirurgia.

O primeiro estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, comparando ATP-r, UK e cirurgia em pacientes portadores de isquemia não-embólica de membros inferiores, com tempo de duração inferior a três meses, foi o *Surgery or Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity* (STILE)<sup>35</sup>. A hipótese estudada foi de que a infusão intra-arterial, através de cateter, em

pacientes portadores de isquemia de membros inferiores de origem não-embólica, ou oclusão de enxertos prévios, oferecia vantagens em relação à cirurgia isolada. O período de isquemia deveria ser inferior a três meses. O evento final estudado foi uma composição de morte, amputação, isquemia recorrente, morbidade (hemorragia, complicações perioperatórias graves, falência renal, complicações anestésicas, complicações vasculares ou da ferida operatória).

A dose de trombolítico administrada foi: UK – dose de ataque: 250.000 U, 4.000 U/h por quatro horas, 2.000 U/h até 32 horas; ATP-r – 0,05 mg/kg/h. Foi considerada falha do método quando não fosse possível a introdução do cateter no interior do trombo. Esse estudo, desenhado para incluir 1.000 pacientes, foi interrompido quando 393 pacientes haviam sido avaliados. Esta decisão foi tomada quando se observou, pela análise estatística, que havia diferença significativa entre os dois grupos em relação à composição de eventos clínicos francamente a favor do grupo submetido à cirurgia.

O tempo médio de isquemia foi de 50,3 dias e 43% dos pacientes tinham mais de 70 anos. Não houve sucesso no posicionamento do cateter em 28% dos pacientes. Isso, mais tarde, gerou muitas críticas a esse estudo, uma vez que essas tentativas foram consideradas falha de tratamento.

Apesar de não haverem sido observadas diferenças quanto à eficácia e à segurança entre UK e ATP-r, houve maior rapidez de lise com a administração de ATP-r ( $P < 0,001$ ). Os pacientes randomizados para cirurgia evoluíram com menor percentual de eventos clínicos adversos e manutenção de isquemia (Tabela 7).

**Tabela 7** - Comparação entre cirurgia e trombólise (UK e ATP-r) para isquemia de membros inferiores: efeitos clínicos adversos e seus componentes<sup>35</sup>

	Cirurgia	Trombólise	P
Eventos clínicos adversos	36,1%	61,7%	< 0,001
Morte	4,9%	4,0%	0,693
Amputação	6,3%	5,2%	0,685
Isquemia em 30 dias	25,7%	54,0%	< 0,001
Morbilidade maior	16,0%	20,6%	0,266
Hemorragia	0,7%	5,6% *	0,014

\*1,2% de hemorragia intracraniana

No desenho do estudo, previamente à randomização dos pacientes em dois grupos (cirúrgico ou trombolítico) e após análise do quadro clínico e dos exames complementares, os autores estabeleciam estratégia cirúrgica. Dos pacientes randomizados para tratamento cirúrgico, 94% foram submetidos à cirurgia previamente proposta. Dos pacientes randomizados para trombólise, 44% não foram submetidos à possível cirurgia complementar ( $P < 0,001$ ). Isso significou redução em 56% na magnitude do tratamento proposto nos pacientes submetidos a trombólise. As respostas terapêuticas com 30 dias e seis meses de acompanhamento foram estratificadas conforme o tempo de isquemia (Tabela 8).

Houve maior número de complicações hemorrágicas nos pacientes submetidos a trombólise. Esses pacientes possuíam menores índices de fibrinogênio ( $P < 0,01$ ). Esse estudo foi idealizado para incluir o maior número possível de pacientes portadores de isquemia de membros inferiores de origem não-embólica. A maioria dos investigadores, não-cirurgiões, propunha que o tratamento inicial com trombolíticos beneficiaria a totalidade dos pacientes. Com os resultados obtidos, os autores concluíram que a cirurgia continuava sendo o tratamento indicado para os pacientes portadores de isquemia crônica. Pacientes com isquemia aguda (< 14 dias) submetidos a trombólise evoluíram com menores índices de amputação e menor tempo de internação. Não houve diferença de eficácia entre UK e ATP-r. A combinação de trombólise e complementação cirúrgica, quando necessário, para isquemia aguda, e a revascularização cirúrgica, para isquemia crônica, pareceram ser as melhores formas de tratamento, segundo esse estudo.

Mais tarde, em análise retrospectiva dos resultados e levando-se em consideração as críticas expostas acima, os autores publicaram resumo dos principais resultados encontrados (Tabela 9).

Nessa mesma época, foi realizado estudo multicêntrico e randomizado com a finalidade de observar o tratamento da isquemia aguda de membros inferiores (trombose, embolia, obstrução de enxerto) (TOPAS). Foram comparadas as utilizações da trombólise (UK) e da revascularização cirúrgica<sup>37</sup>.

O estudo foi realizado em duas fases; a primeira com o objetivo de comparar três doses de UK (2.000 U/h ou 4.000 U/h ou 6.000 U/h por quatro horas; a seguir, 2.000 U/h para os três grupos, por no máximo 48 horas) ou cirurgia em pacientes de isquemia com menos de 14 dias de evolução. Foram estudados o grau de recanalização e a lise do trombo demonstrada pela arteriografia após quatro horas de infusão do agente fibrinolítico. Na segunda fase, foi estudada a melhor dosagem do trombolítico contra o tratamento cirúrgico nessa mesma amostra de pacientes. Foram analisados os índices de mortalidade e de amputações no grupo de terapêutica trombolítica e no grupo de tratamento cirúrgico.

Não houve diferença aparente na recanalização arterial entre as três dosagens utilizadas. Entretanto, houve uma pequena diferença no tempo de internação e mortalidade após 30 dias em favor da dose de 4.000 U/h (Tabela 10).

A análise multivariada entre as diversas dosagens favoreceu o grupo de pacientes que recebeu 4.000 U de UK. Em 46 % nesse grupo, houve redução importante na magnitude da cirurgia programada previamente à realização da trombólise. Nesse estudo,

**Tabela 8 -** Estudo STILE: mortalidade e amputação conforme o tempo de isquemia<sup>35</sup>

	0-14 dias			> 14 dias		
	Cirurgia	Trombólise	P	Cirurgia	Trombólise	P
<b>30 dias</b>						
Morte	5,1%	4,3%	0,810	4,2%	2,9%	0,617
Amputação	17,9%	5,7%	0,061	2,1%	5,3%	0,218
Isquemia	38,5%	48,6%	0,328	20,8%	58,2%	< 0,001
<b>6 meses</b>						
Morte	10,0%	5,6%	0,45	7,9%	6,9%	0,81
Amputação	30,0%	11,1%	0,02	3,0%	12,1%	0,01

**Tabela 9** - Resumo dos resultados do STILE<sup>34,35</sup>

Grupo	Tempo	Resultado	Cirurgia %	Trombólise %	P
Todos pacientes	1 mês	Composição clínica*	36,1	61,7	< 0,001
Todos pacientes	1 mês	Manutenção de isquemia	25,7	54,0	< 0,001
Qualquer obstrução <14 dias	6 meses	Morte	37,5	15,3	0,01
Qualquer obstrução >14 dias	6 meses	Amputação	9,9	17,8	0,08
Obstrução arterial <14 dias	12 meses	Mortalidade	18,8	6,3	ns
Obstrução arterial <14 dias	12 meses	Amputação maior	0	6,3	ns
Obstrução arterial < ou >14 dias	1 mês	Manutenção de isquemia	23,5	54,7	< 0,001
Obstrução arterial < ou >14 dias	1 mês	Amputação maior	2,0	4,1	0,364

\* morbidade, manutenção da isquemia, complicações

assim como no STILE, houve uma diminuição no número de operações e na sua complexidade nos pacientes portadores de isquemia aguda randomizados para a trombólise.

Através desses resultados, talvez possamos definir quais os pacientes que mais se beneficiariam com o tratamento trombolítico inicial. É bastante provável que a melhor forma de administração seja a intra-arterial, no local acometido pela trombose, e que este tratamento esteja associado à menor mortalidade e a maiores índices de salvamento de membro. Parece que o ATP-r leva à lise mais precoce do que a UK. Entretanto, os resultados são semelhantes após 24 horas de infusão (65 a 84%). O risco de sangramento está associado com a queda dos níveis de fibrinogênio (1 a 2% - sangramento intracerebral). Nos pacientes porta-

dores de insuficiência arterial crônica, a melhor forma de tratamento parece continuar sendo a revascularização cirúrgica.

Não existe consenso, na atualidade, quanto à melhor dosagem de ATP-r a ser administrada. As doses variam de 0,02 a 0,1 mg/kg/h<sup>45-47</sup> e 0,25 a 10 mg/h<sup>48,49</sup>. Apenas um estudo randomizado comparou a eficácia de duas doses de ATP-r: 0,05 e 0,025 mg/kg/h utilizando cateter multiperfurado<sup>50</sup>. As duas doses foram eficientes na revascularização. Entretanto, a menor dose necessitou de 12 horas de infusão, contra 3,1 horas da maior dose, para promover a lise. A dose máxima não deve ultrapassar 100 mg<sup>42</sup>. Em resumo, o ATP-r demonstrou ser eficaz em doses variadas. A dose ideal deve ser baseada nas características clínicas de cada paciente e no potencial hemorrágico. Até que futuros estudos de-

**Tabela 10** - TOPAS: sobrevida em isquemia de membros inferiores – UK *versus* cirurgia

	Grupo de Tratamento			
	2.000 U	4.000 U	6.000 U	Cirurgia
Mortalidade hospitalar	7%	0%	7%	7%
Sobrevida aos 30 dias	96%	100%	96%	95%
Sobrevida em 1 ano	83%	86%	91%	84%



monstrem a melhor relação risco-benefício, o melhor seria a utilização de doses baixas (0,25 a 1 mg/h).

Quanto a métodos de administração, a via endovenosa tem se mostrado eficaz na trombose coronariana, pulmonar e cerebral. Entretanto, o volume do trombo na isquemia miocárdica aguda e no acidente isquêmico vascular cerebral é bastante reduzido em relação àquele existente na trombose aguda dos membros inferiores. A via endovenosa também é relacionada com maior índice de complicações devido ao maior volume do agente necessário para o tratamento<sup>51</sup>.

O método mais utilizado consiste na administração contínua através de cateter com furo único distal. Este é posicionado imediatamente acima do local acometido pela trombose e, gradativamente, reposicionado distalmente através do controle arteriográfico da eficácia do tratamento. Entretanto, o tratamento padrão-ouro, na atualidade, consiste na passagem de fio-guia através do trombo e, sobre este, cateter multiperfurado, através dos quais é infundido, continuamente, o agente trombolítico<sup>52</sup>.

A anticoagulação sistêmica com heparina é comumente utilizada apenas após o término do tratamento trombolítico. A administração concomitante da heparina aumenta o risco de complicações hemorrágicas e parece não aumentar a eficácia<sup>52</sup>.

Nos estudos que utilizaram a associação do trombolítico com a heparina, o sucesso terapêutico foi alcançado em 91% dos pacientes, com índice de complicações entre 0 e 17,4%. A dose e a via de administração nesses pacientes variou bastante: 250 U/h, por via endovenosa, a 10.000 U em *bolus*, subcutâneo. Nesses pacientes tratados sem heparina, o índice de sucesso foi de 85%, com morbidade variando entre 0 e 14%<sup>53</sup>. Apenas um estudo prospectivo randomizado foi realizado comparando a associação ou não de heparina com o ATP-r. Esse estudo concluiu que não existe benefício com essa associação<sup>54</sup>.

A administração de dose contínua de ATP-r (0,5 a 1,0 mg/h) vem demonstrando eficácia na insuficiência arterial aguda periférica. Entretanto, em graus avançados de isquemia (IIa, IIb), em que a precocidade da revascularização é importante, a administração de dose de ataque inicial parece trazer benefício. O risco de sangramento vem sendo relacionado com níveis reduzidos de fibrinogênio e aumento dos produtos de degradação da fibrina. A infusão do agente em concentrações maiores e por menos tempo levaria, teoricamente, a menos complicações hemorrágicas<sup>55</sup>.

Braithwaite et al. compararam a infusão contínua (ATP-r 0,5-1,0 mg/h) e a precedida de dose de ataque (3 x 5 mg por 30 minutos; 3,5 mg por quatro horas; 0,5 a 1,0 mg/h). Os resultados obtidos demonstram que, com a dose de ataque, existe redução importante do tempo de lise do trombo sem que aumentem os índices de complicações hemorrágicas ( $P < 0,0001$ ). A média de tempo de infusão foi reduzida em 80%, de 20 para quatro horas, com 50% dos pacientes demonstrando trombólise completa com quatro horas de infusão ( $P < 0,0001$ ). A frequência de sangramento foi comparável entre os dois grupos<sup>56</sup>. Contudo, outros estudos têm mostrado maiores índices de sangramento, inclusive fatais, quando é administrada dose inicial de ataque<sup>57-59</sup>.

Outra técnica de administração é a infusão sob pressão em forma de jato (*pulse-spray technique*)<sup>60-64</sup>. Essa técnica parece estar associada à redução no tempo de infusão. Porém, não é utilizada rotineiramente pelo risco de ruptura e migração do trombo, pela necessidade de bombas especiais de infusão e pelos resultados semelhantes àqueles de técnicas mais convencionais<sup>65</sup>.

### ***Trombolíticos associados a antagonistas dos receptores glicoprotéicos IIb/IIIa plaquetários***

Os componentes do trombo incluem plaquetas e fibrina, sendo que as plaquetas tendem a se acumular especialmente no local da ruptura da placa aterosclerótica. Frequentemente, as plaquetas resistem à dissociação após a lise da fibrina presente no trombo e, muitas vezes, são reativadas pela presença da ruptura da placa rota, desencadeante da trombose. Dessa forma, a inibição da agregação plaquetária parece favorecer a lise definitiva do trombo.

A maioria dos estudos que utilizaram fibrinolíticos na oclusão arterial aguda de membros inferiores empregou a aspirina como antiagregante plaquetário. Recentemente, o mecanismo final comum da agregação plaquetária, através da ativação dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa, vem sendo objeto de estudo pela indústria farmacêutica. O antagonista de receptores IIb/IIIa - abciximab (c7E3 Fab: Centocor, Malvern, Filadélfia, Lilly, Indianápolis, Indiana) recentemente foi utilizado em pacientes com isquemia coronariana aguda, submetidos a angioplastia<sup>71,72</sup>. Dois estudos (Timi, Gusto) estão sendo realizados para se observar a eficácia do uso de fibrinolíticos em associação com o abciximab nas artérias coronárias.

Gunnar et al.<sup>73</sup> publicaram resultados iniciais com o uso de abciximab e uroquinase na oclusão arterial

aguda de membros inferiores. Utilizaram essa associação em 14 pacientes e observaram bons resultados em 100% dos casos, com tempo de tratamento que variou entre 50 minutos a oito horas. Como complicação, tiveram apenas um episódio de embolização distal e nenhum caso de hemorragia. Schweizer et al.<sup>74</sup> estudaram, recentemente, a utilização de abciximab ou de aspirina em associação com ativador tecidual do plasminogênio em pacientes acometidos por oclusão arterial aguda. Foram randomizados 84 pacientes para receber 5 mg de ATP-r endovenoso e 500 U de heparina/hora com 500 mg de ácido acetil-salicílico ou dose de ataque de 0,25 mg/kg de abciximab seguido por 10 µg/min por 12 horas (heparina reduzida a 250 U/h). Foram observados os números de hospitalizações pós-tratamento, reintervenções, amputações em um período de seis meses, modificações no grau de isquemia, índice pressórico braço-perna, claudicação em seis meses e duração total do tratamento. O uso conjunto de abciximab reduziu o número de novas hospitalizações, reintervenções e amputações quando comparado com a associação com aspirina. O grau de isquemia, índice pressórico braço-perna e distância de claudicação foram bastante favoráveis ao grupo abciximab ( $P < 0,001$ ).

A agregação plaquetária está envolvida na trombose arterial e na sua recorrência após terapia trombolítica. Estudos demonstraram que a terapia trombolítica está associada com ativação plaquetária pela ativação dos receptores de superfície glicoprotéicos IIb/IIIa<sup>80</sup>. Dessa forma, a associação do abciximab com fibrinolíticos na oclusão arterial aguda poderia levar a melhora dos resultados. Entretanto, até o presente momento, nos Estados Unidos, seu uso está liberado somente para os pacientes submetidos a angioplastia coronariana.

### Considerações finais

Os resultados de estudos clínicos que compararam a trombólise com a cirurgia devem ser analisados criticamente. Eles dependem da capacidade técnica na realização dos dois tipos de procedimento e dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos nos estudos. O estudo STILE foi criticado pela alta taxa de insucesso da colocação do cateter no interior do trombo. Entretanto, provavelmente, o principal fator causador de viés nesses estudos seriam os critérios de inclusão. O subgrupo de pacientes clinicamente instáveis, portadores de isquemia aguda (< 14 dias), seria o que mais se beneficiaria do tratamento com trombolíticos. A exclusão desses pacientes poderia resultar em viés contra a trombólise, fator

que, provavelmente, ocorreu no estudo TOPAS. Da mesma forma, a inclusão de pacientes com isquemia crônica também causaria o mesmo efeito, fenômeno que, provavelmente, ocorreu no estudo STILE.

Diversos estudos prospectivos, multicêntricos e randomizados demonstraram que pacientes portadores de isquemia de membros inferiores com até 14 dias de evolução se beneficiaram com o uso de trombolíticos quanto à sobrevida, ao salvamento de membro, aos resultados de perviedade tardia e à magnitude de cirurgia complementar<sup>34,35-37,52,69</sup>.

A maioria dos estudos não distingue a etiologia da isquemia, seja trombose do leito arterial nativo ou embolia arterial aguda. Apenas um estudo realizou essa distinção e comparou as respostas terapêuticas à infusão de ATP-r. Foram administrados 10 mg de ATP-r e 3.000 U de heparina por um período de seis horas, por, no máximo, quatro ciclos. O resultados demonstraram melhores respostas na embolia do que na trombose arterial (88% *versus* 49%;  $P < 0,001$ ), mesmo após dois anos de acompanhamento (82% *versus* 29%;  $P < 0,001$ ). A melhora clínica, por ocasião da alta hospitalar, também foi maior nos pacientes acometidos de embolia arterial (92% *versus* 67%)<sup>70</sup>. A trombólise com ATP-r parece ser igualmente eficaz tanto no leito nativo como em enxertos arteriais, venosos ou protéticos<sup>35,66-68</sup>. Não foram encontradas diferenças quanto à eficácia da terapia trombolítica em relação à extensão da oclusão e ao tempo necessário para a lise total<sup>60,68</sup>.

No momento, a terapia trombolítica apresenta como principais fatores limitantes o tempo necessário para lise do trombo e o alto índice de retrombose<sup>52</sup>. A associação de antagonistas de receptores glicoprotéicos IIb/IIIa com trombolíticos parece melhorar os resultados obtidos neste grupo de pacientes. Com base nos resultados obtidos nos principais estudos realizados até o presente momento, é possível afirmar que os estudos futuros devem concentrar-se na utilização de novos agentes trombolíticos ou em estratégias de tratamento, ao invés de focar a comparação entre trombólise e cirurgia.

### Referências

1. McNamara TO, Bomberger RA, Merchant RF. Intra-arterial urokinase as the initial therapy for acutely ischemic lower limbs. *Circulation* 1991;83(2 Suppl I):106-19.
2. Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, et al. Six year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded PTFE grafts in infrainguinal arterial reconstructions. *J Vasc Surg* 1992;3:104-14.

3. Jivegard L, Holm J, Schersten T. Acute limb ischemia due to arterial embolism or thrombosis: influence of limb ischemia *versus* pre-existing cardiac disease on postoperative mortality rate. *J Cardiovasc Surg* 1988;29:32-6.
4. Rutherford RB, Flaning DP, Gupta SK, et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 1986;4:80-94.
5. Fogarty TJ, Cranley JJ, Drause RJ, et al. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet* 1963;116:241-7.
6. Eickhoff JH. Amputation and peripheral reconstruction for severe ischemia of the lower limbs: a survey covering all Danish hospitals. *Ugeskr Laeger* 1976;143:2015-19.
7. Allerman H, Wetegard-Nielsen J, Nielsen OS. Lower limb embolectomy in old age. *J Cardiovasc Surg* 1986;27:440-2.
8. Thompson JE. Acute peripheral artery occlusions. *N Engl J Med* 1974;290:950-2.
9. Abbott WM, Maloney RD, McCabbe CC, et al. Arterial embolism: a 44-year perspective. *Am J Surg* 1982;143:460-4.
10. Blaisdell FW, Steele M, Allen RE. Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis. *Surgery* 1978;84:822-34.
11. Yeager RA, Moneta GL, Taylor LM Jr, et al. Surgical management of severe acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 1992;15:385-93.
12. Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933;58:485-502.
13. Bell WR, Meek AG. Guidelines for the use of thrombolytic agents. *N Engl J Med* 1979;301:1266-70.
14. Camiolo SM, Thorsen S, Astrup T. Fibrinogenolysis and fibrinolysis with tissue plasminogen activator, urokinase, streptokinase-activated human globulin, and plasmin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971;138:277-80.
15. van Breda A, Robinson JC, Feldman L, et al. Local thrombolysis in the treatment of arterial occlusions. *J Vasc Surg* 1984;1:103-12.
16. Totty WG, Gilula LA, McClennan BL, et al. Low dose intravascular fibrinolytic therapy. *Radiology* 1982;143:59-69.
17. Berni GA, Bandyk DF, Zierler E, et al. Streptokinase treatment of acute arterial occlusion. *Ann Surg* 1983;198:185-91.
18. Kakkasseril JS, Cranley JJ, Arbaugh JJ, Roedersheimer R, Welling RE. Efficacy of low-dose streptokinase in acute arterial occlusion and graft thrombosis. *Arch Surg* 1985;120:427-9.
19. Pillari G, Doscher W, Fierstein J, et al. Low dose streptokinase in the treatment of celiac and superior mesenteric artery occlusion. *Arch Surg* 1983;118:1340-2.
20. Amery A, Deloof W, Vermynen J, Verstraete M. Outcome of recent thromboembolic occlusions of limb arteries treated with streptokinase. *BMJ* 1970;4:639-44.
21. Sharma GVRK, Cella G, Parisi AF, et al. Thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1982;306:1268-76.
22. Martin M. Thrombolytic therapy in arterial thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1979;21:351-74.
23. McNicol GP, Douglas AS. Treatment of peripheral vascular occlusion by streptokinase perfusion. *Scand J Clin Lab Invest* 1964;16 Suppl 78:23-9.
24. Hess H, Ingrisch H, Mietaschka A, et al. Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions. *N Engl J Med* 1982;307:1627-30.
25. Graor RA, Risius B, Young JR, et al. Low-dose streptokinase for selective thrombolysis: systemic effects and complications. *Radiology* 1984;152:35-39.
26. Dotter CT, Rosch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low dose streptokinase. *Radiology* 1974;111:31-7.
27. McNamara TO, Fischer JR. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusion: improved results using high-dose urokinase. *Am J Roentgenol* 1985;144:769-75.
28. Sicard GA, Schier JJ, Totty WG, et al. Thrombolytic therapy for acute occlusion. *J Vasc Surg* 1985;2:65-78.
29. Ricotta JJ. Intra-arterial thrombolysis. A surgical view. *Circulation* 1991;83:I120-1.
30. Ricotta JJ, Green RM, DeWeese JA. Use and limitations of thrombolytic therapy in the treatment of peripheral arterial ischemia: results of a multi-institutional questionnaire. *J Vasc Surg* 1987;6:45-50.
31. Chester JF, Buckenham TM, Dormandy JA, Lavlor RS. Perioperative t-PA thrombolysis. *Lancet* 1991;337:861-2.
32. Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, et al. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1991;78:988-95.
33. Meyerovitz MF, Goldhaber SZ, Reagan K, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: a randomized trial. *Radiology* 1990;175:75-8.
34. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-30.
35. The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994;220:251-68.
36. Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M, Froehlich J, Hoshng JD, Papanicolaou G. Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators, surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. *J Vasc Surg* 1996;24:513-23.
37. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA, for the TOPAS investigators. Thrombolysis or peripheral artery surgery (TOPAS): Phase I Results. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-30.
38. Difficulties in obtaining sufficient amounts of urokinase (letter). Rockville: Center for Biologics Evaluation and Research, Public Health Service, Food and Drug Administration; December 11, 1998.
39. Important drug warning: dear healthcare provider (letter). Rockville: Center for Biologics Evaluation and Research, Public Health Service, Food and Drug Administration; January 25, 1999.
40. Tate KM, Higgins DL, Holmes WE, et al. Functional role of proteolytic cleavage at arginine-275 of human tissue plasminogen activator as assessed by site-directed mutagenesis. *Biochemistry* 1987;26:338-43.
41. Lijnen HR, Van Hoef B, De Cock F, Collen D. Effect of fibrin-like stimulator on the activation of plasminogen by tissue-type plasminogen activator: studies with active site mutagenized plasminogen and plasmin resistant t-PA. *Thromb Haemostat* 1990;64:61-8.
42. Activase (Alteplase recombinant) package insert. Genetech, Inc, South San Francisco, CA, 1999.
43. Graor RA, Olin J, Bartholomew JR, et al. Efficacy and safety of intra-arterial local infusion of streptokinase, urokinase, or tissue plasminogen activator for peripheral arterial occlusion: a retrospective review. *J Vasc Med Biol* 1990;2:310-15.
44. Yusuf SW, Whitaker SC, Gregson RHS. Prospective randomized comparative study of pulse spray and conventional local thrombolysis. *Eur J Endovasc Surg* 1995;10:136-41.

45. Koppensteiner R, Minar E, Ahmadi R, Jung M, Ehringer H. Low-doses of recombinant human tissue-type plasminogen activator for local thrombolysis in peripheral arteries. *Radiology* 1988;168: 877-8.
46. Risius B, Graor RA, Geisinger MA, et al. Recombinant human tissue-type plasminogen activator (r-TPA) for thrombolysis in peripheral arteries and bypass grafts. *Radiology* 1986;160: 183-8.
47. Graor RA, Risius B, Young JR, et al. Thrombolysis of peripheral arterial bypass grafts: surgical thrombectomy compared with thrombolysis. *J Vasc Surg* 1988;7:347-55.
48. Verstraete M, Heiss H, Mahler F, et al. Femoro-popliteal artery thrombolysis with intra-arterial infusion of recombinant tissue-type activator: report of a pilot trial. *Eur J Vasc Surg* 1988;2:155-9.
49. Earnshaw JJ, Westby JC, Gregson RHS, et al. Local thrombolytic therapy of acute peripheral arterial ischaemia with tissue activator: a dose-ranging study. *Br J Surg* 1988;75: 1196-1200.
50. Krupski WC, Feldman RK, Rapp JH. Recombinant human tissue-type plasminogen activator is an effective agent for thrombolysis of peripheral arteries and bypass grafts: preliminary report. *J Vasc Surg* 1989;10:491-500.
51. Berridge DC, Gregson RHS, Makin GS, Hopkinson BR. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral thrombolysis. *Br J Surg* 1991;78:978-95.
52. Ouriel K, Shortell CK, Azodo MW, Guitterrez OH, Marder VJ. Acute peripheral arterial occlusion: predictors of success in catheter-directed thrombolytic therapy. *Radiology* 1994;193:561-6.
53. Semba CP, Murphy TP, Bakal CW, Calis KA, Malaton TA. Thrombolytic therapy with use of alteplase (rt-PA). *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:149-61.
54. Berridge DC, Gregson RHS, Makin GS, Hopkinson BR. Tissue plasminogen activator in peripheral thrombolysis. *Br J Surg* 1990;77:179-82.
55. Agnelli G. Rationale for bolus t-PA therapy to improve efficacy and safety. *Chest* 1990;97 Suppl 4:161-7.
56. Braithwaite BD, Buckenham TM, Galland RB, et al. Prospective randomized trial of high-dose versus low-dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischemia. *Br J Surg* 1997;84:646-50.
57. Braithwaite BD, Birch PA, Poskitt KR, Heather BP, Earnshaw JJ. Accelerated thrombolysis with high dose bolus t-PA extends the role of peripheral thrombolysis but may increase risks. *Clin Radiol* 1995;50:747-50.
58. Ward AS, Andaz SK, Bygrave S. Peripheral thrombolysis with tissue plasminogen activator: results of two treatment regimens. *Arch Surg* 1994;129:861-5.
59. Ward AS, Andaz SK, Bygrave S. Thrombolysis with tissue-plasminogen activator: result with a high dose transthorbus technique. *J Vasc Surg* 1994;19:503-8.
60. Yusuf SW, Whitaker SC, Gregson RHS, et al. Immediate and early follow-up results of pulse spray thrombolysis in patients with peripheral artery ischemia. *Br J Surg* 1995;82:338-40.
61. Armon MP, Yusuf SW, Whitaker C, et al. Results of 100 cases of pulse-spray thrombolysis for acute and subacute leg ischemia. *Br J Surg* 1997;84:47-50.
62. Bookstein JJ, Fellmeth B, Roberts A, et al. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis: preliminary clinical results. *Am J Radiol* 1989;152:1097-1100.
63. Yusuf SW, Westby J, Wenhan PW, et al. Systemic fibrinolytic effect of pulse-spray thrombolysis with tissue-type plasminogen activator (rt-PA). *Fibrinolysis* 1994;8:108-10.
64. Roeren T, Lachenicht B, Dux M, et al. Therapeutic efficacy of pulse spray lysis in peripheral arterial occlusions. *Fortschr Rontgenstrasse* 1996;164:489-95.
65. Kandarpa K, Goldhaber SZ, Meyerovitz MF. Pulse-spray thrombolysis: the "careful analysis". *Radiology* 1994;193: 320-4.
66. Bero CJ, Cardella JF, Reddy K, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of lower extremity peripheral vascular occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:571-7.
67. Graor RA, Olin JW, Bacharah M. Comparison of t-PA and urokinase for peripheral artery thrombolysis. *J Vasc Med Biol* 1993;4:311-14.
68. Buckenhan TM, George CD, Chester JF, et al. Accelerated thrombolysis using pulsed intra-thrombus recombinant human tissue plasminogen activator (rt-PA). *Eur J Vasc Surg* 1992;6: 237-40.
69. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *N Engl J Med* 1998;338:1105-11.
70. Decrinis M, Pileger E, Stark G, et al. A simplified procedure for intra-arterial thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in peripheral artery occlusive disease: primary and long term results. *Eur Heart J* 1993;14:297-305.
71. The EPIC investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
72. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockage and low-dose heparin. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
73. Gunnar T, Schott U, Erley CM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist used in conjunction with thrombolysis for peripheral arterial thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:1343-6.
74. Schweizer J, Kirsch W, Koch R, et al. Short- and Long- term results of aciximab versus aspirin in conjunction with thrombolysis for patients with peripheral occlusive arterial disease and arterial thrombosis. *Angiology* 2000;51:913-23.
75. Tillet WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysis (Streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949;28:173.
76. Tillet WS, Johnson AJ, Mc Carty WR. The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (Streptokinase) into patients. *J Clin Invest* 1955;34:169-85.
77. Clifton EE, Grossi CE. Investigations of intravenous plasmin (fibrinolysin) in humans: physiologic and clinical effects. *Circulation* 1956;14:919-23.
78. Sherry S, Fletcher AP, Alkajaersig N. Developments in fibrinolytic therapy for thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 1959;50: 560-5.
79. Miller GAH, Hall RJC, Paneth M. Pulmonary embolectomy, heparin and streptokinase: their place in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1977;93: 568-74.
80. Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990;322:33-42.

#### Correspondência:

Dr. Fabio H. Rossi

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo

Alameda Jurupis, 900/103/IV

CEP 04088-002 - São Paulo - SP

E-mail: vascular369@hotmail.com