



COMENTÁRIO EDITORIAL

Trombectomia aspirativa: apenas mais uma peça do *puzzle*. Intuitiva, mas não suficiente



Aspiration thrombectomy: Just another piece of the puzzle – intuitive, but not sufficient

Ricardo Seabra Gomes*

Instituto do Coração, Carnaxide, Portugal

Disponível na Internet a 4 de dezembro de 2014

Há mais de 30 anos que a oclusão trombótica de uma artéria coronária foi identificada como o mecanismo fisiopatológico do enfarte do miocárdio. Em 1979, Peter Rentrop¹ documentou pela primeira vez a reperfusão com sucesso de uma artéria coronária recanalizando o trombo oclusivo com um fio guia e infusão direta de streptokinase na artéria. No ano subsequente, DeWood² demonstrava angiograficamente a regressão espontânea do trombo oclusivo em alguns doentes submetidos a coronariografia nas primeiras 24 horas do início de sintomas de enfarte agudo.

Evitar a formação de trombos coronários na doença coronária crónica e dissolvê-los ou permitir a recanalização precoce na fase aguda de enfarte tornaram-se desde então o principal objetivo terapêutico para redução da mortalidade.

Durante anos, a terapêutica fibrinolítica, inicialmente intracoronária e posteriormente endovenosa, dominou o tratamento da fase aguda de enfarte. Com o desenvolvimento progressivo da intervenção coronária percutânea, vários estudos aleatorizados e meta-análises estabeleceram a angioplastia primária como a terapêutica preferencial para conseguir melhor e mais rápida recanalização coronária e reduzir a mortalidade. Paralelamente têm sido testadas

e desenvolvidas várias terapêuticas antitrombóticas (anti-coagulantes e antiagregantes) para uso adjuvante na fase inicial do enfarte, tanto no contexto da fibrinólise como, mais recentemente, da angioplastia primária, procurando melhorar ou manter a reperfusão coronária e reduzir as complicações.

Tem sido reconhecido que uma limitação da angioplastia primária é a obstrução microvascular ou fenómeno de *no-reflow*. Consiste na diminuição da perfusão miocárdica a nível microvascular, apesar da recanalização da artéria coronária epicárdica, e tem como causas potenciais as lesões endoteliais, o vasoespasmó, a inflamação, as lesões de reperfusão nos miócitos e a embolização distal do trombo ou de restos de placa. A diminuição da perfusão miocárdica tem sido associada a enfartes mais extensos, com maior remodelagem ventricular esquerda e maior mortalidade. Deste modo, parece ser tão importante atingir rapidamente um fluxo epicárdico normal como conseguir uma perfusão miocárdica adequada.

Neste contexto, é intuitivo pensar-se na remoção mecânica do trombo antes da intervenção coronária como uma das formas de reduzir a embolização distal e a obstrução microvascular. Vários estudos iniciais utilizaram dispositivos de proteção distal ou de aspiração mecânica dos trombos que, contudo, não demonstraram eficácia clínica. A trombectomia por aspiração manual é, atualmente, a mais usada. Sendo simples e segura, a trombectomia aspirativa é referida como «razoável» e «a ser considerada» nas *Guidelines* americanas³ e europeias⁴ de tratamento

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2014.05.002>

* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: seago@esoterica.pt,
sgomes@institutocoracao.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2014.09.006>

0870-2551/© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

por angioplastia do enfarte agudo do miocárdio, como recomendação classe IIA e nível de evidência B.

A mais importante evidência para o uso da aspiração manual foi fornecida pelo estudo aleatorizado TAPAS⁵, com 1071 doentes, que demonstrou melhoria dos índices de perfusão (grau de *blush* miocárdico, grau de resolução e persistência de elevação de ST, presença de ondas Q) e redução significativa da mortalidade e reenfarte ao fim de um ano. No entanto, o estudo é criticado por não ter suficiente poder estatístico para comprovar reduções de mortalidade, que foi excessivamente elevada no grupo placebo. Na meta-análise publicada em 2013, de estudos aleatorizados de trombectomia aspirativa ou mecânica antes da angioplastia, comparativamente a angioplastia convencional, demonstrou-se que só a aspiração manual se mostrou benéfica na redução de eventos adversos *major*, incluindo mortalidade, ao fim de 6-12 meses⁶. No entanto, vários estudos reportaram resultados clínicos negativos, atribuídos a serem de um só ou de múltiplos centros, variação na seleção de doentes, tempos de isquemia muito variáveis, oclusões em diferentes artérias, etc.⁷⁻⁹. No estudo mais recente de resultados ao fim de um ano do registo TASTE¹⁰, com 7244 doentes, não se demonstrou redução da mortalidade de qualquer causa ou do *endpoint* composto de morte, hospitalização por enfarte ou trombose de *stent* a um ano, com a trombectomia aspirativa comparativamente à angioplastia primária isolada. Aguardam-se os resultados do estudo aleatorizado TOTAL¹¹, com 10 700 doentes, para determinar, definitivamente, o efeito da trombectomia manual.

De momento, embora o uso da trombectomia aspirativa tenha comprovado benefícios na perfusão miocárdica e na menor embolização distal, os resultados clínicos, incluindo na mortalidade, persistem conflituosos.

O trabalho de Luz et al.¹², publicado neste número da Revista Portuguesa de Cardiologia, aborda o problema da trombectomia aspirativa ineficaz, numa série de 417 doentes consecutivos de um único centro em que a técnica foi sistematicamente utilizada. Os autores definem ineficácia como a persistência de fluxo TIMI 0 ou 1 após a trombectomia que se verificou em 12,5% dos doentes. O estudo encontrou como preditores independentes da ineficácia o tempo desde o início de sintomas (tempo isquémico total) e o *score* anatómico SYNTAX de gravidade das lesões coronárias. O estudo demonstrou também que a trombectomia ineficaz não teve impacto na mortalidade a médio prazo.

Poucos estudos têm avaliado o problema da falência da trombectomia aspirativa. No estudo de Vink et al.¹³, com 1399 doentes, não foi possível atingir ou atravessar a lesão com o cateter de aspiração em 10,3% dos casos, sendo preditores independentes a tortuosidade dos vasos, a calcificação das artérias e as lesões em bifurcação. Em mais 27,3% não foi possível retirar o material trombótico, sendo preditores a idade dos doentes e a artéria circunflexa. No registo TASTE⁸ a trombectomia não foi possível de realizar em 16% dos casos e foi ineficaz em 11%. No ensaio INFUSE-AMI¹⁴, exclusivamente em oclusões da descendente anterior, a ineficácia foi de 1,7%. Parece, assim, evidente que a trombectomia aspirativa poderá em certos casos não ser possível de executar ou ser ineficaz, sendo fatores importantes a composição e o volume dos trombos, bem como a anatomia

coronária, não sendo também de excluir a experiência dos operadores.

Não surpreende que as características anatómicas das lesões possam influenciar o sucesso da trombectomia, sobretudo quando se usa a técnica em qualquer artéria com trombo oclusivo, e também não surpreende que o tempo de isquemia seja preditor de insucesso, sugerindo diferente organização do trombo, ou que o insucesso não tenha influência na mortalidade, face aos estudos publicados.

No estudo de Luz et al.¹² o tempo médio de isquemia foi superior a cinco horas na trombectomia ineficaz (332,5 minutos – intervalo interquartil de 393 minutos) e significativamente inferior na trombectomia com sucesso (210 minutos, $p=0,002$). Por comparação, no estudo de Vink¹³, o tempo de isquemia foi de três horas, tanto para a trombectomia eficaz como para a ineficaz. Quanto às consequências clínicas, o *no-reflow* é descrito no estudo de Luz et al.¹² como ocorrendo em 35,3% dos casos de trombectomia ineficaz (*versus* 1,4% com sucesso da aspiração, $p<0,001$), o que poderá relacionar-se com a classe Killip 3-4 ($p=0,031$), o uso de balão intra-aórtico ($p=0,002$) e a tendência para maior mortalidade hospitalar ($p=0,073$). Poderá especular-se que se o número de doentes fosse superior a mortalidade seria significativa.

Mas o grande desafio atual do tratamento do enfarte agudo com supradesnívelamento de ST é não só restaurar o fluxo coronário normal, mas também melhorar a perfusão microvascular.

Tem-se assistido nos últimos anos ao estudo exaustivo de terapêuticas antitrombóticas como adjuvantes da angioplastia primária. A fase aguda de enfarte com supra de ST representa um estado altamente pró-trombótico e a inibição plaquetária precoce e efetiva é considerada fundamental para se atingir reperfusão miocárdica ótima. Considera-se que a inibição dos recetores plaquetários P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) deve ser iniciada o mais cedo possível antes da angioplastia primária, embora o seu uso em fase pré-hospitalar seja discutível. A limitação potencial é o aumento do risco hemorrágico com o uso simultâneo de inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa que, por isso, se usam cada vez menos. A decisão quanto à terapêutica antitrombótica ideal não é unânime.

Desde 1999 que foi descrita a administração intracoronária de inibidores da GP IIb/IIIa como forma de desagregação dos trombos e diminuição de eventos adversos no enfarte agudo¹⁵. A administração intracoronária teria maior benefício do que a administração endovenosa pela maior concentração do fármaco e este benefício seria ainda superior se fosse administrada localmente na artéria alvo por cateteres especiais¹⁶.

O recente ensaio INFUSE-AMI¹⁴ comparou de modo aleatorizado a trombectomia aspirativa manual e a infusão intracoronária local de bólus de abciximab, com a angioplastia primária convencional, em 452 doentes com enfartes exclusivamente anteriores. Só a infusão de abciximab demonstrou diminuição da área de enfarte. Os doentes que fizeram trombectomia, com ou sem abciximab, demonstraram a mais alta taxa de fluxo TIMI 3 e os que fizeram trombectomia e abciximab tiveram a maior diminuição da área de enfarte¹⁷. Comparando os doentes com reperfusão inferior ou superior a três horas, o tempo de isquemia mais baixo foi um importante preditor da redução da área de enfarte e de

mortalidade ao fim de um ano¹⁸. Noutro recente estudo, embora de pequena dimensão, confirmou-se a melhoria da perfusão miocárdica com o uso sinérgico de abciximab intracoronário e trombectomia aspirativa¹⁹.

Na mesma lógica e como complemento nos casos de grandes trombos e aspiração manual mal sucedida, até a fibrinólise intracoronária com baixas doses de uroquinase, tenecteplase ou alteplase tem sido recentemente descrita^{20,21}.

Surpreende no estudo de Luz et al.¹² que, embora a aspirina 300 mg e o clopidogrel 600 mg tenham sido dados a todos os doentes antes da angioplastia, a utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa tenha sido globalmente reduzida e semelhante nos doentes com trombectomia ineficaz (38%) e eficaz (33,5%). No Registo Nacional de Intervenção Coronária Percutânea com 3311 doentes submetidos a trombectomia entre janeiro de 2006 e dezembro de 2012 (em 46,1% das angioplastias em 2012), o uso de inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa foi igualmente baixo (36,9%) nos doentes que fizeram trombectomia, mas significativamente superior ao seu uso em doentes com angioplastia primária isolada (18,9%, $p=0,001$)²².

Considerando que, apesar dos avanços significativos na técnica e no equipamento usado na angioplastia primária, incluindo a trombectomia aspirativa manual, continua a existir reperfusão subótima em cerca de 20-30% dos doentes, a terapêutica farmacológica adjuvante continuará a ter protagonismo. Mecanicamente e para o cardiologista de intervenção, o uso combinado de trombectomia aspirativa e de inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa intracoronária e intralésão é aliciante para otimização da perfusão microvascular. O desafio será o uso judicioso e concomitante dos anticoagulantes e dos potentes antiagregantes plaquetares que permitam uma relação eficácia-risco positiva para o doente individual. Entretanto, o aspeto mais importante no tratamento atual do enfarte do miocárdio com supra de ST continua a ser a reperfusão o mais precoce possível.

Bibliografia

- Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, et al. Reopening of infarct-occluded vessel by transluminal recanalisation and intracoronary streptokinase application. *Dtsch Med Wochschr*. 1979;104:1438-40.
- DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303:897-902.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1915-20.
- Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, et al. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. An updated meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1409-18.
- Nilsen DW, Mehran R, Wu RS, et al. Coronary reperfusion and clinical outcomes after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention: findings from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:594-601.
- Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1587-97.
- Fernández-Rodríguez D, Regueiro A, Brugaletta S, et al. Optimization in stent implantation by manual thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the EXAMINATION trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:294-300.
- Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Eng J Med*. 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1405707.
- Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, et al. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J*. 2014;167:315-21.
- Luz A, Rodrigues P, Sousa MJ, et al. A trombectomia aspirativa na reperfusão do enfarte agudo de miocárdio: preditores e impacto clínico da sua ineficácia. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:761-4.
- Vink MA, Kramer MC, Li X, et al. Clinical and angiographic predictors and prognostic value of failed thrombus aspiration in primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:634-42.
- Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction. The INFUSE-AMI Randomized Trial. *JAMA*. 2012;307:1817-26.
- Bartorelli AL, Trabattini D, Galli S, et al. Successful dissolution of occlusive coronary thrombus with local administration of abciximab during PTCA. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;48:211-3.
- Prati F, Capodanno D, Pawlowski T, et al. Local delivery versus intracoronary infusion of abciximab in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2010;3:928-34.
- Brener SJ, Dambrink J-H, Maehara A, et al. Benefits of optimising coronary flow before stenting in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from the INFUSE-AMI. *EuroIntervention*. 2014;9:1195-201.
- Guerchicoff A, Brener SJ, Maehara A, et al. Impact of delay to reperfusion on reperfusion success, infarct size, and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. The INFUSE-AMI Trial (INFUSE-Anterior Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol Intv*. 2014;7:733-40.
- Ahn SG, Lee SH, Lee JH, et al. Efficacy of combination treatment with intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy on myocardial perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary stenting. *Yonsei Med J*. 2014;55:606-16.
- Greco C, Pelliccia F, Tanzilli G, et al. Usefulness of local delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (the Delivery of thrombolytics before thrombectomy In patients with ST-Segment elevatiOn myocardial infarction Undergoing primary percutaneous coronary InterventiON [DISSOLUTION] randomized trial). *Am J Cardiol*. 2013;112:630-5.

21. Boscarelli D, Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, et al. Intracoronary thrombolysis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting with massive intraluminal thrombus and failed aspiration. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014. Epub ahead of print.
22. Pereira H, Caldeira D, on behalf of Investigators of National Registry of Interventional Cardiology. Thrombus aspiration in patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: Results of a National Registry of Interventional Cardiology. 2014.