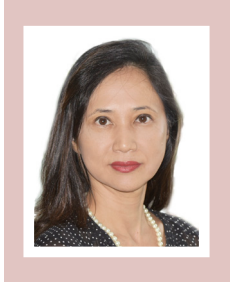


Aplicação Terapêutica de Ultrassom e Microbolhas (Sonotrombólise) em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio

Therapeutic Application of Ultrasound and Microbubbles (Sonothrombolysis) in Patients with Acute Myocardial Infarction

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP; Fleury Medicina e Saúde,² São Paulo, SP, Brasil.



Jeane Mike Tsutsui,^{1,2}



Wilson Mathias Júnior^{1,2}

Apesar do recente avanço no entendimento da fisiopatologia, assim como no tratamento das síndromes coronarianas agudas, elas permanecem com altas taxas de mortalidade e morbidade. Os pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST (IAMCST) geralmente apresentam uma artéria coronária obstruída por um trombo, sendo que a restauração da patência do vaso, o mais rapidamente possível, é determinante para a sobrevida e a redução da morbidade a curto e longo prazo. A trombólise farmacológica e a Intervenção Coronariana Percutânea (ICP), atuais terapias de recanalização disponíveis no IAMCST, melhoram o prognóstico dos pacientes.¹ Entretanto algumas limitações ainda permanecem em relação à aplicação desses tratamentos nos pacientes com IAMCST, como o sucesso na recanalização coronariana com os trombolíticos farmacológicos disponíveis e sua taxa de administração na população geral, a limitação de hospitais com estrutura apropriada para realização de angioplastia primária e a dificuldade de se realizar o procedimento precocemente, devido a atrasos no transporte dos pacientes, principalmente em países em desenvolvimento.² Adicionalmente, é preciso considerar que, mesmo com a recanalização epicárdica da artéria culpada, a obstrução microvascular significativa ainda pode ocorrer em até 50% dos pacientes com IAMCST, resultando em áreas de necrose miocárdica, remodelamento ventricular e pior prognóstico dos pacientes.³⁻⁵ Nesse contexto,

alternativas terapêuticas têm o potencial de agregar valor para o manuseio de pacientes com IAMCST.

O ultrassom transtorácico com alta energia tem sido estudado como tratamento adjuvante aos fibrinolíticos para trombos arteriais, bem como um método isolado na terapia de trombos vasculares. Um mecanismo proposto, como o ultrassom, dissolve o trombo, induzindo a cavitação. Estudos pré-clínicos na doença arterial coronariana aguda indicam que a infusão contínua de microbolhas contendo gás perfluorocarbono por via endovenosa, associada à energia emitida por um transdutor de ultrassom diagnóstico transtorácico, pode restaurar a microcirculação coronária e melhorar as taxas de recanalização epicárdicas oferecidas pela terapia convencional, assim como reduzir o tamanho do *no-reflow*.⁶⁻⁸ Desse modo, a aplicação de ultrassom associado à infusão endovenosa de microbolhas, chamada de sonotrombólise, vem sendo avaliada como nova opção para tratamento de situações clínicas associadas a obstruções arteriais agudas. Nosso grupo estudou, de forma pioneira, o papel da sonotrombólise em pacientes com IAMCST.^{9,10} Foram avaliados 30 pacientes no estudo piloto e, posteriormente, mais cem pacientes, que foram randomizados em Grupo Controle, o qual recebeu tratamento convencional com angioplastia primária, e Grupo Terapia, que recebeu sonotrombólise antes e após o tratamento convencional com angioplastia primária (Figura 1). Nossos resultados demonstraram que a sonotrombólise é uma terapia segura e resulta em aumento da recanalização angiográfica (48% de recanalização angiográfica pré-angioplastia no Grupo Terapia e 20% de recanalização angiográfica no Grupo Controle), redução do tamanho do infarto pela ressonância magnética e melhora da microcirculação coronariana.¹⁰

Para a aplicação da sonotrombólise, utilizamos o ecocardiógrafo iE33 (Philips Medical Systems), equipado com transdutor transtorácico de banda larga. As microbolhas utilizadas estão comercialmente disponíveis (Definity[®],

Palavras-chave

Sonotrombólise; Infarto do miocárdio; Microbolhas.

Correspondência: Jeane Mike Tsutsui •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: jeane.tsutsui@incor.usp.br

Artigo recebido em 6/2/2020; revisado em 10/2/2020; aceito em 14/2/2020

DOI: 10.5935/2318-8219.20200040

Lantheus Medical Imaging, Inc. North Billerica, MA, USA), com infusão endovenosa de solução. Para sua preparação, recomenda-se a diluição de 1,5mL da suspensão ativada de Definity® em 48,5 mL de solução fisiológica a 0,9%, sendo que essa solução deve ser infundida na velocidade de 1,5 mL/minuto.

A sonotrombólise consiste na infusão endovenosa de microbolhas, associada à aplicação de ultrassom diagnóstico com múltiplos pulsos com alta energia (1,8 MHz; índice mecânico 1,1 a 1,3; duração de pulso de 3 µseg), guiados pela

imagem ecocardiográfica de baixa energia (índice mecânico 0,18 a 0,20). A imagem com baixo índice mecânico permite a visualização do contraste no miocárdio, e, quando a imagem está saturada de contraste, são aplicados os impulsos de alta energia, alternando-se sucessivamente a posição do transdutor nos planos apicais de 2, 3 e 4 câmaras. Os intervalos entre os *flashes* variam de 5 a 15 segundos, dependendo do tempo necessário para o preenchimento miocárdico pelo agente de contraste de microbolhas, verificado pelas imagens de perfusão em tempo real (Figura 2). Assim, esse intervalo de tempo

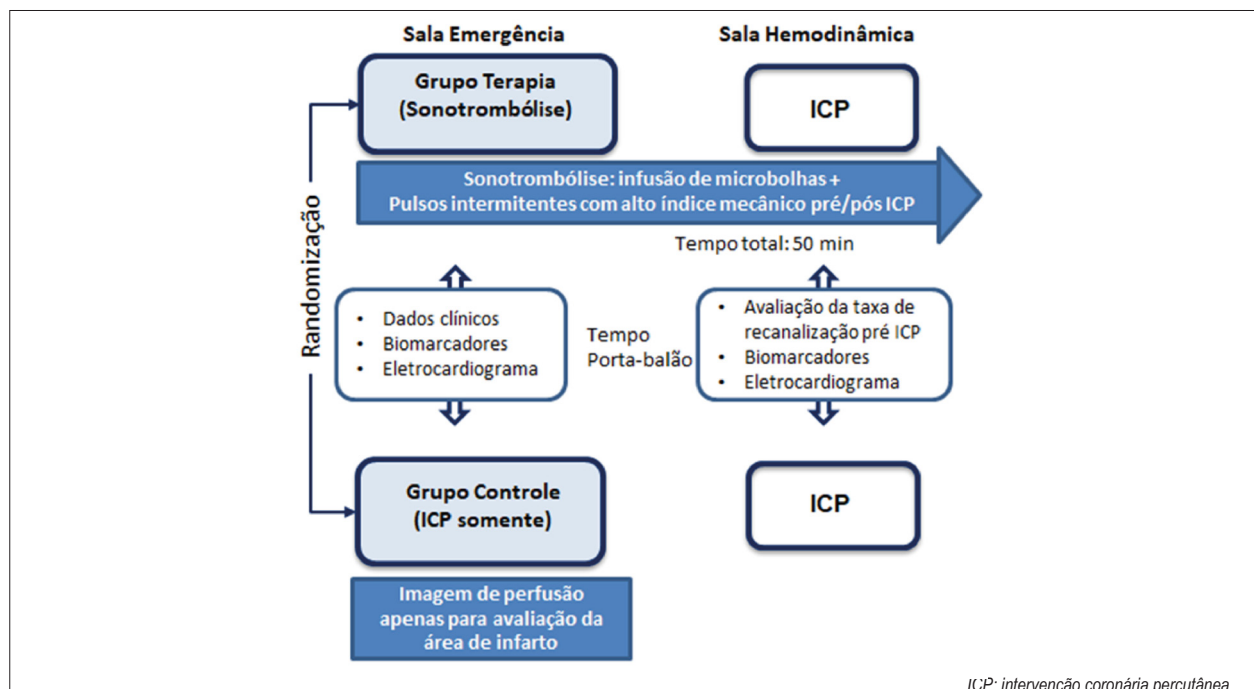


Figura 1 – Protocolo de estudo para avaliação da sonotrombólise em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Os pacientes que têm os critérios de inclusão são randomizados em Grupo Controle, que recebe tratamento convencional e intervenção coronariana percutânea, e em Grupo Terapia, que recebe sonotrombólise. A sonotrombólise (infusão de microbolhas e aplicação de ultrassom com alto índice mecânico) é aplicada por um período total de 50 minutos.

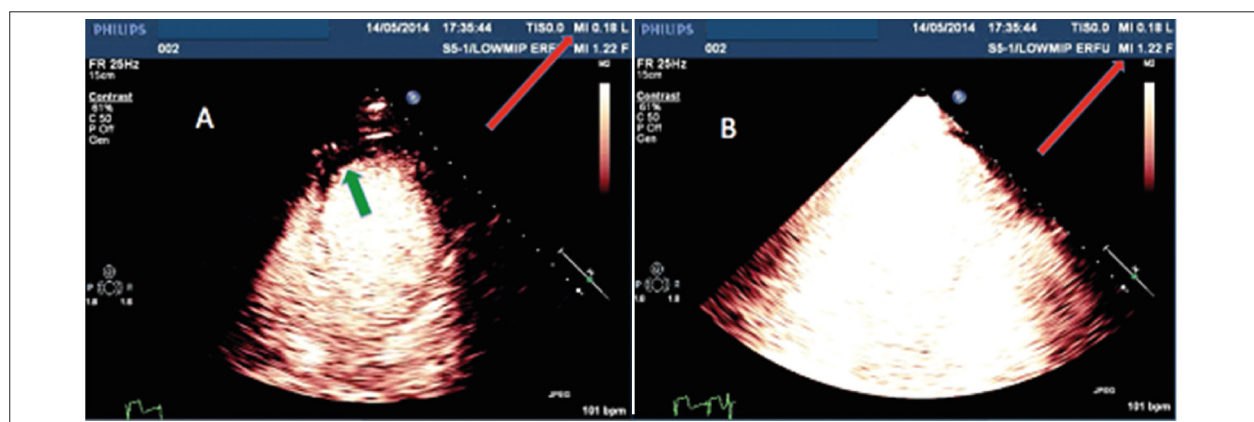


Figura 2 – Exemplo de aplicação de sonotrombólise em paciente com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. (A) Localização de um defeito de perfusão apical no ventrículo esquerdo (seta verde) em uma imagem com índice mecânico baixo (0,18) (seta vermelha). (B) Aplicação do flash, um impulso com alto índice mecânico (1,22) (seta vermelha), que destrói as microbolhas dentro da microcirculação coronariana, resultando em cavitação e sonotrombólise.

permite que as microbolhas entrem em pequenos canalículos existentes no trombo arterial e, quando são realizadas as aplicações dos pulsos de alta energia mecânica, as microbolhas rompem-se, facilitando a dissolução do trombo. Os pulsos de alta energia são aplicados em duas etapas. A primeira etapa da sonotrombólise é feita durante o período de tempo possível, antes da ICP primária. A segunda etapa é aplicada após a ICP primária, na própria sala de hemodinâmica, até completar o tempo total de 50 minutos. Essa segunda etapa visa exercer os efeitos da sonotrombólise na microcirculação coronariana. No Grupo Controle, os pacientes realizaram ecocardiograma com imagens diagnósticas usando transdutor de ultrassom diagnóstico de 1,8 MHz com imagens de baixa energia (índice mecânico de 0,18) e frequência de quadros

de 25 Hz e limitados a não mais que três imagens completas nos planos apicais padrões de 2, 3 e 4 câmaras, para avaliar a motilidade regional de parede e a perfusão microvascular antes e após a ICP primária.

Os benefícios da sonotrombólise ainda precisam ser comprovados com estudos envolvendo maior número de pacientes e podem ser avaliados também em outros quadros de síndromes coronarianas agudas. Vale ressaltar que se trata de terapia inovadora, com grande potencial para auxiliar no tratamento de pacientes com IAMCST.

Conflito de interesses

Os autores declararam não terem conflito de interesse.

Referências

1. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):485-510. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1039.
2. ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events-a multinational survey of current management strategies. *Am Heart J*. 2011;162(5):852-859.e22.
3. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):281-92.
4. Aggarwal S, Xie F, High R, Pavlides G, Porter TR. Prevalence and Predictive Value of Microvascular Flow Abnormalities after Successful Contemporary Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(6):674-82.
5. Nicolau JC, Maia LN, Vítola J, Vaz VD, Machado MN, Godoy MF, et al. ST-segment resolution and late (6-month) left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91(4):451-3.
6. Xie F, Lof J, Everbach C, He A, Bennett RM, Matsunaga T, et al. Treatment of acute intravascular thrombi with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(4):511-8.
7. Xie F, Slikkerveer J, Gao S, Lof J, Kamp O, Unger E, et al. Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(12):1400-8.
8. Xie F, Gao S, Wu J, Lof J, Radio S, Vignon F, et al. Diagnostic ultrasound induced inertial cavitation to non-invasively restore coronary and microvascular flow in acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2013;8(7):e69780.
9. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Porter TR. Reply: Diagnostic Ultrasound Impulses Improve Microvascular Flow in Patients With STEMI Receiving Intravenous Microbubbles. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18):2031-2.
10. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BC, Fava AM, Aguiar MOD, Borges BC, Oliveira MT Jr, Soeiro A, Nicolau JC, Ribeiro HB, Chiang HP, Sbrano JCN, Morad A, Goldsweig A, Rochitte CE, Lopes BBC, Ramirez JAF, Kalil Filho R, Porter TR; MRUSMI Investigators. Sonothrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 11;73(22):2832-42.