

# Sonotrombólise em infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST tratado com intervenção coronária percutânea primária



Wilson Mathias, JR, MD, PHD,<sup>a</sup> Jeane M. Tsutsui, MD, PHD,<sup>a</sup> Bruno G. Tavares, MD,<sup>a</sup> Agostina M. Fava, MD,<sup>b</sup> Miguel O. D. Aguiar, MD,<sup>a</sup> Bruno C. Borges, MD,<sup>a</sup> Mucio T. Oliveira, JR, MD, PHD,<sup>a</sup> Alexandre Soeiro, MD, PHD,<sup>a</sup> José C. Nicolau, MD, PHD,<sup>a</sup> Henrique B. Ribeiro, MD, PHD,<sup>a</sup> Hsu Po Chiang, MD,<sup>a</sup> João C.N. Sbano, MD, PHD,<sup>a</sup> Abdulrahman Morad, MD,<sup>c</sup> Andrew Goldsweig, MD,<sup>b</sup> Carlos E. Rochitte, MD, PHD,<sup>a</sup> Bernardo B. C. Lopes, MD,<sup>a</sup> José A. F. Ramirez, MD, PHD,<sup>a</sup> Roberto Kalil Filho, MD, PHD,<sup>a</sup> Thomas R. Porter, MD,<sup>b</sup> investigadores do MRUSMI

## RESUMO

**CONTEXTO** Estudos pré-clínicos demonstraram que os impulsos de alto índice mecânico (IM) de um transdutor de ultrassom diagnóstico durante uma infusão intravenosa de microbolhas (sonotrombólise) podem restaurar o fluxo epicárdico e microvascular no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).

**OBJETIVOS** Este estudo testou a eficácia clínica da sonotrombólise em pacientes com IAMCSST.

**MÉTODOS** Pacientes com seu primeiro IAMCSST foram prospectivamente randomizados para impulsos de alto IM guiados por ultrassom diagnóstico durante uma infusão intravenosa com Definity (Lantheus Medical Imaging, North Billerica, Massachusetts, EUA) prévia e, posteriormente, intervenção coronária percutânea (ICP) emergente ou para um grupo controle que recebeu apenas ICP (n = 50 em cada grupo). Um grupo de referência com primeiro IAMCSST (n = 203) que chegou fora da janela de randomização também foi analisado. Foram comparados: recanalização angiográfica antes da ICP, resolução do segmento ST, tamanho do infarto pela ressonância magnética e função sistólica (FEVE) aos 6 meses.

**RESULTADOS** A resolução do segmento ST ocorreu em 16 (32%) pacientes com ICP com alto IM versus 2 (4%) com apenas ICP antes da ICP; e a recanalização angiográfica foi de 48% em alto IM/ICP vs. 20% na ICP e 21% no grupo de referência (p < 0,001). O tamanho do infarto foi reduzido (29 ± 22 g para alto IM/ICP vs. 40 ± 20 g para apenas ICP; p = 0,026). A FEVE não foi diferente entre os grupos antes do tratamento (44 ± 11% vs. 43 ± 10%), mas aumentou imediatamente após a ICP no grupo com alto IM/ICP (p = 0,03) e permaneceu maior aos 6 meses (p = 0,015). A necessidade de desfibrilador implantável (FEVE ≤ 30%) foi reduzida no grupo alto IM/ICP (5% vs. 18% para apenas ICP; p = 0,045).

**CONCLUSÕES** A sonotrombólise adicionada à ICP melhora as taxas de recanalização e reduz o tamanho do infarto, resultando em melhorias sustentadas na função sistólica após IAMCSST. (Therapeutic Use of Ultrasound in Acute Coronary Artery Disease; NCT02410330). (J Am Coll Cardiol 2019;73;2832-42) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

A trombólise e as intervenções coronárias percutâneas emergentes (ICPs) melhoraram o prognóstico de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) (1,2). Apesar desses avanços, dois grandes problemas clínicos permanecem. Em primeiro lugar, a capacidade de os pacientes atingirem a ICP precoce é dificultada por fatores relacionados individuais e por atrasos no transporte para hospitais apropriados, especialmente em países em desenvolvimento (3). Em



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

<sup>a</sup>Heart Institute (InCor), University of São Paulo, Medical School, São Paulo, Brasil; <sup>b</sup>University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska; e <sup>c</sup>University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, EUA. Este estudo recebeu subsídios de pesquisa da "Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)". O financiamento para os coordenadores do estudo foi fornecido pela Fundação Theodore F. Hubbard da University of Nebraska Medical Center. Dr. Nicolau recebeu subsídios/financiamento à pesquisa de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dalcor, Janssen, Novartis, Pfizer e Vifor; e recebeu honorários ou honorários de consultoria de Sanofi, Amgen e Servier. Dr. Porter está no Conselho de Administração e faz palestras em reuniões da International Contrast Ultrasound Society; ele recebeu financiamento para equipamentos de pesquisa da Philips; e recebeu financiamento à pesquisa da fundação Theodore F. Hubbard. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

segundo lugar, mesmo com a revascularização epicárdica oportuna, a obstrução microvascular significativa (OMV) ainda pode existir em mais de 50% dos pacientes após uma recanalização epicárdica precoce bem-sucedida, resultando em áreas de necrose maiores, remodelamento ventricular esquerdo adverso e pior prognóstico (4-6).

Atualmente, os impulsos transtorácicos de alto índice mecânico (IM) de um transdutor de ultrassom diagnóstico (USD) são usados para analisar o movimento regional da parede, a função sistólica do ventrículo esquerdo e a perfusão miocárdica durante uma infusão contínua de microbolhas ou pequena injeção em bolus de microbolhas (7-9). A cavitação de microbolhas induzida pelos impulsos de alto IM também cria forças de cisalhamento (10), as quais são capazes de dissolver artérias coronárias e trombos microvasculares (11-14). O cisalhamento induzido por cavitação também induz a liberação de óxido nítrico endotelial e de eritrócitos em pequenos modelos animais de isquemia aguda dos membros (15,16), o que pode aumentar ainda mais o fluxo microvascular. Estudos iniciais de segurança e viabilidade sugeriram que impulsos intermitentes de alto IM direcionados à microcirculação do miocárdio poderiam melhorar o fluxo sanguíneo capilar dentro da área de risco e das taxas de recanalização epicárdica (14). Embora, em pequenos estudos, tenha sido sugerido um efeito benéfico dos impulsos de alto IM guiados por USD na função microvascular, nunca foi realizado um estudo prospectivo e randomizado com seres humanos examinando a utilidade de impulsos de alto IM durante uma infusão de microbolhas. Nossa hipótese é que essa abordagem, quando aplicada ao manejo contemporâneo do IAMCSST, melhoraria o refluxo angiográfico e microvascular, levando à redução do tamanho do infarto e melhorando a função sistólica no seguimento. Nós testamos isso em pacientes apresentando seu primeiro IAMCSST.

## MÉTODOS

**PROTOCOLO DO ESTUDO.** O ensaio clínico de RMUSIM (Recuperação microvascular com ultrassom em infarto agudo do miocárdio) foi desenhado para investigar se a aplicação de impulsos de alto IM de um transdutor de USD durante uma infusão de microbolhas comercialmente disponíveis em pacientes com seu primeiro IAMCSST melhoraria as taxas de patência coronária epicárdica precoce, reduziria o tamanho do infarto do miocárdio, melhoraria o fluxo microvascular e melhoraria a função sistólica do ventrículo esquerdo em longo prazo (15). O presente estudo foi um estudo unicêntrico aprovado pelo Hospital de Clínicas da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade

(CAPPesq) de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), uma agência do Governo Brasileiro. Os critérios de exclusão foram: histórico prévio de infarto do miocárdio, cardiomiopatia conhecida, doença valvular cardíaca grave, terapia fibrinolítica antes da chegada ao serviço de emergência, alergia a perflutenos, início de dor torácica > 12 h da chegada ou redução da expectativa de vida (< 6 meses) de qualquer outra comorbidade.

De maio de 2014 a julho de 2018, um total de 1.857 pacientes com IAMCSST chegou ao Serviço de Emergência do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo; destes, 303 preencheram os critérios de inclusão para o protocolo do estudo, com 100 chegando dentro da janela de tempo (7 h às 19 h nos dias úteis) na qual o USD emergente poderia ser aplicado antes e após a ICP (Figura 1). Os 203 pacientes restantes não foram randomizados, mas serviram como um registro para determinar as taxas de recanalização angiográfica imediatamente antes da ICP.

Todos os pacientes randomizados receberam aspirina imediata (300 mg), clopidogrel (600 mg), heparina, atorvastatina (40 mg) e protocolos de ICP emergentes, conforme descrito na diretriz do American College of Cardiology Foundation/American Heart Association de 2013 quanto ao manejo do IAMCSST (2). Os betabloqueadores foram administrados durante a hospitalização de todos os pacientes, a menos que contraindicado. Os pacientes foram randomizados para 1 de 2 algoritmos de USD disponíveis: 1) um grupo controle (apenas ICP) submetido a exame de imagem de baixo IM (< 0,2) apenas com impulsos de alto IM de diagnóstico limitado (não mais de 3) para avaliar o movimento regional da parede e a perfusão microvascular antes e após a ICP; e 2) um grupo terapêutico de USD (ICP de alto IM) que recebeu impulsos de alto IM de diagnóstico guiado por imagem (1,8 MHz; IM de 1,1 a 1,3; duração de pulso < 5- $\mu$ s) aplicados às áreas de contraste miocárdico nas vistas apicais de 4, 2 e 3 câmaras antes e após a ICP. Os pacientes que foram randomizados para alto IM/ICP ou apenas ICP no estudo piloto (14) também foram incluídos neste estudo prospectivo.

A sonda foi rotacionada entre as diferentes visualizações após cada impulso de alto IM com o tempo até o reabastecimento analisado (em segundos) em cada segmento afetado (modelo de 17 segmentos). O laboratório de cateterização foi cegado para atribuição de tratamento. Houve dois períodos de tempo no cenário agudo em que os impulsos de alto IM foram aplicados (Figura 2). Um total de dois frascos de perflutreno (3,0 mL) (Definity, Lantheus Medical Imaging, North

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**ECG** = eletrocardiograma/  
eletrocardiográfico

**FEVE** = fração de ejeção do  
ventrículo esquerdo

**IAMCSST** = infarto  
agudo do miocárdio com  
supradesnivelamento do  
segmento ST

**ICP** = intervenção coronária  
percutânea

**IM** = índice mecânico

**OMV** = obstrução microvascular

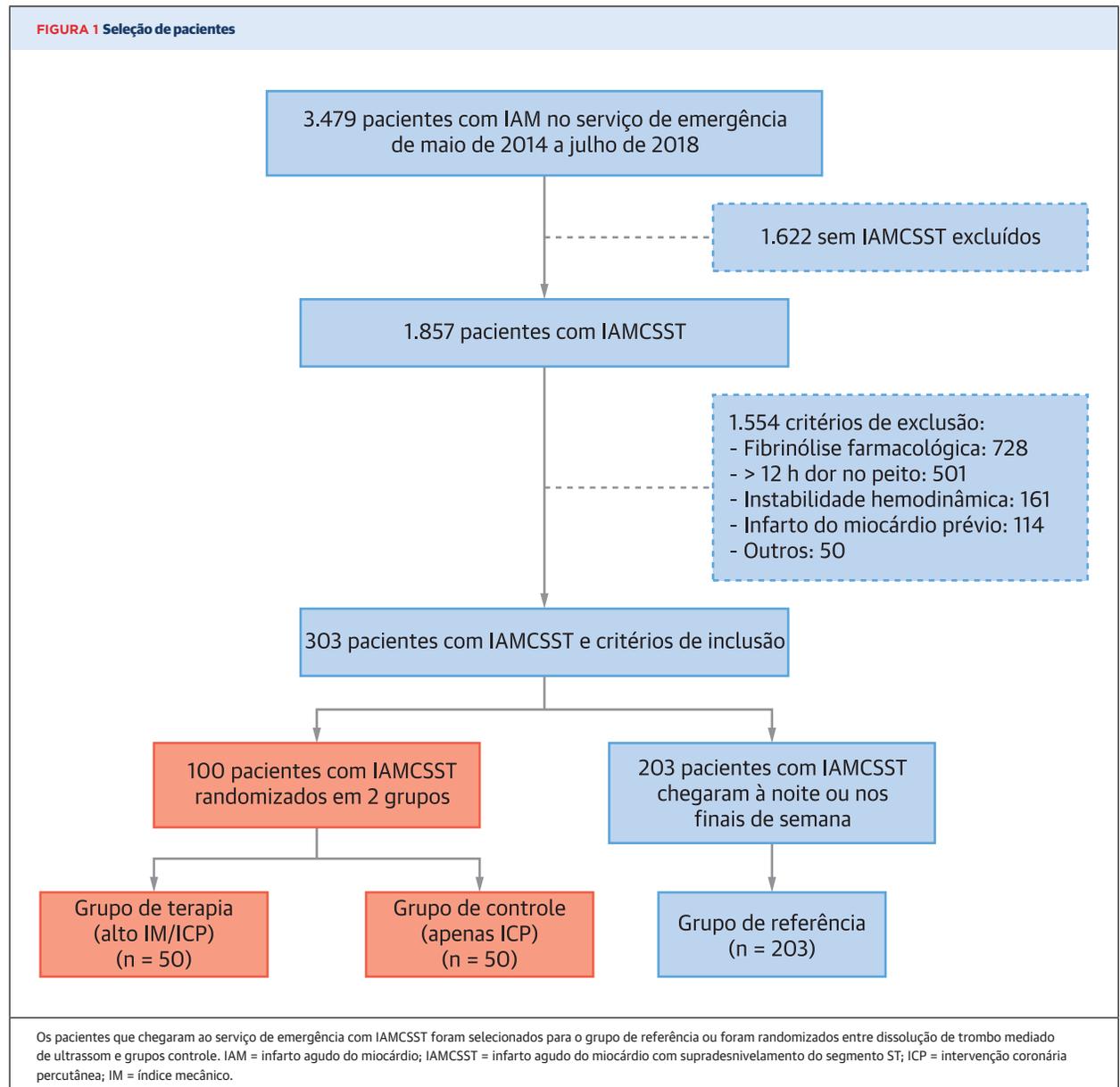
**RMC** = ressonância magnética  
cardíaca

**TEC** = troponina específica  
cardíaca

**TI** = tamanho do infarto

**TIMI** = trombólise em infarto do  
miocárdio

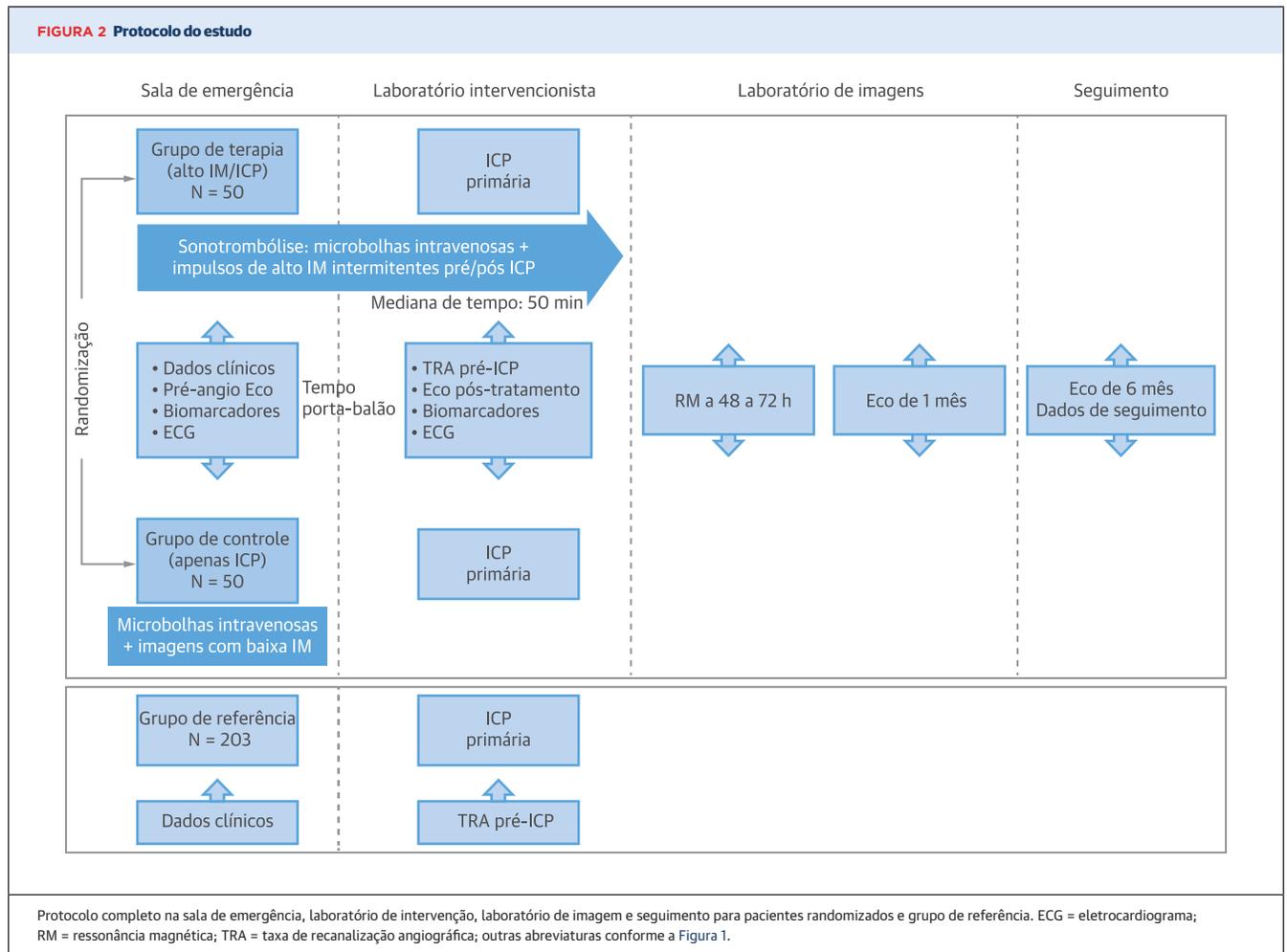
**USD** = ultrassom diagnóstico



Billerica, Massachusetts, EUA) foram administrados como uma diluição de 5%. O primeiro tratamento foi por um período de tempo variável antes da ICP emergente, o qual variou dependendo da disponibilidade do laboratório de cateterização. O segundo período de tratamento ocorreu imediatamente após a ICP e incluiu o restante do que sobrou após o tratamento pré-ICP. A infusão variou de 1 a 2 mL/min e foi ajustada para manter a opacificação miocárdica sem sobremento da cavidade. Durante a infusão contínua de microbolhas, os impulsos de alto IM foram aplicados por 10 quadros repetidamente após a detecção de imagens de IM muito baixas em microbolhas nos segmentos miocárdicos.

Cada janela apical recebeu aproximadamente 20 a 30 impulsos de alto IM (total de 60 a 90 impulsos de alto IM) ao longo do período de tratamento pré e pós-ICP.

O exame de imagem ecocardiográfica terapêutica e diagnóstica foi realizada utilizando equipamento comercialmente disponível, um ultrassom IE33 (Philips Medical Systems, Bothell, Washington, EUA). O exame de imagem de muito baixo IM durante a infusão de microbolhas foi utilizado em ambos os grupos para calcular as medições derivadas de biplano da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes do tratamento randomizado e imediatamente após o segundo tratamento de ultrassom pós-ICP. Medições de biplano da FEVE com microbolhas



e exame de imagem de muito baixo IM foram repetidas aos 1 e 6 meses pós-alta hospitalar. O método biplano com contraste ultrassônico tem alta reprodutibilidade e se correlaciona o mais próximo possível das medições de ressonância magnética cardíaca (9). Todas as avaliações de biplano da FEVE e do volume foram feitas por um revisor ecocardiográfico experiente e independente (W. M.), o qual utilizou as diretrizes da American Society of Echocardiography (17) e que foi cegado quanto à atribuição do tratamento. A quantidade de segmentos exibindo defeitos de perfusão (um defeito de platô persistente a 10 s pós-impulso de alto IM e/ou atraso no reabastecimento a > 4 s após o impulso de alto IM) foi avaliada em cada grupo por um revisor cegado (W. M.). Foram dados os escores de 1 para perfusão normal, de 2 para atraso > 4 s no reabastecimento e de 3 para reabastecimento ausente em até 10 s pós-impulso de alto IM. Um escore de defeito de perfusão utilizando um modelo de 17 segmentos foi calculado como descrito anteriormente (14). Um coeficiente de correlação intraclassa foi

utilizado para calcular a variabilidade intraobservador nas medições de volume e de fração de ejeção em 20 pacientes selecionados randomicamente. O calendário completo do protocolo de estudo é exibido na Figura 2.

**AVALIAÇÕES ANGIOGRÁFICAS, ELETROCARDIOGRÁFICAS E DE BIOMARCADORES.**

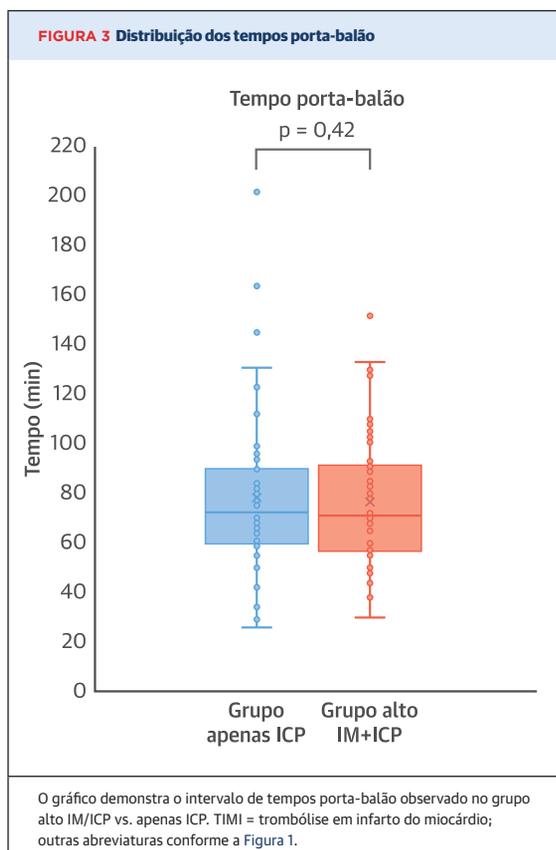
Todos os angiogramas coronarianos foram analisados off-line por um cardiologista intervencionista independente, cegado quanto às características clínicas ou ao tratamento randomizado. Os angiogramas iniciais pré- e pós-ICP foram examinados quanto à graduação do fluxo trombólise em infarto do miocárdio (TIMI) dentro do vaso infartado (18). A recanalização angiográfica foi definida como a presença de fluxo TIMI graus 2 ou 3 no vaso infartado.

A resolução eletrocardiográfica (ECG) do segmento ST foi calculada por outro cardiologista (M. O. D. A.) cegado quanto à avaliação de tratamento na derivação com desvio máximo do segmento ST no ECG inicial. Foram comparadas a alteração percentual nessa derivação imediatamente antes da ICP (após o primeiro tratamento

**TABELA 1** Variáveis demográficas entre os três grupos

	Grupo de controle (apenas ICP) (n = 50)	Grupo de terapia (alto IM/ICP) (n = 50)	Grupo de referência (n = 203)	Valor de p
Idade, anos	59 ± 11	59 ± 10	59 ± 11	0,96 <sup>†</sup>
Sexo	40 (80)	32 (64)	148 (73)	0,20 <sup>†</sup>
Peso, kg	77 ± 16	74 ± 16	76 ± 13	0,65 <sup>†</sup>
ASC, m <sup>2</sup>	1,86 ± 0,22	1,82 ± 0,22	1,82 ± 0,19	0,41 <sup>†</sup>
Diabéticos	11 (22)	21 (42)	67 (33)	0,10 <sup>†</sup>
Hipertensão	28 (56)	28 (56)	118 (58)	0,95 <sup>†</sup>
Hiperlipidemia	15 (30)	20 (40)	55 (27)	0,20 <sup>†</sup>
Tabagismo	20 (40)	24 (48)	70 (34)	0,20 <sup>†</sup>
Medicação em uso				
Estatina	14 (28)	19 (38)	21 (10)	< 0,001 <sup>†</sup>
Betabloqueador	5 (10)	14 (28)	27 (13)	0,019 <sup>†</sup>
Aspirina	50 (100)	48 (96)	202 (99)	0,14 <sup>†</sup>
Nitrato	25 (50)	27 (54)	95 (47)	0,64 <sup>†</sup>
Bloqueador dos canais de cálcio	4 (8)	5 (10)	14 (7)	0,72 <sup>†</sup>
Território arterial do IAMCSST				
DAE	26 (52)	26 (52)	90 (44)	0,83 <sup>†</sup>
ACD	14 (28)	17 (34)	84 (41)	
CxE	10 (20)	7 (14)	29 (14)	

Os valores são média ± DP ou n (%). <sup>†</sup>Análise de variação. <sup>†</sup>Teste do chi-quadrado. <sup>†</sup>Teste exato de Fisher. ACD = artéria coronária direita; ASC = área de superfície corporal; CxE = artéria coronária circunflexa esquerda; DAE = artéria coronária descendente anterior esquerda; IAMCSST = infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = índice mecânico.



com ultrassom) e novamente após o segundo período de tratamento com ultrassom após a ICP. Também foram analisadas comparações categóricas de pacientes que tiveram  $\geq 50\%$  de desvio do segmento ST (19).

A troponina específica cardíaca (TEC) e a fração MB da creatinofosfoquinase foram coletadas a cada 3 h a 18 h seguindo a randomização. Os valores de pico foram comparados entre os grupos; valores  $> 50$  para TEC e 200 para CPK-MB não puderam ser medidos com o ensaio, aos quais foram atribuídos os valores de 50 e 200 respectivamente.

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.** Entre 48 e 72 h pós-ICP, foi realizada uma ressonância magnética cardíaca (RMC) utilizando um escâner 1,5-T (Philips Achieve, Philips Medical Systems, Best, Países Baixos). Foram utilizadas imagens de precessão livre em estado estacionário (TR 3,0 ms, TE 1,5 ms; ângulo de inclinação 60°) para calcular os volumes ventriculares esquerdos, a FEVE e a massa. Foram obtidas imagens de realce gadolínio precoces (2 min pós-injeção) e tardias (10 min pós-injeção) nos mesmos planos de eixo curto após a injeção de 0,2 mmol/kg de quelato de gadolínio (Dotarem, Guerbet, Paris, França) para calcular a obstrução microvascular (OMV) e o tamanho do infarto (TI), utilizando um software off-line (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Canadá). O realce precoce do gadolínio foi realizado a 2 min pós-injeção para calcular a extensão da OMV (massa de zona sem contraste das mesmas janelas de eixo curto). O realce tardio do gadolínio foi realizado com um tempo de inversão variando de 250 a 350 ms e com parâmetros de leitura de gradiente de eco (TR 6,0 ms; TE 3,0 ms; ângulo de inclinação de 25°). Todas as medidas foram obtidas por um revisor cego de fora da instituição (A. M. F.), o qual não sabia qual era a atribuição do tratamento.

**PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA.** Foram testados dois desfechos primários: taxa de resolução do segmento ST e patência angiográfica antes da ICP. Os desfechos secundários foram: tamanho do infarto por RMC de realce tardio e fluxo microvascular conforme avaliado pela perfusão de contraste após ICP e RMC a 48 h, bem como FEVE aos 6 meses. Também foi avaliada a proporção de pacientes que atendem às diretrizes atuais para recebimento de cardioversor-desfibrilador implantável automático no seguimento (20).

Com base em dados piloto (14), antecipamos a randomização de 100 pacientes para alcançar significância estatística ( $p < 0,05$  utilizando tabelas de contingência para variáveis dicotômicas e teste t unilateral não pareado para variáveis contínuas) entre grupos de tratamento no desfecho primário. Os dados foram analisados quanto a possíveis fatores de confusão, incluindo dados demográficos, medicamentos do paciente

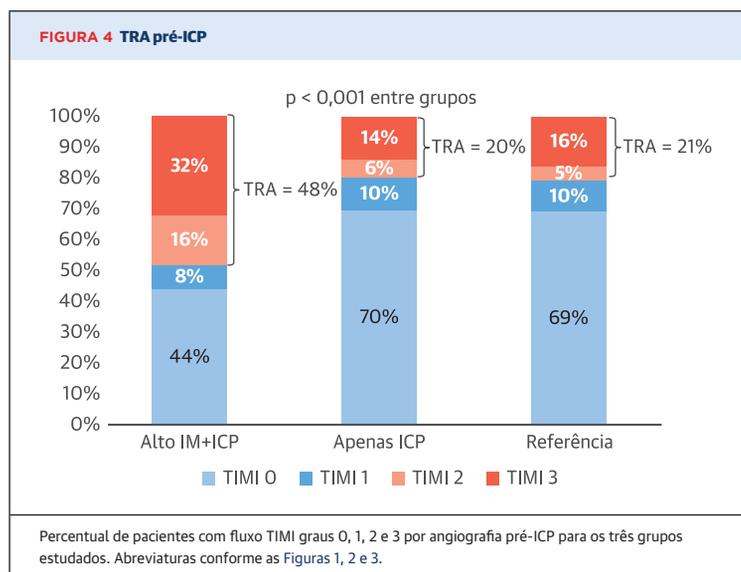
e características da doença. Era esperado que o grupo com alto IM/ICP apresentasse > 50% de resolução do segmento ST em 80% dos casos vs. 50% dos casos no grupo apenas ICP depois de todas as intervenções terem sido concluídas. Com base nos dados piloto, também projetamos uma taxa de patência angiográfica precoce esperada de pelo menos 50% no grupo alto IM/ICP vs. 20% no grupo apenas ICP. Os desfechos secundários (TI e OMV por RMC na alta hospitalar e medidas de seguimento de 6 meses da FEVE) não foram analisados quanto a cálculos de energia porque não havia dados piloto disponíveis sobre essas variáveis.

Embora a hipótese testada tenha sido de que os impulsos de alto IM guiados por USD reduziram a OMV e melhorariam a função sistólica quando adicionados à ICP, foi utilizado um teste t bilateral não pareado para comparar os desfechos do tratamento para garantir que nenhum efeito prejudicial fosse observado. A resolução do segmento ST foi comparada entre os grupos de tratamento tanto como uma variável contínua (percentual de alteração da elevação máxima do segmento ST) como também como uma variável dicotômica  $\geq 50\%$  de resolução do segmento ST como ponto de corte. A taxa de recanalização angiográfica foi definida como fluxo TIMI graus 2 ou 3 no vaso infartado, sendo analisada pré- e pós-ICP. Diferenças proporcionais nos desfechos primários e secundários foram comparadas por meio de tabelas de contingência (teste qui-quadrado com tabelas de contingência  $2 \times 2$  ou teste exato de Fisher).

As tabelas de contingência também foram utilizadas para comparar as diferenças em quaisquer variáveis demográficas, aqui utilizando tabelas  $3 \times 2$  que também incluíram o grupo de referência.

## RESULTADOS

A idade média nos pacientes randomizados e nos grupos de referência foi de 59 anos, não havendo diferenças no tamanho corporal ou no sexo (Tabela 1). Também não houve diferenças na proporção de pacientes com histórico de hipertensão, hiperlipidemia, diabetes ou tabagismo (Tabela 1). O grupo com alto IM/ICP apresentou mais pacientes com betabloqueadores no momento da chegada. O tempo total de sonotrombólise (pré e pós-ICP) foi uma mediana de 50 min. Os tempos de sonotrombólise pré-ICP variaram de 0 a 66 min (mediana de 18 min). Pressupondo uma taxa de infusão 1,5 mL/min, a dose média de Definity antes da ICP foi de 25 mL da diluição de 5%. Um total de oito pacientes não foi submetido à sonotrombólise pós-ICP: seis deles devido a toda a dose de Definity (dois frascos) ter sido administrada pré-ICP; e dois deles devido a morte ou instabilidade hemodinâmica durante a ICP. Os tempos porta-balão não foram diferentes entre os



grupos de tratamento ( $78 \pm 32$  min para apenas ICP vs.  $77 \pm 26$  min para alto IM/ICP;  $p = 0,42$ ), mas foram mais longos no grupo de referência, obtendo ICP fora das janelas semanais das 7 h às 19 h ( $96 \pm 49$  min;  $p < 0,001$  em comparação aos grupos de tratamento). A distribuição dos tempos porta-balão nos grupos com alto IM/ICP e apenas ICP é exibida na Figura 3.

**ACHADOS ANGIOGRÁFICOS.** A recanalização do vaso infartado no primeiro angiograma antes da ICP foi observada em 24 dos 50 pacientes com alto IM/ICP (48%) em comparação a 10 dos 50 pacientes com apenas ICP (20%) ( $p < 0,001$ ) (Figura 4). O grupo de referência teve uma taxa de recanalização semelhante ao grupo com apenas ICP (43 de 203; 21%). De modo semelhante, as taxas de fluxo TIMI grau 3 foram maiores no grupo alto IM/ICP (32% vs. 14% no grupo de apenas ICP e 16% no grupo de referência;  $p = 0,02$ ). Dez pacientes (10%) não obtiveram recanalização do vaso culpado com um *stent* devido a: um vaso infartado aberto sem estenose significativa no momento da angiografia em três pa-

**TABELA 2 Resolução de segmentos ST e valores de pico de troponina/CPK-MB**

	Grupo de controle (apenas ICP) (n = 50)	Grupo de terapia (alto IM/ICP) (n = 50)	Valor de p
$\geq 50\%$ de resolução do segmento ST antes da ICP	2 (4)	16 (32)	< 0,001*
Resolução do segmento ST pós-ICP, %	50 (0-75)	67 (33-100)	0,011*
Pico de troponina, ng/mL	47 $\pm$ 8	40 $\pm$ 17	0,011*
Pico de CPK-MB, ng/mL	204 $\pm$ 105	165 $\pm$ 120	0,093*

Os valores são n (%), mediana (amplitude interquartil) ou média  $\pm$  DP. \*Teste de Mann-Whitney. †Teste t de Student. CPK-MB = fração MB da creatinofosfoquinase; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

<b>TABELA 3 Parâmetros da RMC a 48 a 72 h pós-ICP</b>			
	<b>Grupo controle (apenas ICP)</b>	<b>Grupo de terapia (alto IM/ICP)</b>	<b>Valor de p*</b>
FEVE, %	47 ± 10	52 ± 11	0,031
TI, g	40 ± 20	29 ± 22	0,026
OMV, g	8,5 ± 11,0	4,4 ± 5,6	0,095
OMV, g'	12,1 ± 13,3	5,0 ± 6,3	0,05

Os valores são média ± DP. \*Teste de Mann-Whitney. 'OMV em pacientes com infartos no território da artéria coronária descendente anterior esquerda. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; OMV = obstrução microvascular; RMC = ressonância magnética cardíaca; TI = tamanho do infarto; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

cientes (dois com apenas ICP e um com alto IM/ICP); tentativa fracassada de abrir o vaso infartado (quatro pacientes com apenas ICP); doença de três vasos, que necessita de cirurgia de revascularização (um paciente do grupo apenas ICP); aspiração de trombo sem *stent* em um paciente (apenas ICP); e em um paciente, o vaso infartado foi considerado muito pequeno para tentativa de ICP (grupo apenas ICP). Após ICP emergente, o fluxo TIMI grau 3 no vaso infartado foi observado em 37 dos 50 pacientes com alto IM/ICP (74%) e em 30 dos 50 pacientes com apenas ICP (60%).

**VALORES DO SEGMENTO ST E TEC.** Resolução do segmento ST ≥ 50% antes da realização de angiografia em 16 pacientes com alto IM/ICP (32%) vs. 2 pacientes com apenas ICP (4%) ( $p < 0,001$ ). Quantitativamente, a redução na porcentagem do segmento ST foi maior no grupo com alto IM/ICP após a primeira terapia antes da ICP, assim como após a ICP e o segundo período de terapia (Tabela 2). Os valores de pico para TEC foram menores no grupo alto IM/ICP ( $p = 0,011$ ) (Tabela 2).

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.** Seis pacientes (12%) nos grupos alto IM/ICP e 13 (26%) no grupo apenas ICP não puderam completar o protocolo de RMC devido a claustrofobia ( $n = 11$ ), insuficiência renal ( $n = 1$ ), grampos metálicos ( $n = 2$ ), morte antes da RMC ( $n = 2$ ) ou instabilidade hemodinâmica ( $n = 3$ ). Nos demais pacientes, o TI foi menor ( $p = 0,026$ ) no grupo alto IM/ICP (Tabela 3), mas a extensão do OMV não foi significativamente diferente. Nos pacientes com artéria coronária descendente anterior esquerda com IAMCSST, houve uma tendência a ocorrência de menores graus de OMV no grupo alto IM/ICP ( $p = 0,05$ ). O TI não foi diferente entre os pacientes com alto IM/ICP com recanalização angiográfica ( $23 \pm 11\%$ ) vs. aqueles sem recanalização antes da ICP ( $23 \pm 15\%$ ). Apesar da FEVE semelhante pela ecocardiografia com contraste biplano antes do tratamento randomizado ( $44 \pm 11\%$  do alto IM/ICP e  $43 \pm 10\%$  do apenas ICP;  $p = 0,39$ ), a FEVE na RMC foi significativamente maior no grupo alto IM/ICP a 72 h ( $51 \pm 11\%$  vs.  $43 \pm 10\%$  apenas ICP;  $p = 0,01$ ). A Ilustração

Central e a Figura 5 são exemplos de alterações no ECG, angiográficas e de perfusão microvascular durante o período de tratamento, quando randomizados para alto IM/ICP vs. apenas ICP.

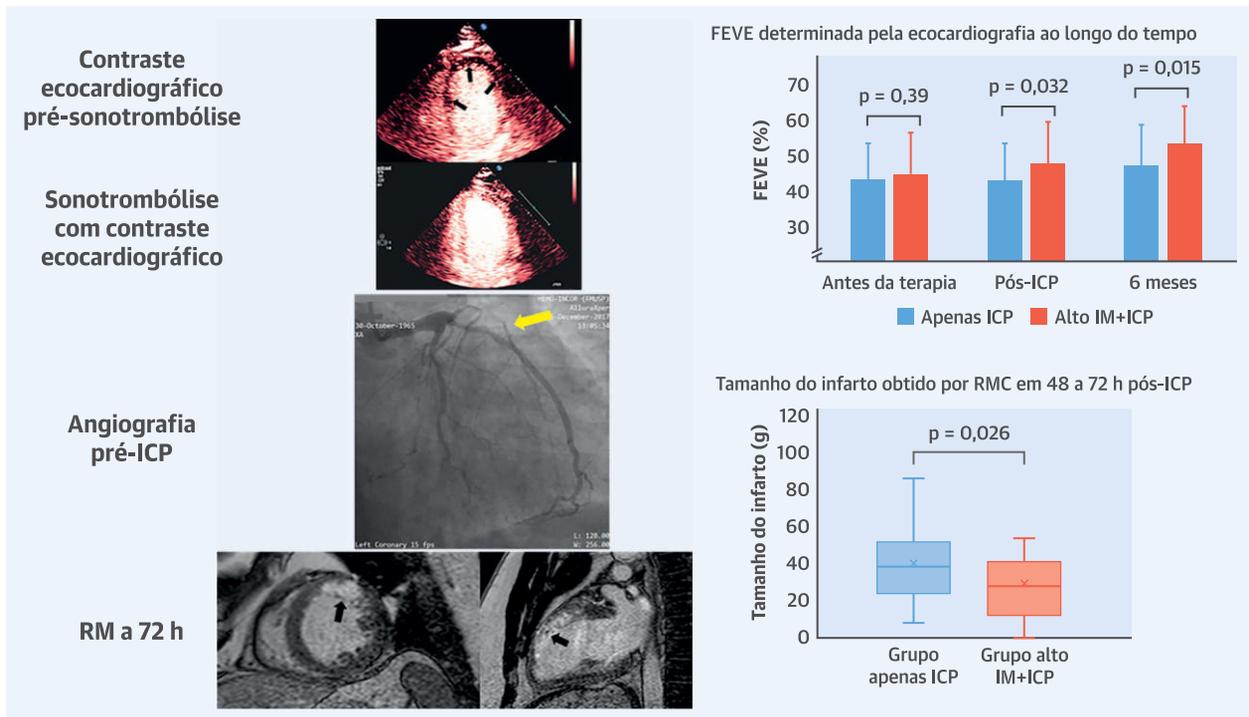
**SEGUIMENTO ECOCARDIOGRÁFICO E CLÍNICO.** A fração de ejeção basal antes da terapia randomizada não foi diferente entre os grupos (Tabela 4); a quantidade de segmentos exibindo defeitos de perfusão antes do tratamento randomizado (área de risco) também não foi diferente ( $7,4 \pm 3,2$  segmentos de apenas ICP vs.  $7,5 \pm 3,3$  segmentos de alto IM/ICP;  $p = 0,85$ ); e os escores de defeitos de perfusão foram semelhantes (Tabela 4). No entanto, houve uma FEVE significativamente maior no grupo com alto IM tratado imediatamente após o segundo tratamento por ultrassom ( $p < 0,032$  comparado com apenas ICP). O escore de defeito de perfusão após a ICP também foi significativamente menor no grupo com alto IM/ICP (Tabela 4). Foram obtidas medições de eco de contraste de seguimento aos 1 e 6 meses para 44 pacientes em cada grupo. A melhoria na FEVE observada imediatamente após o tratamento randomizado no grupo alto IM/ICP permaneceu significativa aos 1 ( $p = 0,018$ ) e 6 meses ( $p = 0,015$ ) de seguimento. Os coeficientes de correlação intraclasse em medições repetidas com contraste de volume diastólico final, volume sistólico final e FEVE foram de 0,95, 0,98 e 0,75 respectivamente ( $p < 0,001$  em todos).

Uma indicação para a colocação de desfibrilador para prevenção primária (FEVE ≤ 30% aos 6 meses de seguimento) esteve presente em 2 de 44 pacientes com alto IM/ICP (5%) em comparação a 8 de 44 pacientes com apenas ICP (18%) ( $p = 0,045$ ). Com uma mediana de seguimento de 17 meses, oito pacientes (16%) morreram em ambos os grupos alto IM/ICP e apenas ICP.

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo randomizado em humanos que demonstrou um efeito benéfico suplementar da cavitação direcionada microvascular guiada por USD de microbolhas disponíveis comercialmente administradas via endovenosa durante IAMCSST agudo. Durações curtas de impulsos de alto IM (mediana 18 min) antes da ICP emergente não tiveram efeito sobre os tempos porta-dilatação, mas resultaram em proporções maiores de resolução do segmento ST e recanalização angiográfica antes da ICP. Além disso, no seguimento, observamos melhorias imediatas e sustentadas na função sistólica. Os efeitos benéficos de impulsos de alto IM foram evidentes na alta hospitalar, quando foi observada uma redução significativa no tamanho do infarto na RMC. A função sistólica foi semelhante entre os grupos antes da randomização, mas melhorias sustentadas na fração de ejeção

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Paciente com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST tratado com sonotrombólise



Mathias, Jr., W. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2832-42.

Um IAMCSST anterolateral agudo tratado com impulsos de alto IM durante uma infusão endovenosa de microbolhas. O painel superior mostra defeito microvascular em repouso (setas). Após 12 min de impulsos de alto IM, há resolução de supradesnivelamento do segmento ST e fluxo microvascular (setas pretas, painéis à direita) nos segmentos septal distal e apical. A angiografia realizada antes da ICP demonstrou que o fluxo TIMI grau 3 na artéria coronária descendente anterior (seta amarela) e a ressonância magnética (RM) a 72 h no painel inferior não demonstraram obstrução microvascular nem redução do tamanho do infarto (áreas planimétricas). IAMCSST = infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = índice mecânico; TIMI = trombólise em infarto do miocárdio.

foram observadas após o tratamento com alto IM/ICP. Além disso, parece não ter havido alteração nos tempos de segurança ou de porta-dilatação, sugerindo que a adição desse procedimento simples e seguro baseado em diagnóstico antes e depois da ICP pode efetivamente reduzir a OMV e suas complicações.

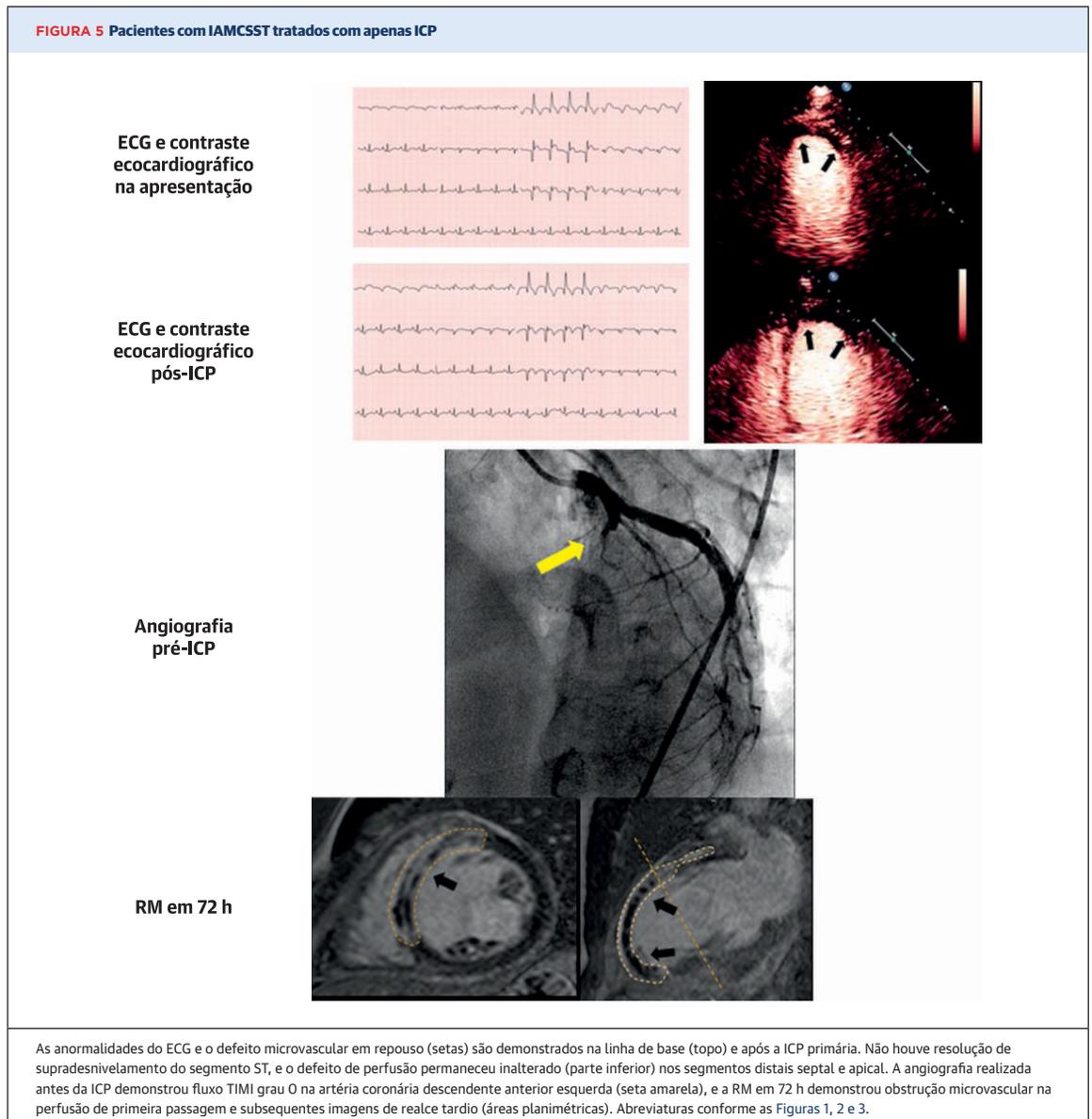
Os impulsos de alto IM utilizados no estudo atual são características padrão em um sistema de ultrassom e são, essencialmente, os mesmos utilizados para avaliar a função sistólica regional e global e a perfusão durante uma infusão de microbolhas comercialmente disponíveis (21-23).

Mecanicamente, os impulsos de alto IM levaram a crescimento assimétrico e colapso das microbolhas, as quais, então, geram forças de cisalhamento que podem dissolver os trombos *in vitro* (24,25). Embora tenha sido demonstrado que durações de pulso mais longas em sistemas não diagnósticos melhoram o grau de dissolução do trombo (26,27), elas não estão disponíveis para uso diagnóstico e poderiam contribuir potencialmente para

bioefeitos indesejados, como espasmo vascular coronariano (28) ou ruptura endotelial com hemorragia capilar (29,30). Não foi avaliada uma duração de pulso ideal para a dissolução do trombo, mas o presente estudo confirmou que os pulsos de ultrassom transtorácico de diagnóstico curto (duração < 5  $\mu$ s) com um alto IM são capazes de alcançar melhores taxas de fluxo coronariano epicárdico e redução do TI no cenário de IAMCSST agudo.

Embora não possamos separar os efeitos microvasculares vs. epicárdicos do impulso de alto IM, supomos que tanto os efeitos da melhora do fluxo microvascular quanto a dissolução do trombo na artéria coronária tiveram participação no aumento das taxas de recanalização epicárdica.

Houve melhora na função sistólica nas medições imediatas pós-ICP da fração de ejeção somente no grupo com alto IM/ICP (Tabela 3). Embora um componente significativo desta melhora possa estar relacionado à dissolução mecânica do trombo, resultando em um melhor fluxo no nível microvascular, a liberação de óxido



**TABELA 4** Avaliações ecocardiográficas da função sistólica do ventrículo esquerdo e perfusão microvascular

Escore do DP	Grupo controle (apenas ICP)	Grupo de terapia (alto IM/ICP)	Valor de p
FEVE antes da terapia, %	43 ± 10	44 ± 11	0,39 <sup>1</sup>
Pontuação do DP antes da terapia	1,76 ± 0,35	1,74 ± 0,39	0,830 <sup>1</sup>
FEVE imediatamente pós-ICP, %	43 ± 10	47 ± 11	0,032 <sup>1</sup>
Escore do DP imediatamente pós-ICP	1,72 ± 0,34	1,57 ± 0,35	0,032 <sup>1</sup>
FEVE ao 1 mês, %	46 ± 11	52 ± 10	0,018 <sup>1</sup>
FEVE aos 6 meses, %	47 ± 12	53 ± 10	0,015 <sup>1</sup>
6 meses, % <sup>1</sup>	48 ± 11	53 ± 10	0,048 <sup>1</sup>

Os valores são média ± DP. <sup>1</sup>Teste t de Student. <sup>2</sup>Após a remoção dos pacientes que estavam administrando betabloqueadores na apresentação.  
DP = defeito de perfusão; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

nítrico da cavitação também pode ter participação. Após a ligadura da artéria coronária em modelos animais, o ultrassom de baixa frequência aplicado direta e distalmente à obstrução melhorou a função e perfusão tissular a jusante (31). Esse efeito foi revertido após a inibição da sintase do óxido nítrico. Após a oclusão da artéria ílfaca em um modelo de roedor, os impulsos diagnósticos de alto IM aplicados durante uma infusão endovenosa de microbolhas apresentaram melhoria do fluxo microvascular a jusante (15). Nesses mesmos modelos animais, os impulsos de alto IM apresentaram indução da liberação endotelial e eritrocitária de ATP, o que resulta em melhorias sustentadas no fluxo microvascular (16). Em nosso estudo, não observamos uma redução global na OMV,

mas demonstramos uma tendência para que isso ocorra em infartos da artéria coronária descendente anterior esquerda. No entanto, houve redução do tamanho do infarto e melhora imediata da função sistólica no grupo com alto IM/ICP ainda evidente antes da alta hospitalar e no seguimento de 6 meses. Embora essa melhora na função sistólica possa levar a reduções na indicação de colocação do desfibrilador de prevenção primária, serão necessários estudos maiores para determinar o efeito que ela terá na incidência de insuficiência cardíaca congestiva e de mortalidade.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Não há métodos com aceitação geral para quantificar a área de risco de modo não invasivo em seres humanos. Foi demonstrado que as avaliações ponderadas em T2 do edema se correlacionam mais estreitamente com o tamanho do infarto do que a área de risco real (32) e, portanto, elas não foram usadas para comparar os grupos neste estudo. Existe a possibilidade, portanto, de que nossas observações sobre a diminuição do tamanho do infarto e OMV tenham ocorrido devido a áreas de menor risco. Isso parece improvável com base em nossas observações de frações de ejeção semelhantes antes da randomização e demografias semelhantes (Tabela 1).

A administração de betabloqueadores na admissão foi maior nos pacientes randomizados para alto IM/ICP do que os pacientes com apenas ICP (14 vs. 5 pacientes respectivamente), o que pode afetar a área de risco e a recuperação da função (33). Todos os pacientes, no entanto, receberam betabloqueadores e estatinas de alta intensidade depois de entrarem no estudo e, portanto, essa diferença no início do estudo não deve ter afetado nossas medidas de desfecho. Além disso, a fração de ejeção aos 6 meses foi ainda maior no grupo com alto IM/ICP após os pacientes administrando betabloqueadores na admissão terem sido removidos da análise (Tabela 4).

## CONCLUSÕES

Os impulsos transtorácicos de alto IM com USD direcionados ao miocárdio durante uma infusão de microbolhas comercialmente disponíveis podem desempenhar um papel complementar fundamental na restauração

do fluxo epicárdico precoce e na redução do TI do miocárdio em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Os efeitos da sonotrombólise foram observados no início do período de tratamento antes da ICP emergente, mas resultaram em melhorias sustentadas na função sistólica e em redução da necessidade de desfibriladores no seguimento de 6 meses. O período de tempo limitado em que o ultrassom pode ser aplicado antes da ICP pode ter limitado sua eficácia. Portanto, são necessários mais estudos para determinar se um ultrassom portátil e as microbolhas comercialmente disponíveis poderiam ser fornecidos em ambulância, no ponto de contato com o paciente, para reduzir ainda mais o tamanho do infarto e melhorar os desfechos dos pacientes.

**AGRADECIMENTOS.** Os autores agradecem a Creusa Maria Roveri Dal Bó pelo apoio bioestatístico ao estudo e a Megan Hoelsing por seu auxílio na preparação do manuscrito. Os autores agradecem também a Nadia Luana e Erica Prado Viana pela coordenação de seus estudos e auxílio na coleta de dados. Os autores agradecem também à Microvascular Therapeutics LLC e à Lantheus Medical Imaging Inc. pelo fornecimento dos frascos de Definity para a realização deste estudo.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Thomas R. Porter, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska 68198-2265, EUA. E-mail: trporter@unmc.edu. Twitter: @unmc.

## PERSPECTIVAS

### COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

A cavitação ultrassônica de microbolhas administradas por meio endovenoso pode aumentar a patência epicárdica precoce, reduzir o tamanho do infarto e melhorar a função sistólica em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária. São necessários mais estudos para determinar a frequência ultrassônica e a duração de pulso ideais para a ruptura do trombo coronariano e para entender os papéis relativos dos efeitos microvasculares e epicárdicos nos desfechos clínicos quando essa tecnologia for utilizada.

## REFERÊNCIAS

1. Pollack CV Jr., Braunwald E. 2007 Update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med* 2008;51:591-606.
2. 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. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: e78-140.
3. Bazzino O, Monaco R, Mario B, et al. Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events—a multinational survey of current management strategies. *Am Heart J* 2011;162:852-9.
4. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281-92.

5. 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;31:674-82.
6. Nicolau JC, Main LN, Vítola J, et al. ST segment resolution and late (6 month) left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:451-3.
7. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2005;112:1444-50.
8. Trindade MLZH, Caldas MA, Tsutsui JM, et al. Determination of size and transmural extent of acute myocardial infarction by real-time myocardial perfusion echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:126-35.
9. Hoffman R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:121-8.
10. Xie F, Lof J, Everbach C, et al. Treatment of acute intravascular thrombi with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles. *J Am Coll Cardiol* 2009;2:511-8.
11. Xie F, Lof J, Matsunaga T, et al. Diagnostic ultrasound combined with glycoprotein IIb/IIIa targeted microbubbles improves microvascular recovery after acute coronary thrombotic occlusions. *Circulation* 2009;119:1378-85.
12. Xie F, Sliker J, Gao S, et al. Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1400-8.
13. Xie F, Gao S, Wu J, et al. Diagnostic ultrasound induced inertial cavitation to non-invasively restore coronary and microvascular flow in acute myocardial infarction. *PLoS One* 2013;8:e69780.
14. Mathias W Jr., Tsutsui JM, Porter TR. Diagnostic ultrasound impulses improve microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2031-2.
15. Belcik JT, Mott BH, Xie A, et al. Augmentation of limb perfusion and reversal of tissue ischemia produces by ultrasound-mediated microbubble cavitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002979.
16. Belcik JT, Davidson BP, Xie A, et al. Augmentation of muscle blood flow by ultrasound cavitation is mediated by ATP and purinergic signaling. *Circulation* 2017;135:1240-52.
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
18. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial - phase 1 findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
19. Spitaleri G, Brugaletta S, Scalone G, et al. Role of ST-segment resolution in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (from the 5-Year Outcomes of the EXAMINATION [Evaluation of the Xience-V Stent in Acute Myocardial Infarction] Trial). *Am J Cardiol* 2018; 121:1039-45.
20. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1318-68.
21. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after left anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:923-32.
22. Porter TR, Adolphson M, High RR, et al. Rapid detection of coronary artery stenoses with realtime perfusion echocardiography during regadenoson stress. *Circ Cardiovasc imaging* 2011;4: 628-35.
23. Leong-Poi H, Le E, Rim SJ, Sakuma T, Kaul S, Wei K. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1173-82.
24. Miller DL. Particle gathering and microstreaming near ultrasonically activated gas-filled micropores. *J Acoust Soc Am* 1988;84: 1378-87.
25. Chen X, Leeman JE, Wang J, Pacella JJ, Villanueva FS. New insights into mechanisms of sonothrombolysis using ultra-high-speed imaging. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:258-62.
26. Wu J, Xie F, Kumar, et al. Improved sonothrombolysis from a modified diagnostic transducer delivering impulses containing a longer pulse duration. *Ultrasound Med Biol* 2014;40: 1545-53.
27. Leeman JE, Kim JS, Yu FT, et al. Effect of acoustic conditions on microbubble-mediated microvascular sonothrombolysis. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:1589-98.
28. Roos ST, Juffermans LJ, van Royen N, et al. Unexpected high incidence of coronary vasoconstriction in the Reduction of Microvascular Injury Using Sonolysis (ROMIUS) trial. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:1919-28.
29. Miller DL, Driscoll EM, Dou C, Armstrong WF, Lucchesi BR. Microvascular permeabilization and cardiomyocyte injury provoked by myocardial contrast echocardiography in a canine model. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1464-8.
30. Ay T, Havaux X, Van Camp G, et al. Destruction of contrast microbubbles by ultrasound. Effects on myocardial perfusion, coronary perfusion pressure, and microvascular integrity. *Circulation* 2001;104: 461-6.
31. Siegel RJ, Suchkova VN, Miyamoto T, et al. Ultrasound energy improves myocardial perfusion in the presence of coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1454-8.
32. Kim HW, Assche LV, Jennings RB, Wince WB. Relationship of T2-weighted MRI myocardial hyperintensity and the ischemic area at risk. *Circulation Res* 2015;117:254-65.
33. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016;37: 1024-33.

---

**PALAVRAS-CHAVE** infarto agudo do miocárdio, microbolhas, ultrassom