



ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR

www.elsevier.pt/acv



ARTIGO DE REVISÃO

Trombo intraprotésico após tratamento endovascular de aneurismas da aorta[◇]



Nelson Oliveira^{a,b,*}, Sanne Hoeks^a, Sander Ten Raa^a, Klaas Ultee^a,
Ellen Rouwet^a, Johanna Hendriks^a, Hence Verhagen^a e Frederico Bastos Gonçalves^{a,c}

^a Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Erasmus University Medical Center, Roterdão, Países Baixos

^b Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Portugal

^c Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Recebido a 3 de maio de 2015; aceite a 24 de junho de 2015

Disponível na Internet a 28 de agosto de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Trombose;
Tromboembolismo;
Aneurisma aorta abdominal;
Procedimento endovascular

KEYWORDS

Thrombosis;
Thromboembolism;
Abdominal aortic aneurysm;
Endovascular procedure

Resumo A formação de trombo intraprotésico é um evento comum após EVAR. Contudo, a sua história natural e impacto clínico são controversos. Consequentemente as indicações e o tipo de tratamento para esta situação não se encontram ainda estabelecidos. Neste artigo, os autores realizam uma revisão da literatura procurando clarificar a fisiopatologia, o impacto clínico e discute-se a sua abordagem terapêutica.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Intraprosthetic thrombus following endovascular aortic aneurysm repair

Abstract Intraprosthetic thrombus accumulation is a common event following EVAR. However, its' natural course and clinical impact have remained controversial. Consequently, optimal treatment is yet to be established. This article provides a review of the literature which focuses highlighting the available evidence regarding the pathophysiology, clinical significance and therapeutic approach of this entity.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A reparação endovascular dos aneurismas da aorta abdominal infrarrenal (EVAR) tem sido adotada cada vez mais frequentemente como modalidade terapêutica primária,

[◇] Prémio Melhor Comunicação Jovem – 21 de Junho, Braga.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: nfgoliveira@sapo.pt (N. Oliveira).

sobretudo em doentes de risco anestésico-cirúrgico intermédio ou elevado¹. Entre as complicações que têm limitado o sucesso clínico a longo prazo após EVAR encontram-se os eventos tromboembólicos associados à endoprótese, nomeadamente trombose de ramo ou de toda a endoprótese e com frequência menor, a embolia dos membros inferiores^{2,3}. A fisiopatologia destes eventos não está ainda totalmente esclarecida, mas alguns autores sugerem que a acumulação progressiva de trombo no interior das endopróteses poderá preceder o evento oclusivo final^{4,5}.

Formação de trombo intraprotésico – um processo dinâmico

A formação de depósitos murais de trombo intraprotésico ocorre em cerca de um quinto a um terço dos doentes submetidos a EVAR⁶⁻⁸. Contudo, este evento não é exclusivo às endopróteses abdominais, tendo já sido identificado também em dispositivos aórticos torácicos^{9,10}.

Esta formação de trombo parece iniciar-se precocemente após a implantação da endoprótese. Nos doentes estudados por Wu et al.¹¹, o trombo intraprotésico foi detetado em média aos 10 meses após EVAR (intervalo 1-24 meses). Já no grupo reportado por Wegener et al. (n=82), os primeiros casos foram demonstrados logo na primeira semana após a intervenção⁴. À semelhança deste último autor, o nosso grupo identificou a presença de depósitos de trombo intraprotésico logo na primeira angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) pós-operatória em 22 doentes (correspondendo a 32,4% do grupo de estudo reportado)¹².

A deposição de trombo dentro da endoprótese parece ser um processo dinâmico, ocorrendo na maioria dos casos uma progressiva acumulação ao longo do tempo. No entanto, casos de regressão foram já reportados^{6,12}, tendo sido descritos até 3 casos de regressão completa (3,7% da amostra) por Wegener et al.⁴.

Fatores preditivos de formação de trombo intraprotésico

A deposição mural de trombo em endopróteses aórticas parece ser um processo multifatorial, resultando da interação de diversos elementos, nomeadamente fatores hemodinâmicos locais e sistêmicos, fatores hemorreológicos e, por fim, as características da própria endoprótese.

O tabagismo é responsável por um estado pró-inflamatório mantido, o que leva a uma perturbação da função endotelial, com repercussão na adesividade celular e aumento da viscosidade sanguínea^{13,14}. O aumento da viscosidade sanguínea por sua vez modifica a tensão de cisalhamento sobre a parede da endoprótese, favorecendo a formação de trombo¹⁵. Na população estudada pelo nosso grupo, não foi demonstrada uma relação entre o tabagismo ativo ou prévio no momento da implantação da endoprótese e a formação subsequente de trombo intraprotésico (p=0,166)¹². Todavia, não eram conhecidos os hábitos tabágicos dos doentes após a realização do EVAR, pelo que a interpretação destes dados é limitada.

Até à data, a literatura disponível é omissa relativamente ao efeito da antiagregação plaquetária sobre a

acumulação intraprotésica de trombo. No estudo de Maleux et al. todos os doentes se encontravam antiagregados à data da implantação da endoprótese. Esta terapêutica foi continuada e não evitou a ocorrência de trombo mural em 55 dos doentes estudados (28%)⁸. Noutro estudo, à data da realização do EVAR, não havia diferenças significativas entre o grupo de estudo (com trombo mural) e grupo de controlo relativamente à utilização de antiagregação plaquetária (90,2 e 85,2%, p=0,13). A adesão terapêutica dos doentes à antiagregação plaquetária após a intervenção cirúrgica não foi reportada¹².

No seu estudo, Mestres et al. sugeriram que o trombo mural da aorta nativa poderia também contribuir para a acumulação de trombo intraprotésico. Segundo estes autores, uma maior carga trombótica dentro do aneurisma impedia que a endoprótese se expandisse totalmente no saco aneurismático após implantação com consequente alteração da forma geométrica da endoprótese e levando à ocorrência de fluxos turbulentos no seu interior⁵. O nosso grupo havia já demonstrado que, de facto, após o EVAR o trombo mural da aorta nativa desaparece particularmente no colo proximal contrariando assim o mecanismo proposto por Mestres et al.¹⁶. Contudo, este tende a desenvolver-se subsequentemente no interior da endoprótese (odds ratio [OR] 1,98, intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,21-3,24)¹². Embora com uma amostra menor, esta associação foi também corroborada em doentes nacionais, apresentados por Machado et al. (p=0,038) (dados não publicados, apresentados no XII Congresso Anual da Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vasculiar em 2012). Provavelmente fatores hemorreológicos poderão justificar esta associação por contraposição à hipótese da expansão incompleta da endoprótese proposta por Mestres et al.⁵.

O fluxo sanguíneo na aorta abdominal apresenta padrões de fluxo complexos, gerados ao longo da aorta torácica, que influenciam a tensão de cisalhamento na parede aórtica^{17,18} e que podem variar significativamente de acordo com o estado fisiológico do indivíduo, nomeadamente com o exercício físico¹⁹⁻²¹. Características anatómicas locais da aorta nativa como a angulação do colo proximal²² têm também impacto no fluxo sanguíneo, podendo gerar fluxos turbulentos e hipoteticamente originar a formação local de trombo. Num modelo *in vitro*, Chong et al. demonstraram que a angulação do colo proximal do aneurisma levava a criação de padrões de fluxo de recirculação dentro de endopróteses aórticas abdominais²³, o que hipoteticamente favoreceria a formação de trombo no interior da endoprótese. Contudo, este efeito não foi demonstrado até à data em estudos clínicos¹².

O facto do trombo intraprotésico ser detetado precocemente após EVAR sugere-nos que a implantação da endoprótese é responsável por introduzir modificações locais no fluxo sanguíneo que poderão promover a acumulação de trombo em alguns doentes^{4,11,12,24,25}. A configuração do componente principal da endoprótese tem sido consistentemente associada a este acontecimento^{5,8,26,27}. As endopróteses aorto uni-iliacas (AUI) têm sido associadas a um risco aumentado de formação de trombo. Num estudo retrospectivo de um centro nacional apresentado por Machado et al. (n=92) a correlação entre este tipo de configuração de endoprótese e o desenvolvimento de trombo intraprotésico esteve perto de obter significado estatístico

($p=0,076$). Já numa análise do nosso grupo, fruto de uma maior dimensão da amostra, esta correlação foi já mais clara (OR 2,66, IC95% 1,19-5,94)¹². Wu et al. sugeriram que o rápido afunilamento que se verifica nas endopróteses AUI gera uma desaceleração do fluxo sanguíneo a montante, sendo este o mecanismo que parece favorecer a formação de trombo¹¹.

A disposição geométrica do componente principal da endoprótese dentro do saco aneurismático pode também levar à formação de trombo intraprotésico. Embora a expansão da endoprótese no colo proximal seja limitada pelo diâmetro da aorta nativa, no saco aneurismático não existe geralmente qualquer restrição à sua completa expansão. Assim, as endopróteses assumem uma disposição «em barril», em que a área de secção ao nível do colo proximal e na transição para os ramos ilíacos da endoprótese são inferiores à área de secção intermédia do componente principal. Devido a esta configuração pensa-se que a geração de padrões de fluxo turbulentos e de recirculação à periferia da endoprótese levarão à acumulação de trombo^{12,26}. Adicionalmente, esta configuração em barril será mais pronunciada em doentes com colos proximais de maior diâmetro e que receberam endopróteses de maior dimensão, justificando assim a relação entre o diâmetro do colo proximal e o desenvolvimento de trombo intraprotésico reportada por Machado et al. ($p=0,02$). Similarmente, e em análise multivariada, os dados apresentados pelo nosso grupo identificam o diâmetro do colo proximal ≥ 30 mm como fator de risco independente para a formação de trombo intraprotésico (OR 2,39, IC95% 1,25-4,58).

De acordo com a literatura publicada, as próteses de poliéster são mais trombogénicas que as de outros materiais²⁸. Um paralelismo semelhante tem também sido traçado no que respeita as endopróteses aórticas. No estudo de Mestres et al. 5 dos 35 doentes (14,3%) com endopróteses recobertas por politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) apresentaram depósitos de trombo intraprotésico, enquanto 13 dos 40 doentes (32,5%) com endopróteses cobertas por poliéster apresentaram este achado⁵. Embora evidente, esta diferença não alcançou significado estatístico ($p=0,065$), possivelmente por amostragem insuficiente. À semelhança destes autores, Machado et al. também estiveram perto de demonstrar uma relação estatisticamente significativa entre o poliéster e a acumulação de trombo ($p=0,079$) (dados não publicados). Contudo, já no grupo de doentes que reportamos ($n=414$), a mesma associação obteve significado estatístico (OR 2,22, IC95% 1,25-3,92)¹².

Impacto clínico da acumulação de trombo intraprotésico

O impacto clínico da formação de trombo intraprotésico após EVAR é ainda um tema controverso. Katsargyris et al. publicaram um caso de trombose tardia de uma artéria renal após EVAR no qual a responsabilidade deste evento foi atribuída à acumulação de trombo dentro da endoprótese. Este trombo terá progredido proximalmente ao longo do seguimento até envolver a origem da artéria renal²⁶. No entanto, os autores reportam que esta artéria renal (direita) tinha já uma estenose prévia (estimada em 60%) e a iconografia do caso parece até sugerir que pode ter ocorrido uma

cobertura parcial do *ostium* da artéria renal pela endoprótese durante a implantação, lançando dúvida sobre a conclusão dos autores. Mestres et al. reportaram a ocorrência de trombose de ramo ou da própria endoprótese em 5 doentes de um grupo de 18 (28%) ao longo de um período de seguimento de 24 meses e concluíram que a formação de trombo intraprotésico poderia estar associada a eventos tromboembólicos subsequentes⁵.

Noutros estudos, uma relação de causalidade entre a formação de trombo intraprotésico e a oclusão de ramo ou da endoprótese após EVAR não parece tão clara. No estudo de Wegener et al., dos 82 doentes seguidos ao longo de um período médio de 12 meses, 3 doentes (3,7%) apresentaram oclusão de ramo. Contudo, em nenhum destes doentes foi identificada a presença de trombo intraprotésico na angio-TC precedente ao evento⁴. De forma semelhante, Wu et al. também identificaram 3 casos (5,9%) de trombose de ramo sem qualquer evidência de trombo mural dentro da endoprótese na angio-TC precedente¹¹. Apenas um doente (2,0%) apresentou uma embolia femoral após a deteção de trombo intraprotésico. Segundo Van Zeggeren et al., de maior importância na patogénese da trombose de ramo encontram-se a sua compressão e/ou angulação, assim como a presença de lesões obstrutivas significativas nos eixos ilíacos a jusante da endoprótese que deverão ser corrigidas atempadamente para evitar o evento oclusivo²⁹. Por fim, numa população estudada pelo nosso grupo, ao final de um período de seguimento mediano de 3,54 anos, a frequência de eventos tromboembólicos não foi significativamente diferente entre os doentes com ou sem depósitos de trombo intraprotésico ($p=0,70$), tendo os únicos 2 casos de oclusão de endoprótese ocorrido sem terem sido precedidos por formação de trombo intraprotésico nos exames imagiológicos imediatamente precedentes¹².

Abordagem terapêutica

O tratamento dos doentes que apresentam a formação de trombo intraprotésico após EVAR é alvo de controvérsia dada a escassez de evidência. Diversas atitudes têm sido propostas pelos diversos autores, que variam desde a vigilância clínica e imagiológica⁸ até à hipocoagulação oral³⁰. Contudo, esta última não parece reduzir a taxa de formação de trombo intraprotésico nem tão pouco promover a sua regressão¹¹.

A presença de trombo intraprotésico, por si só, não parece estar associada a eventos tromboembólicos durante o seguimento. Por este motivo, para os doentes assintomáticos, a atitude mais sensata parece-nos ser a vigilância clínica e imagiológica.

Para os doentes com eventos tromboembólicos associados à formação de trombo intraprotésico, as atitudes terapêuticas poderão incluir a hipocoagulação oral ou ainda a exclusão da fonte tromboembólica da circulação com uma nova endoprótese. Neste último caso deverá ser preferida uma endoprótese recoberta de ePTFE.

Salienta-se que os estudos até à data publicados a este respeito são retrospectivos, têm uma amostragem limitada e um seguimento reduzido, pelo que não é ainda possível retirar conclusões firmes sobre o impacto clínico da formação de trombo intraprotésico e a abordagem terapêutica a ter.

Conclusões

A formação de trombo mural intraprotésico após EVAR é multifatorial, mas parece não estar associada a eventos tromboembólicos subsequentes. Contudo, as evidências disponíveis provêm de estudos retrospectivos de pequena dimensão e com seguimento reduzido, pelo que não é possível ainda definir com segurança o impacto clínico deste acontecimento. São necessários mais estudos para melhor elucidar a história natural e a relevância clínica do trombo intraprotésico após EVAR. Até lá, dever-se-á manter uma vigilância clínica cuidada destes doentes com um seguimento imagiológico baseado na angio-TC.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Mani K, Lees T, Beiles B, Jensen LP, Venermo M, Simo G, et al. Treatment of abdominal aortic aneurysm in nine countries 2005-2009: A vasculnet report. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(5):598-607.
- Carpenter JP, Neschis DG, Fairman RM, Barker CF, Golden MA, Velazquez OC, et al. Failure of endovascular abdominal aortic aneurysm graft limbs. *J Vasc Surg.* 2001;33(2):296-302, discussion -3.
- Cochennec F, Becquemin JP, Desgranges P, Allaire E, Kobeiter H, Roudot-Thoraval F. Limb graft occlusion following EVAR: Clinical pattern, outcomes and predictive factors of occurrence. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):59-65.
- Wegener M, Gorich J, Kramer S, Fleiter T, Tomczak R, Scharrer-Pamler R, et al. Thrombus formation in aortic endografts. *J Endovasc Ther.* 2001;8(4):372-9.
- Mestres G, Maeso J, Fernandez V, Allegue N, Constenla I, Matas M. Incidence and evolution of mural thrombus in abdominal aortic endografts. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(5):627-33.
- Dorffner R, Thurnher S, Polterauer P, Kretschmer G, Lammer J. Treatment of abdominal aortic aneurysms with transfemoral placement of stent-grafts: Complications and secondary radiologic intervention. *Radiology.* 1997;204(1):79-86.
- Krauss M, Ritter W, Bar I, Heilberger P, Schunn C, Raithel D. Imaging of aortic endoprostheses and their complications. *RoFo.* 1998;169(4):388-96.
- Maleux G, Koolen M, Heye S, Heremans B, Nevelsteen A. Mural thrombotic deposits in abdominal aortic endografts are common and do not require additional treatment at short-term and midterm follow-up. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(11):1558-62.
- Sakai T, Dake MD, Semba CP, Yamada T, Arakawa A, Kee ST, et al. Descending thoracic aortic aneurysm: Thoracic CT findings after endovascular stent-graft placement. *Radiology.* 1999;212(1):169-74.
- Heijmen RH, Schepens MA. Mural thrombosis in thoracic aortic stent-graft. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(4):628.
- Wu IH, Liang PC, Huang SC, Chi NS, Lin FY, Wang SS. The significance of endograft geometry on the incidence of intraprosthesis thrombus deposits after abdominal endovascular grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(6):741-7.
- Oliveira NF, Bastos Goncalves FM, Hoeks SE, Ten Raa S, Ultee KH, Rouwet E, et al. Clinical outcome and morphologic determinants of mural thrombus in abdominal aortic endografts. *J Vasc Surg.* 2015;61(6):1391-8.
- Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007;131(5):1557-66.
- Shimada S, Hasegawa K, Wada H, Terashima S, Satoh-Asahara N, Yamakage H, et al. High blood viscosity is closely associated with cigarette smoking and markedly reduced by smoking cessation. *Circ J.* 2011;75(1):185-9.
- Sharp MK, Thurston GB, Moore JE Jr. The effect of blood viscoelasticity on pulsatile flow in stationary and axially moving tubes. *Biorheology.* 1996;33(3):185-208.
- Bastos Goncalves F, Verhagen HJ, Chinsakchai K, van Keulen JW, Voute MT, Zandvoort HJ, et al. The influence of neck thrombus on clinical outcome and aneurysm morphology after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2012;56(1):36-44.
- Kvitting JP, Ebbers T, Wigstrom L, Engvall J, Olin CL, Bolger AF. Flow patterns in the aortic root and the aorta studied with time-resolved, 3-dimensional, phase-contrast magnetic resonance imaging: Implications for aortic valve-sparing surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(6):1602-7.
- Biasetti J, Hussain F, Gasser TC. Blood flow and coherent vortices in the normal and aneurysmatic aortas: A fluid dynamical approach to intra-luminal thrombus formation. *J R Soc Interface.* 2011;8(63):1449-61.
- Moore JE Jr, Ku DN, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow visualization in the abdominal aorta under differing physiologic conditions: Implications for increased susceptibility to atherosclerosis. *J Biomech Eng.* 1992;114(3):391-7.
- Moore JE Jr, Ku DN. Pulsatile velocity measurements in a model of the human abdominal aorta under simulated exercise and postprandial conditions. *J Biomech Eng.* 1994;116(1):107-11.
- Pedersen EM, Yoganathan AP, Lefebvre XP. Pulsatile flow visualization in a model of the human abdominal aorta and aortic bifurcation. *J Biomech.* 1992;25(8):935-44.
- Pedersen EM, Sung HW, Yoganathan AP. Influence of abdominal aortic curvature and resting versus exercise conditions on velocity fields in the normal abdominal aortic bifurcation. *J Biomech Eng.* 1994;116(3):347-54.
- Chong CK, How TV, Harris PL. Flow visualization in a model of a bifurcated stent-graft. *J Endovasc Ther.* 2005;12(4):435-45.
- Walsh PW, Chin-Quee S, Moore JE Jr. Flow changes in the aorta associated with the deployment of a AAA stent graft. *Med Eng Phys.* 2003;25(4):299-307.
- Howell BA, Kim T, Cheer A, Dwyer H, Saloner D, Chuter TA. Computational fluid dynamics within bifurcated abdominal aortic stent-grafts. *J Endovasc Ther.* 2007;14(2):138-43.
- Katsargyris A, Chatziioannou A, Lioudaki S, Papapetrou A, Klonaris C. Late renal artery occlusion following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: A possible complication of mural thrombus formation within aortic endografts. *Vascular.* 2014;22(3):209-13.
- Duraiswamy N, Cesar JM, Schoepfoerster RT, Moore JE Jr. Effects of stent geometry on local flow dynamics and resulting platelet deposition in an in vitro model. *Biorheology.* 2008;45(5):547-61.

28. Hamlin GW, Rajah SM, Crow MJ, Kester RC. Evaluation of the thrombogenic potential of three types of arterial graft studied in an artificial circulation. *Br J Surg.* 1978;65(4):272–6.
29. Van Zeggeren L, Bastos Goncalves F, van Herwaarden JA, Zandvoort HJ, Werson DA, Vos JA, et al. Incidence and treatment results of Endurant endograft occlusion. *J Vasc Surg.* 2013;57(5):1246–54.
30. Polat AMB, Gumus F, Farsak B, Erentug V. Rare complication of EVAR: Thrombus in Endograft. *Eur J Vasc Endovasc Surg Extra.* 2011;22:e15–7.