

Pacientes com Angina Instável Tratados por Meio de Intervenções Coronarianas Percutâneas no Novo Milênio: o que os Caracteriza?

Unstable Angina Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention in the New Millennium: What Characterizes Them?

Daniele da Silva Peixoto, Luiz Fernando Leite Tanajura, Amanda G. M. R. Sousa, Marinella Patriza Centemero, Áurea Jacob Chaves, Júlio de Paiva Maia, Alberto Gomes Taques Fonseca, Luiz Alberto Piva e Mattos, Fausto Feres, José Eduardo M. R. Sousa

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo, SP

Objetivo: Identificar os perfis clínico/angiográfico e relacionados ao procedimento de pacientes com angina instável atendidos em um hospital terciário e tratados por meio de intervenções coronarianas percutâneas.

Métodos: Estudo de uma casuística consecutiva de 1.413 pacientes, selecionados a partir de um banco de dados informatizado e revascularizados percutaneamente no triênio 2002-2004. Não houve critérios de inclusão/exclusão.

Resultados: Hipertensão arterial sistêmica (74%) e hipercolesterolemia (65%) foram os fatores de risco clássicos para doença coronariana mais observados. Antecedentes de infarto do miocárdio e cirurgia de revascularização miocárdica foram respectivamente observados em 28% e 24% dos casos. Os subgrupos mais comumente tratados foram o IIB (48%) e IIIB (28%). O clopidogrel foi prescrito a 51% dos pacientes, enquanto os inibidores IIb IIIa foram utilizados em 7%. Doença coronariana multiarterial na cinecoronariografia diagnóstica ocorreu em 42% dos casos. Lesões-alvo tipo B2 ou C foram tratadas em 64%, das quais 94% situavam-se em vasos naturais. Lesões reestenóticas foram dilatadas em 5% dos pacientes. Todas as intervenções foram realizadas utilizando os *stents* coronarianos, a maioria dos quais (67%) do tipo convencional.

Conclusões: 1) os subgrupos IIB e IIIB foram os mais comumente tratados (76%); 2) o clopidogrel foi o antitrombótico mais prescrito (51%); 3) a coronariopatia multiarterial foi observada em 42% dos casos, com predomínio de lesões-alvo complexas e situadas em vasos naturais; 4) a técnica de dilatação predominante foi o implante dos *stents* coronarianos.

Palavras-chave: Angina instável, angioplastia coronariana.

Objective: To identify clinical and angiographic profiles of patients with unstable angina seen at a tertiary hospital and treated with percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: Study of a consecutive series of 1413 patients, selected from a computerized database, who underwent percutaneous revascularization in the three-year period of 2002-2004. There were no inclusion/exclusion criteria.

Results: Systemic arterial hypertension (74%) and hypercholesterolemia (65%) were the classical risk factors for coronary disease most frequently observed. Coronary artery bypass grafting and history of myocardial infarction were found in 24% and 28% of the cases, respectively. The subgroups most commonly treated were the IIB (48%) and IIIB (28%). Clopidogrel was prescribed for 51% of the patients and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, for 7%. Multivessel disease evidenced by coronary angiography was detected in 42% of the cases. Type B2 or C lesions were treated in 64%, 94% of which in native vessels. Restenotic lesions were dilated in 5% of the patients. All interventions were performed using coronary stents, the majority of which (67%) were standard bare-metal stents.

Conclusions: 1) Subgroups IIB and IIIB were the most frequently treated (76%); 2) Clopidogrel was the most prescribed antithrombotic agent (51%); 3) Multivessel coronary artery disease was found in 42% of the cases, most of which were complex target lesions located in native vessels; 4) Coronary stent implantation was the chief dilation technique used.

Key words: Unstable angina, coronary angioplasty.

Correspondência: Luiz Fernando Leite Tanajura •
Rua Cayowaá, 683/102 - 05018-000 - São Paulo, SP
E-mail: lftanajura@uol.com.br

Artigo recebido em 17/11/05; revisado recebido em 03/01/06; aceito em 04/02/06.

A angina instável (AI) constitui-se em uma das mais relevantes emergências médicas, em razão de sua frequência acentuada e de sua expressiva morbidade e mortalidade^{1,2}. Por exemplo, nos Estados Unidos da América, a cada ano, aproximadamente 1,3 milhão de pacientes são hospitalizados por essa afecção³, o que demonstra a necessidade de instituir nessa população a melhor forma de tratamento disponível.

Na segunda metade da década passada, três estudos randomizados comprovaram a superioridade da estratégia invasiva, a qual implica cinecoronariografia e revascularização miocárdica precoce sempre que possível, sobre a conservadora⁴⁻⁶. Nesse contexto, as intervenções coronarianas percutâneas (ICP) constituem-se no método de revascularização mais freqüentemente utilizado, o que foi possibilitado pelo desenvolvimento da farmacologia antitrombótica adjunta (heparina fracionada, inibidores da glicoproteína IIb IIIa e clopidogrel) e pela introdução dos *stents* coronarianos, que tornaram os resultados dos procedimentos mais seguros e previsíveis⁴⁻⁶. Mais recentemente, a introdução dos *stents* com liberação de medicamentos proporcionou significativa redução dos eventos clínicos tardios, pela substancial diminuição das taxas de reestenose angiográfica e clínica^{7,8}.

Essa investigação visou o esclarecimento de quais são as principais características clínicas/angiográficas e relacionadas ao procedimento percutâneo de uma série consecutiva de pacientes (p) submetidos a ICP na vigência de angina instável em um hospital terciário de grande movimento.

Métodos

Procedeu-se a análise retrospectiva de todos os p admitidos com esse diagnóstico e tratados por meio de ICP em nosso Serviço, entre 1.1.2002 e 31.12.2004. Nesse período, foram tratados 1.413 p com AI, correspondendo a 25% do total de casos dilatados.

Os p foram identificados a partir de um banco de dados informatizado, no qual foram incluídos de forma consecutiva. Não houve critérios de inclusão/exclusão. Os diferentes subgrupos de AI foram discriminados segundo a classificação proposta por Braunwald⁹. Informações relativas às alterações eletrocardiográficas e/ou dos marcadores bioquímicos de risco na internação hospitalar não foram discriminadas em razão de não estarem especificamente mencionadas no banco de dados.

As ICP com implante das endopróteses coronarianas foram realizadas pela técnica convencional de liberação ótima, com implante direto ou pré-dilatação, o que era deixado a critério do cardiologista intervencionista.

O esquema farmacológico adjunto consistiu de: 1) heparina não-fracionada, na dose de 100UI/kg peso, administrada imediatamente antes do procedimento com o objetivo de atingir um tempo de coagulação ativado de 250 segundos ou mais; 2) aspirina (200 mg/dia), iniciada pelo menos na véspera da intervenção e mantida indefinidamente; 3) clopidogrel (dose de ataque de 300 mg, seguida por 75 mg/dia) ou ticlopidina (500 mg/dia), ambas com pré-tratamento mínimo de um dia. A duração dessa associação variou de trinta dias a um ano. Inibidores da glicoproteína IIb IIIa foram utilizados

nas doses habituais, quando indicados.

Em relação à análise da angiografia coronariana pré-procedimento, eram consideradas significativas lesões com diâmetro de estenose superior a 50%; as lesões-alvo foram classificadas de acordo com a proposta da Força-Tarefa Americana¹⁰. A função ventricular esquerda foi avaliada globalmente pela análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Definições - 1) considerou-se sucesso primário a obtenção de uma estenose residual inferior a 50%, na ausência de complicações maiores (óbito, infarto do miocárdio ou cirurgia de revascularização em caráter de urgência) na fase hospitalar;

2) Infarto do miocárdio foi caracterizado pela presença de novas ondas Q no eletrocardiograma de doze derivações e/ou por elevações da CKMB superiores a três vezes o valor normal.

Resultados

A tabela 1 discrimina as principais características clínicas de base. Dentre os fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana, os mais comumente observados foram hipertensão arterial sistêmica e hipercolesterolemia. Dentre os diabéticos, 233 (57%) eram tratados por meio de hipoglicemiantes orais e 62(15%) eram dependentes de insulina.

De acordo com a classificação de Braunwald (tab. 2), a maioria dos casos situou-se nos subgrupos II e IIIB.

Em relação à terapêutica clínica adjunta, o clopidogrel foi prescrito a 51% dos p e a ticlopidina a 49% dos casos, enquanto os inibidores da glicoproteína IIb IIIa foram administrados em 7%. No grupo completo, todos foram medicados com aspirina e uma das tienopiridinas.

A função ventricular esquerda era preservada (FEVE > 55%) na maioria dos p (856 - 61%). Quanto à extensão da coronariopatia, 824 p (58%) eram uniarteriais, 370 p (26%)

Sexo masculino	62%
Média de idade	61 anos
História familiar DAC	53%
Hipertensão arterial	74%
Tabagismo	57%
Diabete melito	29%
Hipercolesterolemia	65%
IRC	6%
CRM prévia	24%
ICP prévia	29%
IAM prévio	28%

DAC = Doença arterial coronária; IRC = insuficiência renal crônica; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea; IAM = infarto agudo do miocárdio.

Tabela 1 - Características clínicas de base

<ul style="list-style-type: none"> • Classe I - B – 12% - C – 1% 	13%
<ul style="list-style-type: none"> • Classe II - B – 48% - C – 2% 	50%
<ul style="list-style-type: none"> • Classe III - A – 2% - B – 28% - C – 7% 	37%

Tabela 2 - Subgrupos clínicos, segundo a classificação de Braunwald⁹

biarteriais e 188 p (16%) tinham os três vasos acometidos. As lesões-alvo de maior complexidade (B2 ou C) foram as mais freqüentemente tratadas (62%); evidências angiográficas de trombos intracoronários foram observadas em 13% dos casos. Na maioria absoluta dos p foram dilatados vasos naturais (94%). Lesões reestenóticas foram tratadas em 5% dos casos.

Obteve-se revascularização completa em 73% dos p. Todos os casos foram tratados por meio do implante dos *stents* coronarianos. A técnica de implante direto das endopróteses foi empregada em 63% dos casos. *Stents* com liberação de medicamentos foram utilizados em 33% dos implantes, a maioria dos quais (80%) com eluição de sirolimus. ICP multiarterial foi realizada em 18% dos casos.

Sucesso do procedimento ocorreu em 96% dos casos. As complicações maiores na fase hospitalar foram: infarto do miocárdio pós-ICP em 1% e óbito em 0,1%. Não houve casos de cirurgia de emergência.

Discussão

A freqüência acentuada e a morbidade e mortalidade significativa tornaram a AI foco de uma série de estudos clínicos

na última década, os quais concluíram que uma estratégia invasiva, alicerçada na indicação rotineira e precoce de cinecoronariografia e revascularização miocárdica, traz benefícios consistentes aos p acometidos^{4-6,11,12}; nessas circunstâncias, os ensaios clínicos recentes^{4-6,11-13} demonstraram que as ICP são responsáveis por cerca de dois terços das revascularizações. A despeito dessa observação, tanto no nosso meio quanto na literatura internacional, trabalhos contemporâneos que discutam esse tema de forma específica são raros. Por exemplo, no ensaio clínico PCI CURE¹⁴, uma exceção a essa regra, nenhuma das trinta referências discute especificamente o assunto. Adicionalmente, devemos salientar que o próprio estudo PCI – CURE é, em realidade, uma análise de um subgrupo e não uma investigação específica de maior porte.

O presente estudo, que avaliou 1.413 casos consecutivos tratados por meio de ICP em um único centro, demonstrou que: 1) a faixa etária média dos p situou-se pouco acima dos sessenta anos; 2) alta prevalência dos fatores de risco clássicos para doença coronária, em especial hipercolesterolemia e hipertensão arterial sistêmica; 3) cerca de um terço dos p apresenta antecedentes de revascularização miocárdica; 4) o subgrupo III da classificação de Braunwald, critério de inclusão isolado presente em todos os estudos contemporâneos^{4-6,12,13}, foi diagnosticado em um terço dos casos tratados.

A tabela 3 compara nossos dados com os dos principais ensaios clínicos de AI, inclusive com os de uma metanálise⁷ recentemente publicada que envolveu 9.212 p participantes de sete estudos, dentre os quais o FRISC II, TACTICS – TIMI 18 e RITA III. Idade e sexo foram observados de forma similar. No entanto, em nosso estudo, a presença dos fatores de risco clássicos para doença coronária e dos antecedentes de revascularização percutânea ou cirúrgica foram marcadamente superiores. Essa observação talvez reflita a distinção entre o chamado mundo real, do qual nosso material é um reflexo, e o universo mais restrito das investigações científicas, limitadas por critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos.

A diferença aferida no subgrupo III da classificação de Braunwald, presente em 37% dos casos dilatados em nosso

Variáveis	Presente Estudo	Metanálise ¹¹	ISAR-Cool ¹²	ICTUS ¹³	PCI-Cure ¹⁴
Idade (anos)	61	62	70	62	62
Homens (%)	62	69	66	74	70
Diabete melito (%)	29	19	26	14	19
IAM prévio (%)	28	33	22	25	27
Dislipidemia (%)	65	NR	NR	35	NR
HAS (%)	74	NR	86	37	NR
Tabagismo (%)	57	NR	24	42	NR
CRM prévia (%)	24	NR	10	10	13
ICP prévio (%)	29	NR	21	13	13
Angina instável III B/C (%)	37	100	100	100	100

IAM: infarto agudo do miocárdio; NR = não relatado; HAS = hipertensão arterial sistêmica; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea.

Tabela 3 - Comparação das características clínicas de base da presente análise e dos principais estudos normativos

Serviço, contrastando com os 100% observados em todos os demais estudos mencionados, ocorreu em razão dos ensaios clínicos incluírem apenas p atendidos com angina nas últimas 24-48 horas, ao contrário da nossa coorte, que também abrangeu os casos tratados no período mencionado, sem distinção de subgrupos. Dessa forma, constata-se que os p dos subgrupos I e II de Braunwald, provavelmente a maioria no mundo real, foram mal avaliados na literatura internacional recente.

A associação de aspirina com os tienopridínicos foi prescrita a todos os pacientes, em razão do quadro clínico propriamente dito¹⁵ e pelo fato de todos terem sido tratados com o implante dos *stents* coronarianos¹⁶. A conduta atual de normatizar o pré-tratamento^{16,17}, tanto com o clopidogrel quanto com a ticlopidina, possibilitou que se utilizassem os inibidores da glicoproteína IIb IIIa em apenas 7% dos p, com resultados clínicos favoráveis em mais de 95% dos casos; outro fato que provavelmente influenciou o baixo percentual de utilização de abciximab ou tirofiban foi a constatação de que a maioria dos diagnósticos de AI indicou a classe II de Braunwald, ou seja, casos de uma urgência relativamente menor.

Em relação aos dados angiográficos, predominaram os casos com lesões-alvo de maior complexidade (B2/C), em geral com função ventricular esquerda preservada, o que vem ao encontro aos relatos prévios da literatura^{18,19}, nos quais predominam os casos com aterosclerose obstrutiva significativa. Por tratarem esses tipos morfológicos de estenose de uma forma mais eficaz, segura e previsível que os demais instrumentos de dilatação coronariana, os *stents* coronarianos tornaram-se a principal opção terapêutica quando se considera a indicação de ICP^{7,8,10}; neste estudo todos os casos foram tratados por meio dessa técnica, número bem próximo aos 84% citados no PCI-CURE¹⁴. Os resultados obtidos na fase hospitalar, com elevada taxa de sucesso do procedimento e raras complicações maiores, ratificam essa afirmação.

Mais recentemente, tanto nos casos de AI quanto nas demais formas clínicas de apresentação da doença coronariana, os *stents* com liberação de medicamentos, utilizados em 33% dos p dessa investigação, proporcionaram uma melhora

significativa da evolução clínica tardia, pela marcada redução das revascularizações adicionais decorrentes da reestenose coronariana^{20,21}. No entanto, recente investigação européia de custo-efetividade com os *stents* com liberação de medicamentos demonstrou que os casos de AI estão entre os que não auferem benefício significativo quando utilizados de forma rotineira²². Deve-se salientar ainda que o percentual relativamente baixo de uso dos *stents* farmacológicos foi limitado em especial pelo fato do Sistema Único de Saúde, fonte predominante de custeio dos procedimentos efetuados em nosso hospital, não autorizar o implante destes dispositivos.

Limitações - 1) o presente estudo avaliou uma coorte de 1.413 p tratados por meio de ICP em um hospital terciário, na vigência de AI. Embora ele represente um perfil claro desses casos, as características observadas não necessariamente expressam o perfil clínico/angiográfico de todos os casos que se apresentem com síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST em instituições semelhantes;

2) como já exposto, estudos de natureza semelhante, que proporcionariam uma comparação mais precisa, são incomuns. Dessa forma, os dados obtidos foram comparados aos dos ensaios clínicos normativos de maior expressão, nos quais apenas uma parcela dos casos foi tratada por meio de ICP.

Conclusões

Essa investigação identificou as seguintes características nos casos de AI avaliados: 1) pacientes do sexo masculino, com elevada prevalência dos fatores de risco clássicos para coronariopatia; 2) das formas clínicas de apresentação de AI, predominaram os subgrupos IIB e IIIB da classificação de Braunwald; 3) os tienopiridínicos foram prescritos em 100% dos casos, enquanto os inibidores da glicoproteína IIb IIIa foram utilizados em de 7% dos p; 4) predominaram as lesões-alvo de maior complexidade, situadas em vasos naturais; 5) todos os casos foram tratados por meio do implante dos *stents* coronarianos, um terço dos quais com liberação de medicamentos.

Referências

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97: 1195-206.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 102: 1193-209.
3. Unstable angina: diagnosis and management. Guideline overview. Agency for Health Care Policy and Research. *J Natl Med Assoc*. 1994; 86: 649, 710-2.
4. Wallentin L, Lagerqvist B, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at one year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable-coronary artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. *Lancet*. 2000; 356: 9-16.
5. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1879-87.
6. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation Rita 3 randomized trial. *Lancet*. 2002; 360: 743-51.
7. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1773-80.
8. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, Oshaghnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 221-31.
9. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000; 102: 118-22.
10. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice Guidelines. (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous Transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Intervention. *Circulation*. 2001; 103: 3019-41.

11. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin I, Boden WE, Spacek R, et al. Routine versus selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005; 293: 2908-17.
12. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("Cooling-Off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 1593-9.
13. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selective invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1095-104.
14. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJC, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358: 527-33.
15. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 494-502.
16. Steinhubl SR, Lauer MS, Mukherjee DP, Moliterno DJ, Lincoff AM, Ellis SG, et al. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stent is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarctions. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1366-70.
17. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 2411-20.
18. Cianflone D, Ciccirillo F, Buffon A, Trani C, Scabbia EV, Finocchiaro ML et al. Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 215-9.
19. Pinheiro MG, Rabelo Júnior A, de Jesus RS, Nascimento LC, Costa UM. Acute coronary syndromes in the absence of significant coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84: 24-8.
20. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005; 112: 2175-83.
21. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare-metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 1215-23.
22. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real world setting: randomized Basel Stent KostenEffektivitäts trial (BASKET). *Lancet*. 2005; 366: 921-9.