

Fator tecidual ativador de plasminogênio (rt-PA) em oftalmologia: casos clínicos

Tissue plasminogen activator in ophthalmology: cases report.

Juliana M. Ferraz Sallum ⁽¹⁾

Michel Eid Farah ⁽²⁾

Rubens Belfort Jr. ⁽³⁾

RESUMO

Este trabalho apresenta e discute dez casos clínicos em que o rt-PA foi injetado na câmara anterior na dose de 25µg com a finalidade de dissolver as membranas de fibrina e diminuir as complicações fibrinoproliferativas no pós-operatório de facectomias, cirurgias filtrantes e vitrectomias; acelerar a reabsorção de hifemas; e facilitar a retirada de membranas neovasculares sub-retinianas no per-operatório de vitrectomias.

Todos os pacientes apresentavam membrana de fibrina na câmara anterior resistente ao tratamento máximo com antiinflamatórios. Dos dez casos, 7 apresentaram bom resultado clínico (receberam a injeção do 6º ao 20º dia após a cirurgia, realizada nas seguintes situações: vitrectomias, transplantes de córnea à quente, facoemulsificação em uveíte, membranectomia subretiniana macular, trabeculectomia e facectomia em criança) e três não apresentaram dissolução da fibrina (receberam a injeção do 7º ao 30º dia, e nas seguintes indicações: pós sutura de córnea em trauma perfurante, pós facectomia em catarata traumática e por hifema pós vitrectomia).

Os resultados deste estudo confirmaram que o tempo de pós-operatório e as características biomicroscópicas da membrana são importantes no efeito fibrinolítico do rt-PA. A injeção do rt-PA na câmara anterior mostrou-se eficiente e sem efeito colateral.

Palavras-chave: Fator tecidual ativador de plasminogênio (t-PA); Fibrinólise.

INTRODUÇÃO

A fibrinólise é um sistema enzimático plasmático fisiológico capaz de dissolver a rede de fibrina de um coágulo e restaurar o fluxo sanguíneo de um vaso. O fator tissular ativador do plasminogênio, um componente do sistema fibrinolítico, por proteólise, ativa o plasminogênio em plasmina. A plasmina degrada a rede de fibrina insolúvel, que compõe o coágulo, em produtos solúveis (DAVIDSON & WALKER, 1980).

O t-PA recombinante (rt-PA) produzido por engenharia genética (PENNICA et al., 1983) é indistinguível do t-PA extraído dos tecidos humanos e não é antigênico. Por esse motivo pode ser utilizado repetidas vezes sem que ocorra resistência, ou reações alérgicas, como ocorre com a estreptoquinase. O rt-PA apresenta maior afinidade com a fibrina, e por apresentar reação enzimática de superfície, necessita da superfície do coágulo de fibrina para agir, o que explica seu efeito apenas local, sem ativação sistêmica do plasminogênio (CRABBE & CLONIN-

⁽¹⁾ Pós-graduanda do Departamento de Oftalmologia, Instituto da Visão, da UNIFESP-EPM.

⁽²⁾ Professor Adjunto do Departamento de Oftalmologia, Instituto da Visão, da UNIFESP-EPM.

⁽³⁾ Professor Titular do Departamento de Oftalmologia, Instituto da Visão, da UNIFESP-EPM. Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

Endereço para Correspondência: R. Botucatu, 822 - São Paulo - 04023-062 - Tel: (011) 572 7713 Fax: (011) 573 4002.

GER, 1987). Portanto é mais específico e seguro do que as demais drogas ativadoras do plasminogênio como a estreptoquinase e a uroquinase, também utilizadas na terapêutica trombolítica (AGNELLI et al., 1985).

Os trabalhos indicam posologias variando de 3µg a 25µg para uso intra-ocular e as indicações propostas para o rt-PA em oftalmologia são (SALLUM, FARAH & LIMA, 1995):

- Diminuir a reação inflamatória, a formação de membranas de fibrina e as complicações fibrinoproliferativas no pós-operatório de facectomias, cirurgias filtrantes e vitrectomias, através de sua rápida dissolução.
- Reperusão de oclusões venosas.
- Acelerar a reabsorção de hemorragias sub-retinianas, vítreas e hifemas.
- Acelerar o desaparecimento da inflamação e diminuir as complicações fibrinoproliferativas nas endoftalmias.
- Uso per-operatório em vitrectomias para facilitar a retirada de membranas neovasculares sub-retinianas.
- No tratamento das hemorragias subconjuntivais pós cirurgia para glaucoma e no intra-operatório de cirurgias anti-glaucomatosas.

A toxicidade ocular provavelmente não é causada pelo rt-PA, e sim pelo veículo, arginina, que lesa os fotorreceptores. A partir de 75µg começa a ocorrer perda de fotorreceptores à microscopia eletrônica (IRVINE et al., 1991).

MATERIAIS E MÉTODOS

De janeiro a junho de 1995, através de estudo clínico aberto, foi estudada a ação da injeção de rt-PA na câmara anterior de pacientes com fibrina na câmara anterior. Este protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética da UNIFESP-EPM.

TABELA 1
Resumo dos casos apresentados com a impressão clínica do resultado da aplicação do rt-PA (M = melhora clínica; P = pouca melhora; I = inalterado).

Caso	Sexo	Idade	Situação Clínica	Época de administração	Resultado clínico
1	F	23	Pós vitrectomia	10ºPO	M
2	F	46	Hifema pós trabeculectomia	7ºPO	M
3	M	49	Pós transplante de córnea à quente	20ºPO	M
4	F	24	Pós facoemulsificação em uveíte	8ºPO	M
5	F	31	Pós sutura de córnea em trauma perfurante	30ºPO	I
6	M	65	Retirada de membrana neovascular subretiniana	Intra-operatório	M
7	M	59	Pós vitrectomia	8ºPO	M
8	M	55	Hifema pós vitrectomia	7ºPO	I
9	M	34	Pós facectomia em catarata traumática	11ºPO	I
10	M	05	Pós facectomia em criança	6ºPO	M

Foi utilizado o rt-PA para uso cardiológico, Actilyse® 20mg (Boehringer De Angeli Quim. e Farm. Ltda.) reconstituído em água destilada e diluído em solução salina balanceada com técnica estéril, que havia sido dividido em várias alíquotas, embalado e congelado em até 6 meses antes, em frascos ampola estéreis, contendo 0,5 ml de rt-PA na concentração de 25µg/0,1 ml. Este produto foi fornecido através da Farmácia Ophthalmos. A técnica de congelamento utilizada foi a congelação natural em freezer -70°C (JAFÉ; GREEN & ABRAMS, 1989).

Trabalho anterior (SALLUM, FARAH & BELFORT JR., 1996) comprovou que a conservação de alíquotas em freezer à -70°C é adequada e que a utilização do rt-PA deve ser imediata, após o descongelamento.

Dez casos clínicos em que foi utilizado o rt-PA são apresentados e discutidos quanto à indicação, posologia, técnica de administração e efeito obtido.

O rt-PA só foi utilizado quando a terapêutica convencional com anti-inflamatórios não hormonais e corticosteróides tópicos e sistêmicos não apresentou resultado na dissolução do coágulo de fibrina.

A via de administração utilizada em todos os casos foi a injeção na câmara anterior de 25µg de rt-PA em 0,1 ml de solução salina balanceada.

RESULTADOS

Dos 10 pacientes injetados 6 eram do sexo masculino, um era uma criança de 5 anos, dois tinham menos de 30 anos, quatro entre 31 e 50 anos e três apresentavam mais de 51 anos. A tabela I apresenta os casos quanto ao sexo, idade, situação clínica, época de administração e resultado clínico.

Caso 1

E.S.C., 23 anos, feminino. Alta míope com descolamento de retina total no OD, há 3 meses, com proliferação vítreo-retiniana grau D1. Foi realizado retinopexia, vitrectomia, lensectomia, injeção de perfluorooctano, troca fluído-gasosa, endolaser e injeção de C₃F₈, com formação de membrana de fibrina, resistente à terapêutica anti-inflamatória convencional. Injetado 25µg de rt-PA em 0,1 ml na câmara anterior no 10ºPO. Dez minutos após houve completa dissolução da membrana (figura 1), com desaparecimento permanente da membrana de fibrina.

Caso 2

A.S.O., 46 anos, feminino. Portadora de glaucoma crônico simples, submetida a trabeculectomia. No primeiro dia pós-operatório apresentava hifema de 5 mm, denso com membra-

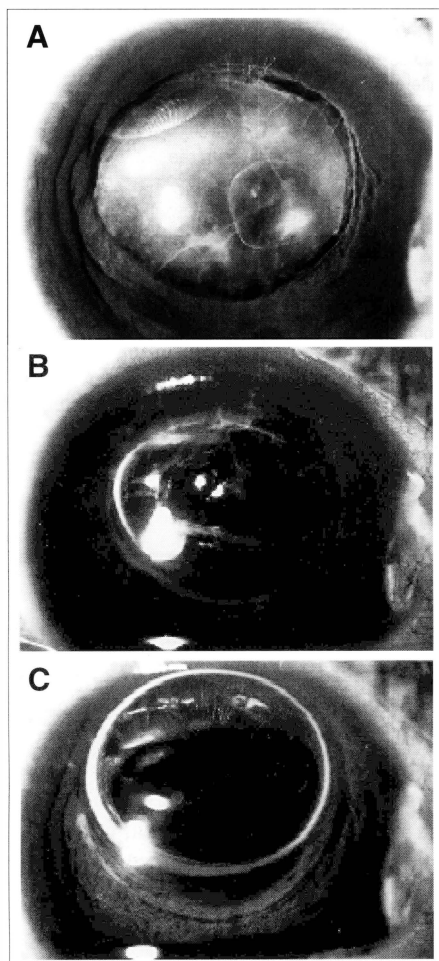


Figura 1 - **Caso 1:** A) Membrana de fibrina no 10º PO de retinopexia, vitrectomia, lensectomia, injeção de perfluorotano, troca fluido-gasosa, endolaser e injeção de C_3F_8 . B) Cinco minutos após a injeção de 25µg de rt-PA na câmara anterior. C) Dez minutos após. Completa dissolução da membrana.

na de fibrina sobre a face anterior do cristalino, pressão intra-ocular 36 mmHg. No 7º PO apesar da medicação o quadro era inalterado e foi realizada paracentese, aspirado 0,1 ml de humor aquoso e injetado 25µg de rt-PA, no mesmo volume. Vinte e quatro horas após, a pressão intra-ocular era 17 mmHg, o hifema media 2 mm e o coágulo havia desaparecido, permanentemente.

Caso 3

H.G., 49 anos, masculino. Paciente com úlcera de córnea perfurada por

Proteus. Foi submetido à transplante de córnea penetrante, à quente, e antibioticoterapia, com membrana de fibrina na pupila e na iridectomia, desde o 2º PO, refratária ao tratamento clínico. No 20º PO foi injetado 25µg de rt-PA na câmara anterior, em 0,1 ml. Após 24 hs observou-se desaparecimento permanente da membrana.

Caso 4

L.D., 24 anos, feminino. Uveíte inativa referida como secundária à toxoplasmose ocular há um ano, desenvolveu catarata e foi submetida à facoemulsificação endocapsular, com implante de LIO. No primeiro dia pós-operatório observou-se membrana de fibrina apesar da medicação o quadro era estável e no 8º PO foi injetado 25µg de rt-PA na câmara anterior. Vinte horas após houve completo desaparecimento da membrana de fibrina, e melhora da acuidade visual para 20/30 (figura 2). O exame da retina excluiu cicatriz de retinocoroidite e portanto, toxoplasmose ocular. A paciente apresentava catarata secundária a uveíte anterior.

Caso 5

M.S.M., 31 anos, feminino, com trauma corneano perfurante, foi submetida à sutura de córnea. No 1º PO apresentava hifema e membrana de fibrina. No 30º PO permanecia estável apesar da medicação e foi injetado 25µg de rt-PA na câmara anterior, sem resultado. Vinte e quatro horas após notou-se apenas dicreta diminuição do tamanho do coágulo e da membrana de fibrina.

Caso 6

M.S., 65 anos, masculino. Portador de membrana neovascular sub-retiniana por degeneração macular senil. Submetido à membranectomia, com utilização do rt-PA 25µg/0,1 ml, em injeção sub-retiniana, para dissolução da rede de fibrina presente na mem-

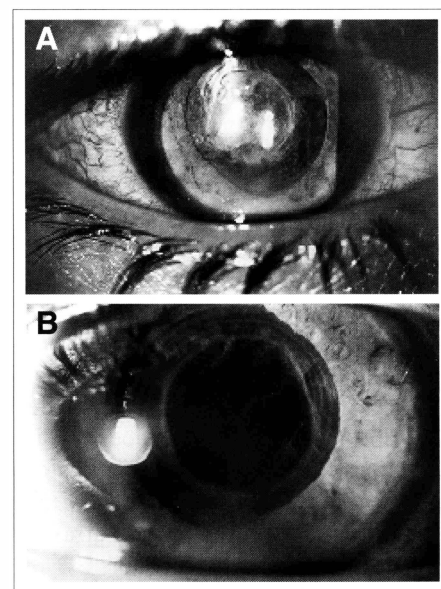


Figura 2 - **Caso 4:** A) Membrana de fibrina no 8º PO de facoemulsificação endocapsular com implante de LIO pós uveíte. B) Vinte horas após a injeção de 25µg de rt-PA na câmara anterior. Completa dissolução da membrana.

brana. Após 5 minutos da injeção subretiniana a membrana foi retirada, com facilidade. No pós-operatório não houve hemorragia, observando-se apenas área de atrofia no local de existência prévia da membrana.

Caso 7

J.B.S., 59 anos, masculino. Paciente com história de catarata traumática, já submetido à facectomia e vitrectomia anterior. Apresentava descolamento de retina, sendo realizada retinopexia com introflexão escleral, vitrectomia, troca fluido-gasosa e injeção de óleo de silicone. No 2º dia de PO, desenvolveu uma membrana de fibrina pupilar, com aprisionamento de uma bolha de silicone entre as traves de fibrina e aumento da pressão intra-ocular. Após a injeção de 25µg de rt-PA no 8º PO, houve desaparecimento da membrana e mobilização da bolha de silicone para a cavidade vítrea.

Caso 8

D.J.A., 55 anos, masculino. Descolamento de retina por rotura gigante.

Submetido à vitrectomia e retinopexia, evoluiu com hifema no 1º dia pós-operatório. No 7º PO foi injetado 25µg de rt-PA na câmara anterior. Dezesseis horas após houve ressangramento e aumento do nível do hifema.

Caso 9

R.C., 34 anos, masculino. No primeiro dia após cirurgia de catarata traumática, o paciente desenvolveu membrana de fibrina, sobre a LIO. Pelo insucesso do tratamento clínico, no 11º PO, foi realizada injeção na câmara anterior de 25µg de rt-PA. Observou-se leve melhora 24 hs após. Com a persistência da membrana de aspecto fibrótico, amarelo-esbranquiçado e denso, no 18º PO, foi realizada nova injeção, sem melhora clínica.

Caso 10

D.G., 5 anos, masculino. Criança com catarata, submetida à facectomia com implante de LIO. Apresentou grande reação inflamatória no pós-operatório e formação de membrana de fibrina espessa sobre a LIO. Foi injetado, sob narcose, 25µg de rt-PA na câmara anterior, no 6º PO. Observou-se o desaparecimento permanente da membrana 3 minutos após a injeção.

DISCUSSÃO

A avaliação desta terapia neste trabalho é prejudicada por tratar-se de estudo clínico aberto, sujeito a muitas falhas metodológicas e inclusive possíveis bias. Por questões éticas, não foram feitas injeções de diluente em pacientes controles, não se podendo assim avaliar a ação da paracentese ou do diluente apenas na câmara anterior.

Em todos os casos utilizou-se previamente à injeção, a máxima terapia clínica indicada, inclusive corticoesteróides tópicos e sistêmicos, sem resultado.

Sete apresentaram melhora clínica, cinco deles com desaparecimento total da membrana. Em um paciente não

houve mudança do aspecto e em outro houve piora, por ressangramento do hifema.

Todos os casos tinham antecedentes cirúrgicos e deles 1 era relacionado com uveíte, 1 com glaucoma, 3 pós trauma e 1 era criança. Sabe-se que a reação inflamatória intensa é característica de crianças, pacientes com uveíte, glaucoma e diabetes, propiciando a formação de membranas de fibrina no pós operatório (MIYAKE et al., 1989; SABAGE et al., 1994).

FOLK; HERSHEY & RIVERS, 1991 demonstraram a perda de efetividade do rt-PA quando administrado 20 dias após a formação da fibrina. O coágulo passa a conter fibrócitos e colágeno, e se torna resistente, provavelmente pela formação de ligações cruzadas na rede de fibrina. Por isso o rt-PA é mais eficaz entre 3 a 7 dias após a cirurgia. O desaparecimento da fibrina se inicia imediatamente após a injeção da droga, e dentro de 4 horas em geral as membranas tênues, que lembram teias de aranha, encontram-se dissolvidas. A eficácia do rt-PA em remover uma membrana pode ser antecipada, segundo estes autores pelo aspecto biomicroscópico da membrana; as membranas branco-amareladas espessas e já com aspecto de fibróticas dificilmente são dissolvidas, mesmo com injeções repetidas de rt-PA.

O caso 3 mostra que o rt-PA pode ser utilizado como adjuvante em casos de infecção. O rt-PA também foi estudado para uso nas endoftalmites visando romper as traves de fibrina que se formam e que causam septações na cavidade vítrea impedindo a ação adequada dos antibióticos (RYAN & MIZENER, 1993).

O rt-PA está indicado após terapia anti-inflamatória convencional intensa, com corticoesteróides tópicos, peri-oculares ou sistêmicos, ou em casos onde a experiência clínica mostre que a terapêutica com corticóides não será suficiente para a dissolução do coágulo de fibrina.

SUMMARY

This paper presents and discusses ten patients that developed anterior chamber fibrin clot. In all cases 25µg of rt-PA was injected in the anterior chamber with the objective of degrade the fibrin network and or improve the hyphema clearance as well as degrade the fibrin around the subretinal neovascular membrane.

Seven of the 10 patients showed a clinical improvement with permanent disappearance of the fibrin in 24 hours. Timing of administration and the fibrin network clinical characteristics were the best parameters to achieve a good fibrinolytic result. No effects on systemic haemostasia was clinically noticed. The anterior chamber injection of rt-PA showed to be efficient and without side effects.

Key words: Tissue plasminogen activator (t-PA); Fibrinolysis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGNELLI, G.; BUCHANAN, M.; FERNANDEZ, F.; BONEU, B.; VAN RYN, J.; HIRSH, J.; COLLEN, D. - A comparison of the thrombolytic and hemorrhagic effects of the tissue-type plasminogen activator and streptokinase in rabbits. *Circulation* 72: 178-82, 1985.
2. CRABBE, S. J. & CLONINGER, C. C. - Tissue plasminogen activator: A new thrombolytic agent. *Clin Pharm.* 6: 373-86, 1987.
3. DAVIDSON, J. F. & WALKER, I. D. - Biological role of fibrinolysis. *J. Clin. Pathol.* 33: 1-47, 1980.
4. FOLK, J.; HERSHEY, J.; RIVERS, M. B. - Lack of effectiveness of tissue plasminogen activator 20 or more days after vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 109: 614, 1991.
5. IRVINE, W. D.; JOHNSON, M. W.; HERNANDEZ, E.; OLSEN, K. - Retinal toxicity of human tissue plasminogen activator in vitrectomized rabbit eyes. *Arch Ophthalmol* 109: 718-722, 1991.
6. JAFFE, G. J.; GREEN, G. D. J.; ABRAMS, G. W. - Stability of recombinant tissue plasminogen activator. *Am. J. Ophthalmol* 108: 90-1, 1989.