

O Uso do Ultra-Som Intracoronariano na Tomada de Decisão para o Tratamento das Lesões Coronarianas Moderadas

Andrea Claudia Leão de Sousa Abizaid, Leopoldo Soares Piegas, Alexandre Antonio Cunha Abizaid, Luiz Fernando Leite Tanajura, Aurea Jacob Chaves, Marinella Patrizia Centemero, Ana Cristina C. Seixas, Luiz Alberto Piva Mattos, Ibraim Pinto, Amanda Guerra Morais Rego Sousa, J. Eduardo Morais Rego Sousa
São Paulo, SP

Objetivo

Investigar o critério ultra-sonográfico de área mínima da luz (AML), com valor de corte igual a 4,0 mm² na tentativa de diferenciar as lesões que devem ou não ser tratadas.

Métodos

Incluimos 173 pacientes consecutivos com lesões angiograficamente moderadas (porcentual de estenose entre 40 e 70) submetidos à realização de ultra-som, divididos em 2 grupos: grupo 1 clínico (AML \geq 4,0 mm²) e grupo 2 revascularização (AML < 4,0 mm²), que foram acompanhados para determinar as taxas de eventos cardíacos maiores (ECM) em dois anos, a necessidade de revascularização da lesão-alvo e identificar os preditores clínicos, angiográficos e ultra-sonográficos dos eventos.

Resultados

Apresentaram AML \geq 4,0 mm² 75 (43%) pacientes, mantidos clinicamente e 98 (57%) pacientes AML < 4,0 mm², tratados com stents coronarianos. Pela angiografia coronariana quantitativa não houve diferença significativa entre o porcentual de estenose do vaso [grupo 1: 48% vs grupo 2: 53%; $p=0,06$]. Ao contrário das mensurações ultra-sonográficas, pois a AML mostrou-se significativamente maior no grupo 1 quando comparada ao grupo 2 [4,54 mm² vs 2,45 mm²; $p<0,001$]. O impacto clínico da tomada de decisão foi favorável, não verificando-se diferença na ocorrência de eventos cardíacos maiores: [grupo 1: 5 (7%) vs grupo 2: 14 (15%); $p=0,09$]. A necessidade de revascularização da lesão-alvo também não diferiu (grupo 1: 3 (4%) vs grupo 2: 11 (12%); $p=0,07$). As variáveis preditoras para os ECM foram: diabetes, angina CFIII pré-hospitalização e a AML avaliada pelo ultra-som.

Conclusão

A estratégia de decisão de tratamento assegura baixas taxas de ECM em ambos os grupos no seguimento de 24 meses, garantindo reduzidas taxas de revascularização, sendo as variáveis preditoras de eventos cardíacos maiores: diabetes melito, angina classe funcional III e a AML ao ultra-som intracoronariano.

Palavras-chave

ultra-som intracoronariano, lesão coronariana moderada, doença arterial coronariana

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Endereço para Correspondência - Andrea Claudia Leão de Sousa Abizaid - Rua Dom Paulo Pedrosa, 673 - ap. 72B - Cep 05687-001 - São Paulo - SP - E-mail: diretorioidpc@uol.com.br
Enviado para Publicação em 10/06/2003
Aceito em 03/08/2004

Os portadores de lesões angiograficamente moderadas (obstruções da luz do vaso entre 40 e 70%) representam um contingente bem expressivo da nossa prática diária. Entretanto, a escolha de um critério que possa diferenciar os pacientes que devam ou não ser submetidos a procedimentos de revascularização coronariana ainda está por ser estabelecida.

Neste subgrupo de pacientes, os sintomas anginosos não são discriminatórios, pois podem ou não estar presentes. Os testes funcionais não-invasivos podem, em algumas situações, apresentar-se normais ou inconclusivos subestimando o significado funcional dessas lesões¹⁻³.

A angiografia coronariana tornou-se o método mais utilizado na área da cardiologia invasiva. Entretanto, apesar das qualidades que a tornaram aceita universalmente, esta técnica apresenta algumas limitações: 1) a angiografia mostra o *lumen* como uma silhueta simples e planar, por isso também chamada de *lumino-grama*⁴; 2) devemos levar em consideração o fenômeno do remodelamento arterial positivo, que nada mais é do que o aumento do vaso na tentativa de preservação do *lumen*, na presença de grande quantidade de placa aterosclerótica⁵; e, 3) o ultra-som já demonstrou que na maioria das vezes, a doença é difusa, não apresentando um segmento totalmente livre de doença⁶. Portanto estes três fatores citados limitam a aplicação do método neste subgrupo de pacientes.

O ultra-som intracoronariano é também uma modalidade invasiva, que tem por base a aquisição de imagens tomográficas, a partir do interior da artéria coronária, utilizando-se um cateter que tem incorporado na sua extremidade um único transdutor. É um método capaz de prover avaliações tomográficas bidimensionais das coronárias *in vivo*, permitindo identificar os componentes das placas ateromatosas e da parede vascular, além de mensurar com alta precisão as medidas da luz arterial⁷⁻⁹.

Atualmente, uma das principais indicações do seu uso é na avaliação das lesões angiograficamente moderadas. Faz-se necessário, portanto, a escolha de um critério que possa diferenciar estas lesões do ponto de vista prognóstico.

Verificamos o uso do critério ultra-sonográfico de área mínima da luz (AML) > 4,0 que mostrou uma relação linear com a reserva de fluxo coronariano > 2,0 ou seja, não causadora de isquemia¹⁰.

Portanto, baseados na hipótese que o emprego do ultra-som

intracoronariano, utilizando como critério de corte o valor da área mínima da luz, em pacientes com lesões moderadas pela angiografia coronariana, constitui-se numa avaliação adequada para discernir pacientes que devem ($AML < 4,0\text{mm}^2$) ou não ($AML \geq 4,0\text{mm}^2$) receber tratamento, garantindo que esses casos cursarão com baixos níveis de eventos cardíacos maiores durante o seguimento clínico tardio.

Assim, temos como objetivos primários: 1) detectar as taxas de eventos cardíacos maiores (óbito, infarto do miocárdio e necessidade de revascularização da lesão-alvo), em dois anos de evolução; 2) as taxas de revascularização da lesão-alvo, no mesmo período de observação e 3) identificar as variáveis prognósticas clínicas, angiográficas e ultra-sonográficas para eventos cardíacos no seguimento.

Métodos

De agosto/2000 a março/2001, foram incluídos prospectivamente 173 pacientes consecutivos, que apresentavam lesões angiograficamente moderadas, entre 40 a 70% de obstrução luminal pela avaliação visual, para serem submetidos à realização de ultra-som intracoronariano na Seção de Angioplastia Coronariana do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Os critérios de inclusão foram: presença de dor precordial típica ou atípica e/ou comprovação de isquemia silenciosa; evidência angiográfica de doença coronariana uniarterial; vaso-alvo com diâmetro de referência $> 3,0$ mm, lesão-alvo primária e localizada na rede coronariana natural; anatomia coronariana favorável à passagem do cateter de ultra-som intracoronariano pela lesão a ser investigada.

Todos os exames ultra-sonográficos foram realizados no aparelho *Clear View da Boston Scientific*. O cateter era posicionado no interior da coronária, pelo menos 10 mm distalmente à lesão-alvo e iniciada a tração automática à velocidade constante de 0,5mm/s, o que permitia a varredura minuciosa de todo segmento a ser estudado, identificando o ponto de área mínima da luz. Obtida a mensuração da área mínima da luz, utilizava-se como critério de corte $4,0\text{mm}^2$ para tomada de decisão e os pacientes eram então alocados para os dois grupos.

Os pacientes que apresentavam área mínima da luz $\geq 4,0$ eram alocados para o grupo 1 e acompanhados clinicamente e os do grupo 2 deveriam apresentar área mínima da luz $< 4,0$ e eram submetidos à revascularização coronariana. Durante 24 meses os eventos cardíacos maiores eram computados.

Outros dados ultra-sonográficos quantitativos eram realizados: a área da membrana elástica externa (MEE), a área da placa mais média (área da membrana elástica externa – área mínima da luz), dos diâmetros máximo e mínimo, o percentual de obstrução da placa (razão entre a área da placa mais média e a área da MEE multiplicada por 100) e o percentual de obstrução da AML (diferença entre as áreas da luz de referência e a AML multiplicado por 100 e dividido pela área da luz de referência).

Os dados ultra-sonográficos qualitativos também eram realizados: a morfologia da placa (lipídica, fibrótica e calcificada), os aspectos de vulnerabilidade (capa fibrótica fina e/ou lagos lipídicos) e a presença de remodelamento arterial (positivo ou negativo).

A análise estatística foi realizada por meio do programa *SPSS® for Windows* versão 10.0. As diferenças entre as variáveis categó-

ricas foram comparadas entre os dois grupos utilizando-se o teste do qui-quadrado e entre as variáveis contínuas foram feitas por meio do teste *t* de Student. As correlações entre as medidas do ultra-som intracoronariano e da angiografia quantitativa foram feitas por meio da correlação de Pearson. As probabilidades acumuladas de eventos cardíacos maiores foram estimadas pelas curvas de Kaplan-Meier. A análise de regressão de Cox (abordagem multivariada) foi realizada para determinar as variáveis com valor prognóstico independente para ocorrência de eventos cardíacos.

Resultados

De acordo com o critério ultra-sonográfico de AML, 75 (43%) pacientes apresentaram lesões não importantes e foram mantidos em acompanhamento clínico (grupo 1) e em 98 (57%) as lesões foram consideradas graves e tratadas por implante de stents (grupo 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às características clínicas entre os dois grupos (tab. I), apenas a presença de angina classe funcional III que foi significativamente maior nos pacientes do grupo 2 quando comparados ao grupo 1 (22% vs 2%; $p=0,03$).

Os pacientes de ambos os grupos não apresentaram diferença significativa nem quanto ao percentual de estenose da luz [grupo 1: 48% (DP 7%) vs grupo 2: 53% (DP 6%); $p=0,06$], nem no que se refere ao diâmetro luminal mínimo [grupo 1: 1,60mm (DP 0,33) vs grupo 2: 1,52mm (DP 0,36); $p=0,08$], não sendo possível diferenciar por este método a gravidade das lesões entre os dois grupos.

Os principais resultados ultra-sonográficos no local da lesão-alvo estão expostos na tabela II.

Ao final de 24 meses 19 (11%) pacientes desta casuística apresentaram eventos cardíacos maiores, assim distribuídos: grupo 1- 5 (7%) pacientes vs grupo 2- 4 (15%) pacientes; $p=0,09$. No grupo 1 não houve óbito, 2 pacientes apresentaram infarto agudo do miocárdio decorrente de progressão da lesão-alvo, que já apresentavam aspectos de vulnerabilidade e 3 necessitaram de revascularização da lesão-alvo. Já no grupo 2 ocorreu 1 óbito de causa cardíaca decorrente de infarto agudo do miocárdio, 2 apresentaram infarto não-fatal e 11 pacientes necessitaram de nova revascularização da lesão-alvo devido à reestenose angiográfica.

Tabela I - Dados clínicos dos 173 pacientes com lesões coronárias moderadas, divididos em dois grupos, conforme a área mínima da luz (AML) pelo ultra-som [grupo 1 ($AML \geq 4,0\text{mm}^2$; acompanhamento clínico) e grupo 2 ($AML < 4,0\text{mm}^2$; intervenção percutânea).

Variáveis	Grupo 1 n = 75 P	Grupo 2 n = 98 P	P
Idade, média (DP) (anos)	57 (DP 8)	58 (DP 10)	0,790
Sexo masculino, n (%)	40 (53)	64 (65)	0,111
Fatores de risco, n (%)			
Tabagismo	29 (39)	40 (41)	0,775
Hipertensão arterial	27 (36)	50 (51)	0,049
Hipercolesterolemia	36 (48)	45 (46)	0,670
Diabetes melito	17 (23)	28 (29)	0,380
Sintomas, n (%)			0,035
Assintomáticos	35 (47)	32 (33)	
Angina estável CF I ou II	38 (51)	44 (45)	
Angina estável CF III	2 (2)	22 (22)	

n = número; P = pacientes; DP = desvio-padrão; CF = classe funcional

Tabela II - Análise ultra-sonográfica quantitativa no local da lesão-alvo dos 173 casos investigados, divididos em dois grupos, conforme a área mínima da luz (AML) pelo ultra-som: grupo 1 (AML \geq 4,0 mm ² ; acompanhamento clínico) e grupo 2 (AML < 4,0 mm ² ; intervenção percutânea).			
Variáveis	Grupo 1 (75 P) média (DP)	Grupo 2 (98 P) média (DP)	P
Área da MEE (mm ²)	13,25 (3,59)	13,83 (4,41)	0,35
AML (mm ²)	4,54 (0,71)	2,46 (0,85)	< 0,001
Área da P + M (mm ²)	8,70 (3,51)	11,37 (4,21)	< 0,001
Diâmetro máximo da luz (mm)	2,75 (0,35)	1,99 (0,61)	< 0,001
DML (mm)	2,25 (0,30)	1,58 (0,45)	< 0,001
% placa (%)	63 (10)	81 (7)	< 0,001
% de obstrução da área (%)	49 (10)	73 (9)	< 0,001
Remodelamento negativo (%)	51 (68)	69 (70)	0,744
Remodelamento positivo (%)	24 (32)	29 (30)	0,862

P = pacientes; DP = desvio-padrão; % = porcentagem; MEE=membrana elástica externa; AML=área mínima da luz; P + M=placa mais média; DML=diâmetro mínimo da luz.

A curva de Kaplan-Meier demonstrou que ao final de 24 meses de evolução 91% dos pacientes do grupo 1 estavam livres de eventos cardíacos maiores e 83% do grupo 2, e esta queda da curva no 1º ano se deveu em grande parte à necessidade de nova revascularização da lesão-alvo por reestenose angiográfica, problema este inerente às endoprótese coronarianas (fig. 1).

Selecionamos 15 variáveis clínicas, angiográficas e ultra-sonográficas para a inclusão no modelo univariado, a saber hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, infarto do miocárdio prévio, angina pré-internação, vaso abordado, local da lesão-alvo, diâmetro mínimo da luz, porcentual de obstrução do vaso, placa lipídica, remodelamento arterial, área mínima da luz, porcentagem de obstrução da placa e porcentual de obstrução da área mínima da luz. Quando colocamos em um modelo multivariado de regressão logística, as principais variáveis que ditaram independentemente o prognóstico foram: a presença de diabetes (OR=3,17; IC95%=2,17-10,49; p=0,006), angina classe funcional III (OR=2,18; IC95%=1,02-8,41; p=0,04) e a avaliação pelo ultra-som da gravidade da área mínima da luz > 4,0mm² (OR=0,59; IC95%=0,39-0,89; p=0,0123).

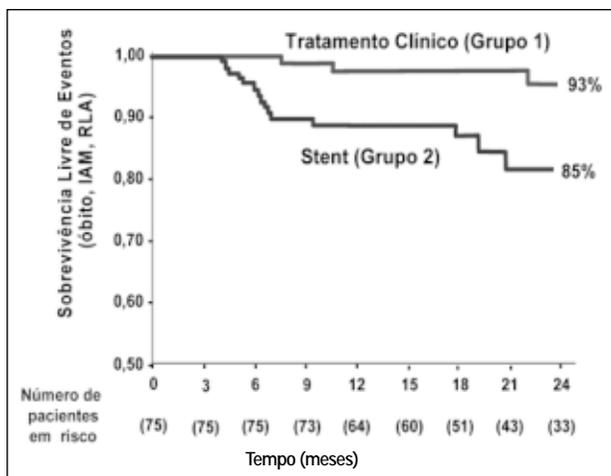


Fig. 1 - Curva de Kaplan-Meier demonstrando sobrevivência livre de eventos ao final de 24 meses conforme a área mínima da luz (AML) pelo ultra-som: [grupo 1 (AML \geq 4,0 mm²; acompanhamento clínico) e grupo 2 (AML < 4,0 mm²; intervenção percutânea)].

Discussão

A análise quantitativa do angiograma careceu de poder discriminatório na definição precisa das lesões moderadas, o que foi somente conseguido após a avaliação ultra-sonográfica. Assim, empregando-se o critério ultra-sonográfico de área mínima da luz \geq 4,0 mm², mais da metade (57%) dos nossos pacientes que exibiam lesões angiograficamente moderadas, eram na verdade portadores de lesões importantes. De qualquer sorte, as informações obtidas por meio do ultra-som intracoronariano são puramente anatômicas e, particularmente na vigência de lesões moderadas, existe a necessidade de se saber a repercussão fisiopatológica para se decidir a conduta terapêutica mais apropriada, baseada na verificação de isquemia. Assim, impõe-se o esclarecimento do porquê escolher-se um critério anatômico ou morfológico para conduzir tais pacientes.

A literatura recente demonstra que os critérios fisiológicos de reserva de fluxo coronariano e da fração de reserva de fluxo podem ser usados com segurança na decisão de se intervir ou não em pacientes com lesões moderadas, assegurando um bom resultado clínico tardio¹¹⁻¹⁴. Portanto, os critérios funcionais mostraram-se úteis para a decisão clínica, ainda que de difícil aplicação na rotina.

Paralelamente, em um estudo retrospectivo por nós realizado, em que se incluiu 300 pacientes com lesões moderadas, a revascularização não foi indicada, baseada, na grande maioria dos casos, na verificação de área mínima da luz \geq 4,0mm², demonstrando ser este critério seguro e acompanhado de excelentes resultados tardios, com 8% de eventos cardíacos globais, no seguimento 13 meses com sobrevivência livre de eventos igual a 92%¹⁵.

Ora, se os critérios anatômicos e funcionais têm alto grau de concordância e a detecção do grau de estenose é muito mais simples e precisa com o uso da ultra-sonografia, este passou a ser o método escolhido em nosso Serviço para a conduta de lesões de difícil decisão.

Nossos resultados confirmam o acerto desta opção. Na presente investigação prospectiva, também não se optou por revascularização, quando a área mínima da luz era > que 4,0 mm² (grupo 1). Esta estratégia foi segura, pois apenas 5 (7%) pacientes do grupo evoluíram com eventos cardíacos maiores, num período mais longo de acompanhamento (24 meses). Por outro lado, também os pacientes que apresentaram área mínima da luz < do que 4,0 mm² (grupo 2) tiveram evolução segura, com 14 (15%) eventos cardíacos ao final de dois anos, considerando ser este um grupo de maior risco e todo ele submetido ao implante de stents coronarianos. A sobrevivência livre de eventos foi de 82% em dois anos, comparável à dos pacientes em que se implantou stents no estudo BENESTENT II¹⁶ (sobrevivência livre de eventos igual a 84,3%) e, mais contemporaneamente superior ao grupo controle do estudo RAVEL¹⁷ (sobrevivência livre de eventos igual a 70,9%). Ressalte-se ainda, que a maioria dos eventos da nossa casuística (9/14 igual a 64%) foi devido à reestenose e à revascularização da lesão-alvo. Na fase atual, em que a cardiologia intervencionista entra na era dos stents com eluição de medicamentos, na qual a reestenose foi controlada drasticamente, a perspectiva desses pacientes deverá ser muito mais favorável, com uma sobrevivência livre de eventos provavelmente superior a 90%^{18,19}.

As diretrizes atuais recomendam que as intervenções coronarianas percutâneas devam ser realizadas, precedidas pela evidência objetiva de isquemia miocárdica. Entretanto, muitas vezes isto

não ocorre, em função de múltiplas razões. Nos casos em que a angiografia coronariana mostrar uma lesão coronariana moderada, e se não se dispuser de avaliação não-invasiva do seu significado funcional, é essencial, para a tomada de decisão clínica, exploração adicional de sua gravidade ou repercussão. Recomendamos, para o perfil de pacientes incluídos nesta investigação, o uso do critério ultra-sonográfico, com a avaliação da área mínima da luz, tendo como valor de corte 4,0 mm², que tem assegurado a esses pacientes, após a escolha de tratamento apropriado, um prognóstico favorável a longo prazo. Adicionalmente, se o portador de lesão intermediária exibir sintomas e/ou for diabético, uma avaliação

mais rigorosa deve ser programada, além de um controle tardio mais cuidadoso.

Concluindo, a estratégia de decisão de tratamento, empregando-se o critério ultra-sonográfico de área mínima da luz, tendo como valor de corte 4, 0 mm², em pacientes com lesões moderadas pela angiografia coronariana deve ser: assegurar baixas taxas de eventos cardíacos maiores em ambos os grupos no seguimento de 24 meses, garantindo reduzidas taxas de revascularização, tendo como variáveis predictoras de eventos cardíacos maiores, diabetes mellitus, angina classe funcional III e a área mínima da luz ao ultra-som intracoronário.

Referências

- Schulman SP, Losorda D, Farah T, et al. Correlations between coronary flow reserve measured with a Doppler guide wire and treadmill exercise testing. *Am Heart J*. 1997; 134:99-104.
- Picano E, Parodi O, Lattanzi F, et al. Assessment of anatomic and physiological severity of single-vessel coronary artery lesions by dipyridamol echocardiography: comparison with positron emission tomography and quantitative arteriography. *Circulation*. 1994; 89:753-61.
- Naqvi TZ, Hachamovitch R, Berman D, Buchbinder N, Kiat H, Shah PK. Does the presence and site of myocardial ischemia on perfusion scintigraphy predict the occurrence and site of future myocardial infarction in patients with stable coronary artery disease? *Am J Cardiol*. 1997; 79:1521-24.
- Nissen SE, Gurley JC, Demaria AN. Assessment of vascular disease by intravascular ultrasound. *Cardiology*. 1990; 77: 398-410.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-5.
- Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:1479-85.
- Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14:947-52.
- Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS): A report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents developed in collaboration with the European Society of Cardiology Endorsed by the Society of Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1478-92.
- Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16:145-54.
- Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD, et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve: before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 423-8.
- Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal transluminal pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:178-87.
- Ferrari M, Schnell B, Werner GS, Figulla HR. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:83-7.
- Gruberg L, Kapeliovich M, Roguin A, Grenadier E, Markiewicz W, Beyar R. Deferring angioplasty in intermediate coronary lesions based on coronary flow criteria is safe: comparison of a deferred group to an intervention group. *Int J Cardiovasc Interv*. 1999; 2:35-40.
- Pijls NHJ, Van Gelder B, Van Der Voort P, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995; 92:3183-93.
- Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation*. 1999; 100:245-61.
- Serruys PW, Van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet*. 1998; 352:673-81.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. Randomized study with sirolimus-coated BX Velocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary lesions. *N Engl J Med*. 2002; 346:1773-80.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001; 104:2007-11.
- Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary.