

Complicações Tromboembólicas Durante a Terapêutica Endovascular de Aneurismas Rotos Intra-cranianos - Profilaxia e Terapêutica



Thromboembolic Complications During Endovascular Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms – Prevention and Therapy

Tiago BAPTISTA, Ana BRAZ, Madalena PATRÍCIO, Isabel FRAGATA, João REIS
Acta Med Port 2012 Jul-Aug;25(S1):25-29

RESUMO

As complicações tromboembólicas são as mais frequentemente reportadas durante a terapêutica endovascular de aneurismas intra-cranianos com espiras metálicas. A frequência deste tipo de complicação varia na literatura, contudo autores referem uma incidência entre 2,5 e 28%.

Diversos mecanismos poderão estar envolvidos na formação e migração do trombo: pode ser já preexistente no interior do aneurisma a tratar e deslocar-se para o vaso portador; pode formar-se de novo na superfície das espiras ou dos cateteres utilizados; ou ainda no eventual colo residual se o grau de oclusão não for completo. Estudos demonstraram maior incidência de complicações tromboembólicas em aneurismas de colo largo.

Neste trabalho discutimos a importância e justificação de medidas utilizadas na prevenção de complicações tromboembólicas durante e após a terapêutica endovascular de aneurismas rotos intra-cranianos. Referem-se ainda as opções e estratégias a adoptar na eventualidade de uma oclusão vascular ser detectada durante o procedimento, como a administração de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou mesmo a libertação de stents intra-cranianos. Diversos casos exemplificativos são exibidos.

A prevenção de complicações tromboembólicas e a rápida actuação perante a oclusão vascular são essenciais para a melhoria do prognóstico dos doentes submetidos a terapêutica endovascular de aneurismas rotos. O conhecimento profundo das opções disponíveis é essencial para a persecução desse objectivo.

ABSTRACT

Thromboembolic phenomena are the most commonly reported complications during endovascular treatment of intracranial aneurysms with coils. Frequency of this complication varies in the literature, but authors reported rates ranging from 2.5 to 28%.

Several mechanisms may be involved in the formation and migration of thrombus: it may be already existing inside the aneurysm and be dislocated and then migrate distally; it can be formed on the surface of the coils or catheters used, or it can appear in the remnant aneurysm sac it. Studies have shown a higher incidence of thromboembolic complications in wide neck aneurysms.

In this paper we discuss the importance of prevention of thromboembolic complications during and after endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. We also refer options and strategies to adopt in the event of a vascular occlusion is detected during the procedure, as the administration of inhibitors of glycoprotein IIb/IIIa or the release of an intra-cranial stent. Illustrative cases are shown. The prevention of thromboembolic complications and rapid action after the vascular occlusion is essential in order to improve the prognosis of patients undergoing endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. Extensive knowledge of available options is essential to the pursuit of that goal.

INTRODUÇÃO

A terapêutica endovascular de aneurismas intracranianos evoluiu significativamente nas últimas duas décadas, sobretudo após os resultados favoráveis de estudos randomizados como o International Study of Subarachnoid Aneurysm Treatment¹ (ISAT) terem sido apresentados. Este estudo, envolvendo 2143 doentes com aneurismas rotos tratáveis quer endovascular quer cirurgicamente, aleatoriamente dividiu os doentes e comparou a morbidade e mortalidade aos dois e 12 meses em ambos os grupos. Dos 1063 doentes que receberam terapêutica endovascular, 250 (23,5%) morreram ou mantiveram-se dependentes, face a 326 (30,9%) dos 1055 doentes tratados cirurgicamente. Estes resultados mostraram uma redução absoluta do risco de 7,4% (95% CI 3,6–11,2, $p=0,0001$). Esta vantagem da terapêutica endovascular mantém-se até aos sete anos de seguimento. O ISAT demonstrou ainda que o risco de epilepsia era substancialmente menor nos doentes tra-

tados de modo endovascular, contudo o risco de re-hemorragia era também superior neste grupo.

Uma das complicações mais comuns na terapêutica endovascular com espiras metálicas de aneurismas intra-cranianos rotos são os fenómenos trombo-embólicos.²

Epidemiologia

A sua frequência varia substancialmente na literatura, contudo estima-se entre 2,5 a 28%.³

Existem poucos estudos imagiológicos que demonstrem fenómenos trombo-embólicos durante ou após a embolização com espiras de aneurismas intra-cranianos. Contudo Lagalla, *et al.*⁴ monitorizaram intra-operatoriamente, com Doppler transcraniano, a velocidade média de fluxo na artéria cerebral média durante procedimentos endovasculares. Nos doentes que desenvolveram complicações isquémicas durante o procedimento, observaram uma dimi-

nuição de 30% no fluxo da artéria cerebral média, que não se alterou nas 24 horas seguintes ao procedimento. Em 1995, um estudo de Oxford,⁵ observou uma diminuição de 15 a 20% na velocidade da artéria cerebral média durante a colocação do cateter-guia na artéria carótida interna em 20 doentes submetidos a embolização com espiras. Nenhum episódio tromboembólico ou alterações nas velocidades foram observadas durante a libertação das espiras.

Estudos recentes, utilizando a sequência DWI (*diffusion-weighted imaging*) em Ressonância Magnética em doentes submetidos a embolização com espiras, referem que estes acontecimentos trombo-embólicos poderão ser ainda mais comuns que o que se pensava previamente. Biondi, *et al.*⁶ encontraram lesões isquémicas em 10% dos doentes tratados. Em outros dois estudos envolvendo doentes com aneurismas não rotos, Rordorf, *et al.*⁷ e Soeda, *et al.*,⁸ observaram eventos tromboembólicos com tradução em DWI em 61%, contudo, a maioria desses eventos permaneceu clinicamente silenciosa.⁹ De salientar, no entanto, que a frequência observada ilustra os potenciais riscos associados a terapêutica endovascular de aneurismas intracranianos.

Foi, igualmente, documentada maior incidência de complicações tromboembólicas em aneurismas de colo largo.²

De acordo com Qureshi,¹⁰ em 1547 doentes com aneurismas intracranianos tratados com espiras metálicas, 127 (8,2%) desenvolveram algum tipo de complicação trombo-embólica. Na sua maioria ocorreram durante o procedimento, contudo, em 12 doentes assintomáticos foram igualmente detectados angiograficamente fenómenos trombo-oclusivos. Vinte e nove doentes foram classificados como tendo tido um acidente isquémico transitório e de 86 doentes com déficits de duração superior a 24 horas, 15 recuperaram totalmente, 27 obtiveram boa recuperação, 19 recuperação parcial, 11 não obtiveram qualquer melhoria, 12 doentes morreram e dois outros doentes não foram classificados neste estudo.

Fisiopatologia

Diversos mecanismos têm sido apontados como sendo responsáveis pela formação do trombo e pela sua subsequente migração distal: a pré-existência de trombo no interior do aneurisma a tratar que, durante o procedimento, é deslocado para o interior da artéria portadora, migrando posteriormente; a formação de novo trombo na superfície da espira metálica ou mesmo dos cateteres durante a embolização; a formação de novo trombo no colo remanescente do aneurisma embolizado, se o grau de oclusão não for total.

Prevenção

Dado que a maioria dos eventos tromboembólicos associados ao tratamento de aneurismas intracranianos com espiras metálicas ocorre durante o procedimento, a administração intra-operatória de fármacos anticoagulantes é recomendada.¹⁰

Uso de heparina sódica durante o procedimento

O uso é assim recomendado por múltiplos autores durante tratamento endovascular de aneurismas intra-cranianos, mesmo quando rotos.¹⁰

Alguns autores sugerem a administração sistemática de heparina sódica endovenosa ou intra-arterial imediatamente antes da libertação da primeira espira, em especial nos aneurismas não rotos.¹⁰ Outros recomendam a sua administração após a primeira espira estar estável no interior do saco aneurismático, especialmente nos doentes com aneurismas rotos.¹⁰

Os valores do tempo de coagulação activada (*activated clotting time – ACT*) devem ser mantidos entre 250 a 300 segundos.¹⁰

Uso de heparina sódica e de antiagregantes plaquetários após o procedimento

A utilização de heparina sódica em infusão endovenosa após o procedimento tem vindo a ser sugerida com o objectivo de reduzir a frequência de eventos tromboembólicos na sequência da terapêutica endovascular de aneurismas intra-cranianos. Qureshi¹⁰ refere que estes fenómenos apenas ocorreram em 5,9% dos doentes em que foi administrada heparina sódica após o procedimento face a 9,3% nos estudos analisados em que esta administração não foi efectuada.

Em doentes seleccionados, a administração da heparina pode ser continuada por 24 horas no pós-operatório, para manter os valores de tempo de tromboplastina parcial activada, a PTT 1,5 a 2,3 vezes superiores aos valores de controlo. Estes doentes incluem aqueles em que se identifica protrusão do conjunto de espiras no lúmen da artéria portadora ou sintomas de isquemia no período intra-ou pós-operatório.

Após um período de 24 horas sob heparinização, estes doentes podem ser mantidos sob antiagregação plaquetária dupla durante quatro semanas, para garantir a endotelização da superfície trombogénica.

De acordo com os mesmos autores, o risco de eventos tromboembólicos é muito baixo, após as primeiras quatro semanas que se seguem ao procedimento.

Igualmente de acordo com Qureshi,¹⁰ ocorreram menos

Tabela 1 - Fármacos, doses e modos de administração usados na prevenção de complicações tromboembólicas pós-procedimento.

| Fármacos | Dose | Administração |
|-------------|-------|--------------------------|
| Aspirina | 325mg | 1 x dia, <i>per os</i> * |
| Ticlopidina | 250mg | 2x dia, <i>per os</i> * |

* durante as 4 semanas seguintes ao procedimento.

eventos tromboembólicos nos doentes em que foi administrada aspirina após o procedimento (6,4%) face aos doentes que não foram antiagregados (8,9%). (Tabela 1)

Terapêutica

Quando oclusões de natureza trombo-embólica são detectadas em sequências angiográficas de controlo durante a embolização de aneurismas intra-cranianos, é necessário agir com rapidez por forma a comprometer o menos possível o prognóstico do doente. No entanto, as intervenções no sentido da repermeabilização vascular representam, frequentemente, um desafio clínico, especialmente perante doentes em que o aneurisma ainda não está protegido com espiras.

As opções terapêuticas possíveis incluem trombolise

química, a administração de agentes antiagregantes de rápido início de acção e a libertação de *stents* intra-cranianos.

Trombolise química

A repermeabilização vascular através da administração intra-arterial de trombolíticos tem sido conseguida, contudo, em até 10% dos doentes identificou-se re-hemorragia no local de rotura do aneurisma.¹¹

A utilização de activador tecidual do plasminogénio (rt-PA) ou uroquinase parece ser igualmente eficaz.¹²

Agentes antiagregantes de rápido início de acção

Nos últimos anos tem-se verificado um interesse crescente na utilização dos inibidores da glicoproteína IIb / IIIa

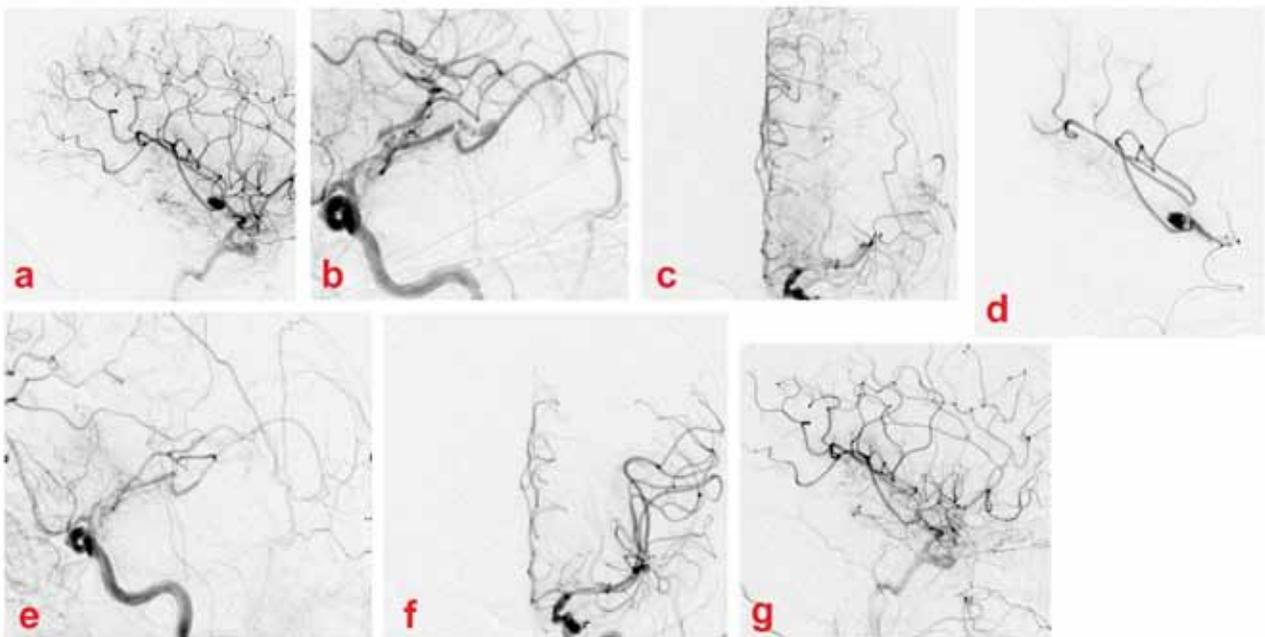


Fig. 1 - Caso 1: Doente do sexo feminino de 39 anos tratada endovascularmente a aneurisma roto da bifurcação da artéria cerebral média (ACM) esquerda; a) injeção selectiva na artéria carótida interna esquerda evidenciando a formação aneurismática; b) múltiplos defeitos de preenchimento interessando os segmentos próximos da ACM. Oclusão do ramo superior de bifurcação da ACM; c) aspectos angiográficos compatíveis com oclusão proximal da ACM com marcada redução da irrigação arterial na dependência deste eixo arterial; d) aneurismograma evidenciando a presença de trombo no interior do saco; e) procedeu-se à embolização com espiras metálicas antes da administração de abciximab; f-g) repermeabilização dos ramos mais importantes da ACM esquerda aos 51 minutos após a administração de abciximab.

Tabela 2 - Fármacos, doses e modos de administração usados na terapêutica de complicações tromboembólicas durante a embolização de aneurismas intra-cranianos.

| Fármacos | Dose |
|----------------------------------|---|
| Trombólise química | |
| Uroquinase | 200.000 a 1.300.000 IU (5.000 a 20.000 IU/min *) |
| rt-PA | 5 a 40 mg (0,5 a 2,0 mg/min *) |
| Inibidores da GP IIb/IIIa | |
| Abciximab | 0,25 mg/kg bolus i.a./e.v. + 0,125 mcg/kg por minuto durante 12h ¹² |
| Tirofiban | 0,4 g/kg/min durante 30 minutos + 0,1 g/kg/min até resolução do trombo ² |

* a administração lenta através de microcateter é recomendada. rt-PA: activador tecidual do plasminogénio. GP IIb/IIIa: Glicoproteína IIb/IIIa. i.a.: intra-arterial. e.v.: endo-venosa.

(GP IIb/IIIa) no tratamento de complicações tromboembólicas durante a embolização de aneurismas intra-cranianos. Estes fármacos actuam maioritariamente bloqueando o receptor GPIIb/IIIa. Este receptor é membro da família de receptores de adesão da família das integrinas, representando a via final comum da agregação plaquetária. Quando este receptor é bloqueado é inibida a ligação do fibrinogénio, factor de von Willebrand e outras moléculas as plaquetas, evitando tanto o recrutamento de plaquetas e a estabilização do coágulo com fibrina.

O abciximab é o fármaco mais amplamente disponível entre a classe dos inibidores GP IIb/IIIa. A dose inicial bloqueia mais de 80% dos receptores GP IIb/IIIa, eliminando essencialmente o processo de agregação plaquetária. Após esta dose, o tempo de hemorragia aumenta rapidamente, atingindo frequentemente valores superiores a 30 minutos. O efeito começa a diminuir precocemente, contudo é possível a administração em infusão contínua. Embora a semi-vida deste fármaco seja curta (10-30 minutos), a agregação plaquetária pode estar alterada por mais de 48 horas.³

Quer a administração intra-arterial de abciximab quer a endovenosa são eficazes. A via intra-arterial de administração está relacionada com um início de acção mais precoce, sendo necessária dose total para ser conseguida a reperfusão vascular. De acordo com Fiorella, *et al.* a administração intra-arterial está associada á reperfusão em tempos inferiores a cinco minutos, enquanto

que a administração endovenosa foi conseguida em tempos superiores a 10 minutos.³ Os mesmos autores sugerem que a administração intra-arterial de abciximab em doses de 0,125 mg/kg, metade da dose recomendada via endovenosa (0,25 mg/kg).

Os trombos identificados no decurso de procedimentos endovasculares representam, muito provavelmente, essencialmente agregados de plaquetas que ainda não estão estabilizados por ligações a fibrina. Por esta razão, os inibidores da GP IIb/IIIa, bloqueando a via final comum da agregação plaquetária, são especialmente adequados para evitar a propagação do trombo hiperagudo sem interferir com os trombos menos recentes - já ligados a fibrina - que estabilizam a hemorragia no ponto de rotura do aneurisma em tratamento.³

Vários autores referem bons resultados clínicos nos doentes em que foram utilizados inibidores da GP IIb/IIIa nestas circunstâncias.^{2,3,11}

Numa serie de 15 doentes em que ocorreu algum tipo de complicação tromboembólica (oclusão parcial ou total do eixo arterial), Bruening² reporta apenas três casos em que não foi conseguida total recanalização. Jones (2008),¹¹ por seu lado, observou bons resultados em 79% dos 38 doentes na sua serie. Neste estudo os doentes foram classificados como tendo bom resultado quando não se identificaram sequelas de novo ou se se identificou melhoria clínica face ao estado neurológico basal (mRS > 2) nos seis meses que se seguiram a intervenção. O mesmo au-

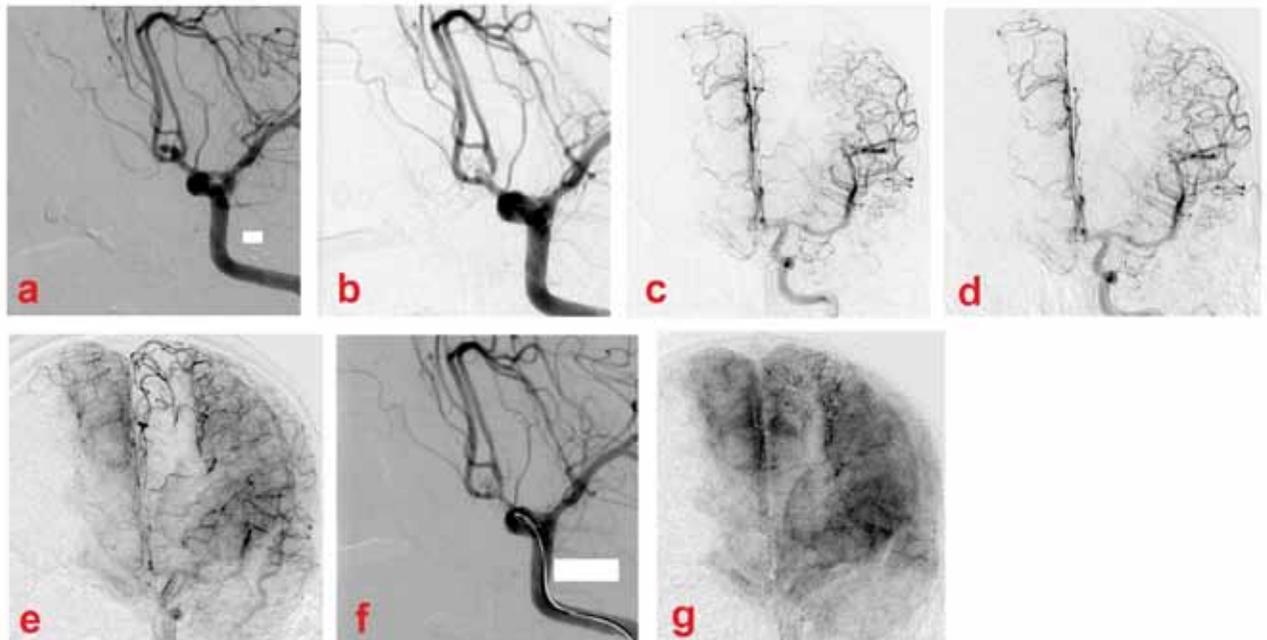


Fig. 2 - Caso 2: Doente do sexo masculino de 62 anos de idade tratado endovascularmente a aneurisma roto da artéria comunicante anterior; a) injecção selectiva na artéria carótida interna esquerda evidenciando a formação aneurismática; b) oclusão do saco aneurismático com espiras metálicas; c) marcada redução do preenchimento dos ramos arteriais dependentes do segmento A2 da artéria cerebral anterior esquerda imediatamente após a embolização e d) após cinco minutos; e) aspectos angiográficos 12 minutos após a administração intra-arterial de abciximab, evidenciando persistente atraso na irrigação arterial dependente da artéria cerebral anterior esquerda; f) libertação de *stent* intra-craniano. Note-se a marca distal no segmento A2 da artéria cerebral anterior esquerda e a sua extensão até ao segmento A1 ipsilateral; g) tempos venosos após a libertação de *stent* intra-craniano, mostrando marcada melhoria da irrigação arterial do território comprometido.

tor refere a ausência de qualquer complicação hemorrágica intra-craniana nos doentes em que foi administrado abciximab. Em apenas um doente foi observada hemorragia gastro-intestinal superior nas primeiras 24 horas após a administração do fármaco, de características moderadas.

Bruening refere a utilização adjuvante do micro-guia como última tentativa de segmentar e dissolver o trombo em dois doentes em que a administração de inibidores da GPIIb/III não foi suficiente, com reperfusão parcial do eixo vascular. (Tabela 2 e Fig. 1)

Stents intra-cranianos

Stents intra-cranianos auto-expansíveis podem ser utilizados como *by-pass* temporário ou permanente perante a presença de trombo no interior do eixo arterial. Adaptando o trombo a parede do vaso e assim assegurando a recanalização arterial, esta estratégia permite, frequentemente, a reperfusão imediata da artéria ocluída.

Este rápido restabelecimento do fluxo pode promover, adicionalmente, a trombólise endógena ou mesmo permitir a actuação dos inibidores da GP IIb/IIIa.

Dado que a presença de espiras metálicas a fazer pro-cidência no lúmen da artéria portadora são um factor de risco importante na formação de trombos intra-arteriais,¹³ stents intra-cranianos têm igualmente sido utilizados no

reajuntamento intraaneurismático destas espiras. Estudos sugerem que a força radial dos stents intra-cranianos auto-expansíveis será suficiente para a obtenção deste objectivo.¹⁴ (Fig. 2)

CONCLUSÕES

A prevenção de complicações tromboembólicas e a rápida actuação perante a oclusão vascular são essenciais para a melhoria do prognóstico dos doentes submetidos a terapêutica endovascular de aneurismas rotos. O conhecimento profundo das opções disponíveis é essencial para a persecução desse objectivo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento.

NOTA EDITORIAL

O presente Suplemento foi realizado mediante encomenda pela Sociedade Portuguesa de Neuroradiologia, entidade jurídica sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

- Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms. *Lancet* 2002;360:1267-1274.
- Bruening R, Mueller-Schunk S, Morhard D, Seelos KC, Brueckmann H, Schmid-Elsaesser R, et al. Intraprocedural thrombus formation during coil placement in ruptured intracranial aneurysms: treatment with systemic application of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1326-1331.
- Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, McDougall CG. Strategies for the Management of Intraprocedural Thromboembolic Complications with Abciximab (ReoPro). *Neurosurgery* 2004;54:1089-1098.
- Lagalla G, Ceravolo MG, Provinciali L, Recchioni MA, Ducati A, Pasquini U, et al. Transcranial Doppler sonographic monitoring during cerebral aneurysm embolization: a preliminary report. *A J Neuroradiol* 1998;19:1549-1553.
- Rowe J, Byrne J, Molyneux A, Rajagopalan B. Haemodynamic consequences of embolizing aneurysms: a transcranial Doppler study. *Br J Neurosurg* 1995;9:749-757.
- Biondi A, Oppenheim C, Vivas E, Casasco A, Lalam T, Sourour N, et al. Cerebral aneurysms treated by Guglielmi detachable coils: evaluation with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:957-963.
- Rordorf G, Bellon RJ, Budzik RE Jr, Farkas J, Reinking GF, Pergolizzi RS, et al. Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:5-10.
- Soeda A, Sakai N, Sakai H, Iihara K, Yamada N, Imakita S, et al. Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:127-132.
- Cronqvist M, Wirestam R, Ramgren B, Brandt L, Nilsson O, Säveland H, et al. Diffusion and perfusion MRI in patients with ruptured and unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular coiling: complications, procedural results, MR findings and clinical outcome. *Neuroradiology* 2005;47:855-873.
- Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II-Clinical aspects and recommendations. *American journal of neuroradiology*. 2000;20(6):1360-75; discussion 1375-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10834641> [Accessed May 11, 2011].
- Jones RG, Davagnanam I, Colley S, West RJ, Yates DA. Abciximab for treatment of thromboembolic complications during endovascular coiling of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1925-1929.
- Frey JL, Greene KA, Khayata MH, Dean BL, Hodak JA, Spetzler RF. Intrathrombus administration of tissue plasminogen activator in acute cerebrovascular occlusion. *Angiology*. 1995;46:649-656.
- Dinc H, Kuzeyli K, Kosucu P, Sari A, Cekirge S. Retrieval of prolapsed coils during endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Neuroradiology* 2006;48:269-272.
- Suh SH, Kim BM, Roh HG, Lee KY, Park SI, Kim DI, et al. Self-expanding stent for recanalization of acute embolic or dissecting intracranial artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:459-463.