

## Implante de Stents Farmacológicos na Artéria Descendente Anterior. Indicadores de Eventos Tardios

*Pharmacological Stent Deployment in the Left Anterior Descending Artery: Late Event Indicators*

Marcelo de Freitas Santos<sup>1</sup>, Sergio Gustavo Tarbine<sup>1</sup>, Costantino Ortiz Costantini<sup>1</sup>, Maria do Rocio Peixoto Oliveira<sup>1</sup>, Marcos Henrique Bubna<sup>1</sup>, Luiz Cesar Guarita-Souza<sup>1</sup>, Chiu Yun Yu Braga<sup>1</sup>, Francisco de Paula Stella<sup>2</sup>, Costantino Roberto Costantini<sup>1</sup>, Luiz Antonio Rivetti<sup>2</sup>

Hospital Cardiológico Costantini<sup>1</sup>; Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A eficácia dos stents farmacológicos em reduzir os índices de eventos cardíacos não é uniforme a todos os subgrupos de lesões ou pacientes.

**Objetivo:** Avaliar a evolução clínica tardia dos pacientes submetidos a implante de stents farmacológicos nas lesões ateroscleróticas da artéria descendente anterior e identificar, entre as características clínicas, angiográficas e do ultra-som intravascular, quais as que permitem predizer risco de eventos cardíacos.

**Métodos:** De maio de 2002 a agosto de 2005, foram tratados 205 pacientes com implante de 236 stents farmacológicos guiados pelo ultra-som intravascular.

**Resultados:** Com um acompanhamento médio de 711 dias, a taxa de trombose do stent foi de 0,48%, a mesma observada para infarto agudo do miocárdio ou cirurgia de revascularização. A taxa de revascularização da lesão tratada foi de 7,31% e a taxa global de eventos de 10,24%. Os indicadores de eventos, conforme análise multivariada, foram o implante de mais de um stent na mesma artéria, lesões concêntricas e área mínima intra-stent medida pelo ultra-som intravascular menor que 3,88 mm<sup>2</sup>.

**Conclusão:** Baseados nos dados obtidos, concluímos que a revascularização da artéria descendente anterior com implante de stents farmacológicos escolhidos e otimizados pelo ultra-som intravascular apresenta baixo índice de eventos tardios. O implante de dois stents farmacológicos para o tratamento das lesões longas foi o principal fator independente para a ocorrência de eventos tardios. A área luminal final maior que 3,88 mm<sup>2</sup> obtidos nos segmentos de pequenos diâmetros de referência é um indicador independente de evolução livre de eventos. (Arq Bras Cardiol 2009;92(1):2-9)

**Palavras-chave:** Angioplastia transluminal, contenedores, ultra-som.

### Summary

**Background:** The efficacy of pharmacological stents in decreasing the incidence of cardiac events is not homogeneous for all lesions or patient subgroups.

**Objective:** 1) To evaluate the late clinical evolution of patients submitted to pharmacological stent implantation in atherosclerotic lesions of the left anterior descending artery; 2) to identify, among the clinical, angiographic and intravascular ultrasonographic characteristics, the ones predictive of cardiac event risk.

**Methods:** From May 2002 to August 2005, 205 patients were treated with 236 pharmacological stent implants, guided by the intravascular US (IVUS).

**Results:** After a mean follow-up period of 711 days, the rate of stent thrombosis was 0.48%, the same observed for acute myocardial infarction or revascularization surgery. The revascularization rate of the treated lesion was 7.31% and the general event rate was 10.24%. The event indicators, according to the multivariate analysis were the implant of more than one stent in the same artery, concentric lesions and the minimal intra-stent area measured by IVUS < 3.88 mm<sup>2</sup>.

**Conclusion:** Based on the data obtained, we conclude that the revascularization of the left anterior descending artery with pharmacological stent implant, chosen and optimized by IVUS, presents a low incidence of late events. The implant of two pharmacological stents for the treatment of long lesions was the main independent factor for the occurrence of late events. The final luminal area > 3.88 mm<sup>2</sup> obtained in the small reference-diameter segments is an independent indicator of event-free evolution. (Arq Bras Cardiol 2009;92(1):2-8)

**Key words:** Angioplasty, balloon; stents; ultrasonics.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcelo de Freitas Santos •

Rua Monsenhor Ivo Zanlorenzi, 2546/1901, Mossungue, 81210-000, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: mfsantos@cardiol.br

Artigo recebido em 12/03/07; revisado recebido em 04/11/07; aceito em 14/04/08.

### Introdução

Os *stents* farmacológicos com agentes antiproliferativos têm como alvo a supressão da hiperplasia neo-intimal. As ações farmacológicas desses agentes bloqueiam diretamente o ciclo celular na sua fase inicial (ação citostática) ou na sua fase final (ação citotóxica). Os *stents* farmacológicos com sirolimus (rapamicina) ou com paclitaxel - as próteses farmacológicas mais extensivamente estudadas com evolução em longo prazo - têm apresentado significativa redução dos eventos tardios, principalmente pela redução da restenose, quando comparados aos *stents* não-farmacológicos (metálicos)<sup>1-4</sup>.

A boa evolução da revascularização da artéria descendente anterior é um indicador independente de sobrevida nos principais estudos cirúrgicos comparativos de pacientes receptores ou não de enxerto de artéria mamária. Essa técnica de revascularização é indicada de modo extensivo principalmente nos pacientes com lesões complexas na artéria descendente anterior - lesões que envolvem os ramos diagonais, lesões longas (>20 mm), vasos finos (<2,75 mm de diâmetro) ou por associação com o diabetes melito. Esses subgrupos foram incluídos em muitos estudos randomizados para o uso dos *stents* farmacológicos<sup>3,5-7</sup>, porém não específicos à artéria descendente anterior. O benefício reconhecido dos *stents* farmacológicos em grupos selecionados, nos diversos estudos randomizados já referidos, permite uma boa evolução da revascularização da artéria descendente anterior, independentemente da complexidade da lesão aterosclerótica ou da característica clínica presente.

Alguns estudos sugerem que o uso de ultra-som intravascular, como método-guia do implante dos *stents* não-farmacológicos, poderia reduzir as taxas de restenose tardia em determinados subgrupos de pacientes<sup>8</sup>. Quanto à participação desse recurso como guia no implante de *stents* farmacológicos, entretanto, as pesquisas publicadas têm sido ainda insuficientes.

São os seguintes os objetivos desta pesquisa:

- Avaliar a evolução clínica (eventos cardíacos) tardia dos pacientes submetidos a tratamento de lesões ateroscleróticas da artéria descendente anterior com implante de *stents* farmacológicos.
- Identificar, entre as características clínicas, angiográficas e do ultra-som, quais as que permitem indicar risco de eventos cardíacos.

### Métodos

#### Avaliação pré-procedimento

Todos os pacientes submetidos ao procedimento intervencionista apresentaram previamente uma cinecoronariografia diagnóstica. No dia que antecedeu o procedimento, seguindo uma padronização do serviço, foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica e laboratorial - hemograma, creatinina e glicemia de jejum. A medicação prescrita foi aspirina (200 mg), clopidogrel (300 mg) e uma estatina de escolha do médico assistente. Foram mantidas as outras medicações habituais do paciente, com exceção dos anticoagulantes e hipoglicemiantes orais. Jejum

foi prescrito para as seis horas anteriores ao encaminhamento à sala de hemodinâmica.

Antes da liberação dos *stents* farmacológicos, fez-se a pré-dilatação das lesões mediante o uso dos balões convencionais com diâmetro entre 2,0 mm e 3,5 mm ou com técnicas ateroabrasivas. Implante direto sem pré-dilatação foi feito quando se observou que havia condições favoráveis para a sua expansão.

Os *stents* farmacológicos foram liberados com pressão entre 4 e 18 atm, e a dilatação complementar foi realizada com balão de comprimento menor que a extensão do *stent*, o que permite a expansão deste sem injúria dos seus bordos. Após resultado angiográfico adequado da liberação do *stent* (lesão residual menor que 10% pela análise subjetiva do operador) e com base nas medidas obtidas pós-implante com ultra-som intravascular, fez-se avaliação da necessidade ou não de novas dilatações.

#### Ultra-som intravascular

Foi usado cateter transdutor Atlantis de 40 MHz, que contém na extremidade um espelho angulado rotatório com velocidade de 1.800 rpm na frente do cristal emissor das ondas sonoras. As ondas sonoras emitidas eram recebidas e transformadas em imagens do interior do vaso pelo aparelho de ultra-som Galaxy ou Clearview, da empresa Boston Scientific, que as disponibilizava para a tela em tempo real e as armazenava em fita de videocassete. A análise pré-implante do *stent* farmacológico tinha como objetivo avaliar os diâmetros de referência proximais e distais, bem como a extensão da placa aterosclerótica para a seleção ideal do *stent* farmacológico (tanto no diâmetro como na extensão). No controle pós-implante, buscou-se boa aposição das hastes dos *stents* à parede do vaso e correlação entre áreas lúminais mínimas intra-*stent* e as áreas de referência.

Os cálculos da avaliação do IVUS pós-implante foram realizados com o programa Echoplaque 2, versão 2.5.x, da empresa Indec Systems Inc, Califórnia, USA.

#### Acompanhamento clínico

Os pacientes foram acompanhados por seus clínicos durante todo o processo. Nos meses de maio e junho de 2006, fez-se levantamento, por meio de contacto telefônico, dos eventos cardíacos maiores.

Deu-se ênfase aos eventos tardios:

- óbito;
- infarto agudo do miocárdio;
- trombose do *stent* farmacológico, definida como oclusão angiográfica aguda ou tardia dos *stents*;
- taxa de revascularização da lesão tratada (TLR) caracterizada como qualquer nova revascularização cirúrgica ou percutânea decorrente de uma restenose angiográfica das lesões previamente dilatadas;
- taxa de revascularização do vaso alvo (TVR) caracterizada como qualquer nova revascularização cirúrgica ou percutânea decorrente de restenose ou de uma nova lesão no vaso previamente tratado.

### Critérios de inclusão

Participaram do estudo pacientes com idade superior a 18 anos, independentemente do sexo, de fatores de risco e da síndrome clínica no momento da admissão, com indicação de tratamento intervencionista somente da artéria descendente anterior associada ou não aos ramos septais ou diagonais. Em todos os pacientes, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo era maior que 30%, e o diâmetro de referência da artéria descendente anterior maior ou igual a 2,25 mm. Foram englobados os pacientes uniarterial ou multiarterial, com todos os tipos de lesão aterosclerótica "de novo" (nomenclatura da força tarefa AHA/ACC<sup>9</sup>) e com todos os tipos de restenose de *stent* não-farmacológico ou farmacológico.

### Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo os indivíduos submetidos à intervenção cirúrgica ou percutânea de outros vasos, além do sistema da artéria descendente anterior, nos três meses precedentes. Excluíram-se também os pacientes com implante de *stent* no tronco da coronária esquerda ou da artéria circunflexa, motivado por lesão ostial da artéria descendente. Excluíram ainda as gestantes ou pacientes com doença grave concomitante, com alta probabilidade de óbito no decorrer de 1 ano. E por final os pacientes com impossibilidade econômica ou clínica de receber a associação dos antiagregantes plaquetários clopidogrel e ácido acetilsalicílico por no mínimo três meses.

### Análise estatística

Neste estudo, a variável resposta considerada foi pelo menos um evento (presente ou não). Para avaliação da associação entre variáveis dicotômicas e a variável resposta, considerou-se o teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste *t* de *Student* para amostras independentes, levando-se em conta a homogeneidade ou não das variâncias, ou pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Análise multivariada foi realizada ajustando-se um modelo de regressão logística no qual foram incluídas todas as variáveis que tivessem valor de  $p < 0,25^{10}$ . Além dessas variáveis, foram incluídas outras com relevância clínica (sexo, lesão longa  $>20$  mm, tabagismo e diâmetro do *stent* implantado).

Foram incluídas no modelo de forma dicotomizada as variáveis contínuas - idade, diâmetro do balão usado para expandir os *stents* pós-implante e área luminal mínima intra-*stent* -, para as quais foi encontrado um ponto de corte aceitável de acordo com o ajuste da curva ROC (área abaixo da curva significativamente maior que 0,5 mm).

Foram considerados aceitáveis os seguintes pontos de corte:

- idade: 57 anos;
- área luminal mínima intra-*stent*: 3,88 mm<sup>2</sup>;
- diâmetro do balão usado para expandir os *stents* pós-implante: 3 mm.

A análise foi realizada com o *software* SPSS 11.0. Valores de  $p < 0,05$  indicavam significância estatística.

### Casuística

Constituíram a casuística desta pesquisa os pacientes com doença coronariana aterosclerótica obstrutiva da artéria descendente anterior, diagnosticada mediante coronariografia invasiva. As lesões obstrutivas apresentavam comprometimento estenótico da luz arterial maior que 70%, daí a indicação do implante de *stent* farmacológico como tratamento intervencionista, baseada nos achados clínicos e angiográficos. Os pacientes foram tratados com implante de *stent* farmacológico com o fármaco sirolimus (*stent* Cypher<sup>®</sup>) ou com o fármaco paclitaxel (*stent* Taxus<sup>®</sup>). Todas as próteses foram selecionadas pelas medidas obtidas na avaliação do ultra-som intravascular na fase pré-implante e otimizadas na sua expansão com pós-dilatação guiada por ultra-som. A inclusão dos pacientes iniciou-se em maio de 2002 e terminou em agosto de 2005. Os procedimentos foram realizados no Hospital Cardiológico Costantini.

### Resultados

#### Características clínicas

Foram tratados com implante de *stent* farmacológico 205 pacientes. As características clínicas estão na tabela 1.

#### Características angiográficas

Em 153 indivíduos (74,63%), a doença aterosclerótica estava restrita à artéria descendente anterior (pacientes uniarteriais), enquanto em 52 (25,36%) a doença comprometia outros vasos, além da artéria descendente anterior (pacientes multiarteriais). As lesões da artéria descendente anterior envolviam em 56,61% a origem de ramos diagonais maiores

Tabela 1 - Características clínicas iniciais

Características clínicas	Pacientes (%)
Idade média	61,98 ± 12,06 anos
Sexo masculino	142 (69,26%)
Sexo feminino	63 (30,71%)
Angina estável	41 (20%)
Angina instável	64 (31,21%)
Infarto agudo do miocárdio	4 (1,95%)
Assintomáticos	74 (36,09%)
Dor torácica atípica	22 (10,79%)
Hipertensão arterial	132 (64,39%)
História familiar	79 (38,53%)
Dislipidemia	129 (62,92%)
Tabagismo	33 (16,09%)
Diabete**	45 (21,95%)
Infarto do miocárdio prévio	19 (9,26%)
Cirurgia de revascularização prévia	15 (7,31%)
Angioplastia prévia	35 (17,07%)

\*\*Uso de insulina, 10(22,22%); uso de hipoglicemiante, 35 (77,77%).

de 2,25 mm, lesão em bifurcação.

Nos 205 pacientes, foram tratadas 242 lesões da artéria descendente anterior (média de 1,18 lesão por paciente), assim classificadas de acordo com a Força-tarefa AHA/ACC<sup>9</sup>:

- tipo A: 6 lesões (2,47%);
- tipo B1: 23 lesões (9,50%);
- tipo B2: 96 lesões (39,66%);
- tipo C: 80 lesões (33,57%).

Não seguiram a classificação da Força-tarefa AHA/ACC, por serem restenóticas, 37 lesões.

As características isoladas das lesões estão apresentadas na tabela 2.

Na artéria descendente anterior, foram implantados 240 *stents*, dos quais 236 eram farmacológicos (1,15 *stent* farmacológico por artéria).

As diferenças nas características dos *stents* Cypher® e Taxus® implantados estão detalhadas na tabela 3.

**Tabela 2 - Características angiográficas das 242 lesões tratadas**

Características angiográficas	Número
Excêntricas	177 (73,14%)
Concêntricas	65 (26,85%)
Bifurcações*	137 (56,61%)
Calcificadas	16 (6,61%)
Ostiais	14 (5,78%)
Com trombo	4 (1,65%)
Ulceradas	1 (0,41%)
Lesões com extensão <10 mm	46 (19,00%)
Lesões com extensão de 10 a 20 mm	108 (44,62%)
Lesões com extensão > 20 mm	88 (36,36%)
Angulação do vaso <45°	215 (88,84%)
Angulação do vaso de 45° a 90°	27 (11,15%)
Angulação do vaso >90°	0 (0,00%)

\*Bifurcação - presença de ramo lateral maior ou igual a 2,25 mm envolvido no segmento lesado da artéria descendente anterior.

**Tabela 3 - Características dos *stents* Cypher® e Taxus® implantados na artéria descendente anterior e dos cateteres usados na pós-dilatação dos *stents***

	Cypher® (N = 64)	Taxus® (N = 172)
<b>Pré-dilatação</b>		
Diâmetro do balão	2,96 ± 0,29	3,00 ± 0,31
Comprimento do balão	24,25 ± 7,01	24,20 ± 7,21
Pressão administrada	11,42 ± 4,20	11,56 ± 3,96
<b>Pós-dilatação</b>		
Diâmetro do balão	3,07 ± 0,39	3,04 ± 0,34
Comprimento do balão	17,41 ± 6,70	17,63 ± 6,92
Pressão administrada	14,92 ± 3,42	15,40 ± 2,63

A extensão média do *stent* farmacológico por vaso foi de 27,74 ± 11,59 mm. Na amostra estudada, observou-se, de acordo com a soma das extensões dos *stents* farmacológicos implantados em uma mesma artéria Descendente Anterior (DA), a seguinte casuística:

- 67 DA (32,6%) receberam entre 8 e 20 mm;
- 55 DA (26,8%) receberam entre 21 e 30 mm;
- 57 DA (27,8%) receberam entre 31 e 40 mm;
- 10 DA (4,8%) receberam entre 41 e 50 mm;
- 16 DA (7,8%) receberam entre 51 e 65 mm.

#### Medidas obtidas pela análise do ultra-som intravascular

No segmento de referência proximal, a área do vaso era de 15,13 ± 4,36 mm<sup>2</sup>, a área do lúmen era de 7,62 ± 2,55 mm<sup>2</sup>, a porcentagem de estenose de 48,68 ± 11,47% e o diâmetro de referência de 3,10 ± 0,51 mm. No segmento de referência distal, a área do vaso era de 9,94 ± 3,51 mm<sup>2</sup>, a área do lúmen era de 6,27 ± 1,98 mm<sup>2</sup>, a porcentagem de estenose de 35,39 ± 13,31% e o diâmetro de referência de 2,82 ± 0,43 mm.

#### Medidas do ultra-som intravascular do segmento do *stent*

- Área luminal mínima (mm<sup>2</sup>): 5,13 ± 1,53.
- Diâmetro luminal mínimo (mm): 2,55 ± 0,37.
- Assimetria: 0,86 ± 0,86.
- Volume: 190,79 ± 93,14.

#### Evolução clínica

O acompanhamento dos 205 pacientes teve o período médio de 711 ± 306 dias (23,3 ± 10 meses), mais de 8 meses de evolução do último paciente desta casuística. As taxas de ocorrência de trombose de *stent*, infarto agudo do miocárdio ou cirurgia de revascularização miocárdica ou TVR foram semelhantes 1/205 - 0,48% para cada desfecho. O único paciente com trombose era do sexo masculino, de 43 anos, que havia sido submetido a implante de 1 *stent* Taxus® 3,0/16 mm (lesão restenótica de *stent*). A reintervenção com angioplastia convencional ocorreu quatro meses após o implante do *stent* farmacológico e 15 dias após a suspensão do clopidogrel.

A taxa de 1,46% de óbito corresponde a três pacientes do sexo feminino:

• *Paciente A* - 76 anos de idade, com lesão restenótica de *stent* não-farmacológico, submetida a implante de um *stent* Cypher® 3,0/18 mm. O procedimento foi realizado em maio de 2002 e o óbito ocorreu em junho de 2005. Óbito súbito, domiciliar.

• *Paciente B* - 60 anos de idade, diabética, com lesão restenótica de *stent* não-farmacológico. Submetida a implante de dois *stents* Cypher® 2,5/28 mm e 2,5/18 mm. O procedimento foi realizado em dezembro de 2002 e o óbito ocorreu em outubro de 2005. Óbito por infarto agudo, na cidade de origem.

• *Paciente C* - 78 anos de idade, com lesão do tipo B2, submetida a implante de um *stent* Taxus® 2,75/32 mm. O

procedimento foi realizado em fevereiro de 2004 e o óbito ocorreu em agosto de 2005. Óbito súbito, domiciliar, por provável acidente isquêmico cerebral.

A taxa de revascularização da lesão tratada foi de 7,31% (15 pacientes), desses pacientes 9 receberam um novo *stent* farmacológico e os demais foram tratados com angioplastia com cateter balão com lâminas de titânio.

### Análise univariada

Neste estudo, a variável resposta considerada foi pelo menos um evento cardíaco (presente ou não) (tab. 4).

Tabela 4 - Análise univariada

Característica demográfica	Nenhum evento (Nº pacientes (%))	Pelo menos um evento (Nº pacientes (%))	Valor de p
<b>Sexo</b>			
Masculino	126 (88,73)	16 (11,27)	0,6195
Feminino	58 (92,06)	5 (7,94)	
<b>Idade*</b>			
≤57 anos	73 (94,81)	4 (5,19)	0,0942
>57 anos	111 (86,72)	17 (13,28)	
<b>História Familiar</b>			
Não	114 (89,76)	13 (10,24)	1,00
Sim	70 (89,74)	8 (10,26)	
<b>Tabagismo</b>			
Não	150 (90,91)	15 (9,09)	0,2572
Sim	34 (85,00)	6 (15,00)	
<b>Diabete</b>			
Não	147 (91,88)	13 (8,13)	0,0903
Tipo 1 ou 2	37 (82,22)	8 (17,78)	
<b>Dislipidemia</b>			
Não	68 (89,47)	8 (10,53)	1,00
Sim	116 (89,92)	13 (10,08)	
<b>HAS**</b>			
Não	66 (90,41)	7 (9,59)	1,00
Sim	118 (89,39)	14 (10,26)	
<b>Vasos Lesados</b>			
Uniarterial	137 (89,54)	16 (10,46)	1,00
Multiarterial	47 (90,38)	5 (9,62)	
<b>Clínica***</b>			
SCA	59 (86,76)	9 (13,24)	0,3351
Síndrome estável	125 (91,24)	12 (8,76)	
<b>Tipo de Lesão</b>			
A ou B1	16 (100,00)	0 (0,00)	0,3812
B2, C, RB, RS ou RSR	168 (88,89)	21 (11,11)	

<b>Excentricidade</b>			
Concêntrica	44 (84,62)	8 (15,38)	0,1860
Excêntrica	140 (91,50)	13 (8,50)	
<b>Bifurcação</b>			
Ausente	70 (89,74)	8 (10,26)	1,00
Presente	114 (89,76)	13 (10,24)	
<b>Lesão Ostial</b>			
Ausente	174 (89,23)	21(10,77)	0,6032
Presente	10 (100,00)	0 (0,00)	
<b>Cálcio</b>			
Ausente	171(89,53)	20 (10,47)	1,00
Presente	13 (92,86)	19 (7,14)	
<b>Trombo</b>			
Ausente	182 (89,66)	21 (10,34)	1,00
Presente	2 (100,0)	0 (0,00)	
<b>Extensão</b>			
≤20 mm	110 (91,67)	10 (8,33)	0,3512
>20 mm	74 (87,06)	11 (12,94)	
<b>Angulação</b>			
<45°	20 (86,96)	3 (13,04)	0,7087
≥45°	164 (90,11)	18 (9,89)	
<b>Número de stents na DA</b>			
1 <i>stent</i>	160 (91,95)	14 (8,05)	0,0228
Mais de 1 <i>stent</i>	24 (77,42)	7 (22,58)	
<b>Tipo de <i>stent</i></b>			
Cypher®	50 (87,72)	7 (12,28)	0,6086
Taxus®	134 (90,54)	14 (9,46)	
<b>Abordagem da bifurcação</b>			
Não tratada ou tratada com balão no ramo lateral	144 (91,72)	13 (8,28)	0,1060
Tratada com 2 <i>stents</i>	40 (83,33)	8 (16,67)	
<b>Vaso pré-dilatado</b>			
Não	54 (88,52)	7 (11,48)	0,8016
Sim	130 (90,28)	14 (9,72)	
<b>Diâmetro dos stents*</b>			
≥3 mm	131 (90,97)	13 (9,03)	0,4500
<3 mm	53 (86,88)	8 (13,12)	
<b>Diâmetro do balão pós- dilatação*</b>			
>3 mm	49 (96,08)	2 (3,92)	0,1109
≤3 mm	135 (86,54)	19 (12,34)	
<b>Medida do ultra-som intra-<i>stent</i></b>			
Área Luminal (mm <sup>2</sup> )			
>3,88	147 (93,04)	11 (6,96)	0,0107
≤3,88	37 (78,72)	10 (21,28)	



Continuação: Tabela 4 - Análise univariada

Diâmetro (mm)	2,39±0,36	2,23±0,34	0,344
Assimetria	0,86±0,07	0,86±0,05	0,965
Volume	190,81±93,78	190,64±89,55	0,935
<b>Referência Proximal</b>			
Área luminal (mm <sup>2</sup> )	7,65±2,58	7,33±2,35	0,5885
Diâmetro luminal (mm)	3,10±0,51	3,04±0,48	0,6134
<b>Referência Distal</b>			
Área luminal (mm <sup>2</sup> )	6,28±2,00	6,15±1,82	0,7713
Diâmetro luminal (mm)	2,82±0,44	2,79±0,44	0,7807

\* idade ponto de corte: 57 anos, estabelecido pela curva ROC. \*\*Clínica - SCA= angina instável ou infarto agudo do miocárdio, síndrome estáveis = pacientes assintomáticos, angina atípica ou angina estável.

Análise multivariada

Na tabela 5, são apresentados os valores de p resultantes do ajuste do modelo de regressão logística, no qual foram incluídas as variáveis consideradas no estudo.

Discussão

Este estudo visou ao acompanhamento clínico, em longo prazo (23,3±10 meses de média), de pacientes submetidos à angioplastia da artéria descendente anterior com implante de um ou mais *stents* farmacológicos guiados por ultra-som intravascular. A associação da técnica do ultra-som intravascular como guia do implante do *stent* não-farmacológico permite a otimização da expansão deste, diminuindo a restenose tardia<sup>8</sup>. Já no implante dos *stents*

Tabela 5 - Análise multivariada

Variável	Valor de p	OR estimada	Intervalo de 95 de confiança para OR
1 <i>stent</i>	0,0039	0,12	(0,03-0,51)
Excentricidade	0,0124	0,20	(0,06-0,71)
Área mínima* > 3,88 mm <sup>2</sup>	0,0219	0,24	(0,07-0,81)
Sem diabetes	0,0536	0,31	(0,10-1,02)
Idade < 57 anos	0,0565	0,29	(0,08-1,04)
Não tratada ou tratada com balão no ramo lateral	0,0721	0,34	(0,11-1,10)
Diâmetro do <i>stent</i> ≥ 3	0,1489	0,35	(0,09-1,45)
Diâmetro do balão pós-implante > 3	0,2547	0,38	(0,07-2,02)
Masculino	0,5262	0,68	(0,21-2,24)
Lesão < 20 mm	0,5543	0,73	(0,25-2,10)
Não-tabagista	0,7187	0,79	(0,22-2,82)

\* Área mínima do *stent* medida por ultra-som.

farmacológicos, o uso do ultra-som intravascular para seleção e otimização da expansão dos *stents* necessita de validação por estudos científicos. Estudos randomizados com implante de *stents* farmacológicos apresentam resultados tardios distintos, os quais estão diretamente relacionados às características das lesões tratadas. O estudo Sirius<sup>3</sup> permitiu a inclusão de lesões longas e vasos finos, elevando o índice de restenose tardia para 8,9%, localizada principalmente nos bordos dos *stents*, visto que a restenose intra-*stent* era pequena (3,2%).

Os dados apresentados impõem algumas questões:

- Se a seleção da extensão dos *stents* fosse guiada por ultra-som, priorizando o recobrimento de toda a extensão da placa culpada, seriam os mesmos os índices de restenose de bordos?

- Apesar de reconhecidos os baixos índices de restenose intra-*stent* dos *stents* farmacológicos, a otimização da expansão dos *stents* teria impacto tardio positivo?

Essas são perguntas difíceis de responder porque implicam muitos vieses da técnica do implante dos *stents*, bem como da interpretação pessoal das imagens do ultra-som intravascular.

O ultra-som intravascular foi usado na avaliação pré-implante do *stent* para análise da extensão da placa aterosclerótica obstrutiva, o que permitiria que o *stent* escolhido recobrisse todo o segmento da placa, ficando os seus bordos em um segmento com menor carga de placa ou sem lesão aterosclerótica.

Todos os *stents* implantados na artéria descendente anterior tiveram sua expansão otimizada conforme a avaliação do ultra-som intravascular. Independentemente de uma ótima imagem angiográfica, se pelo ultra-som se observasse que as próteses estavam mal expandidas, os *stents* eram dilatados novamente.

Com a evolução dos *stents* farmacológicos - que tornou possível um bom controle da proliferação neo-intimal -, verificou-se que a perda tardia do diâmetro luminal intra-*stent* não era baixa somente nos *stents* curtos (menores de 20 mm), mas era muito baixa também nos *stents* longos<sup>11</sup>. Por essa ação dos *stents* farmacológicos longos observada nos estudos científicos e na prática clínica, passou-se a valorizar ainda mais a importância do reconhecimento da placa aterosclerótica pelo ultra-som na seleção do comprimento dos *stents*, de modo que se pudesse recobrir todo o segmento lesado.

Neste estudo, a taxa global de (pelo menos um) eventos cardíacos foi de 10,24%. Eventos como óbito, cirurgia de revascularização e infarto agudo do miocárdio foram poucos, e entre eles a revascularização da lesão tratada teve a taxa mais elevada (7,31%), correspondente a 9 pacientes que receberam um novo *stent* farmacológico e a outros 6 submetidos à dilatação com cateter balão com lâminas de titânio.

A taxa de trombose tardia foi de 0,48% por paciente ou de 0,33% por *stent*, mesmo incluindo pacientes com lesões complexas, *stents* longos, *stents* múltiplos e lesões em bifurcações, índice muito baixo, semelhante ao encontrado em estudos com *stent* não-farmacológico<sup>12</sup>. Trombose ocorreu em um único paciente, que suspendeu o uso do clopidogrel no quarto mês, evoluindo com trombose intra-*stent* 15 dias após.

Nesta série, foram tratados todos os tipos de lesões ateroscleróticas ou de síndromes clínicas que envolviam a

artéria descendente anterior, e os resultados mostram que é alta (98,54%) a taxa de sobrevivência desses pacientes. A restenose clínica (taxa de revascularização da lesão tratada) foi o principal evento tardio observado em nossos pacientes (7,31%). Entretanto, a taxa de revascularização da lesão tratada foi aqui inferior às taxas descritas em muitos estudos clínicos.

Os principais fatores indicadores de eventos tardios foram a área luminal final avaliada pelo ultra-som e o número de *stents* implantados na artéria descendente anterior. O diâmetro de referência do vaso, a lesão em bifurcação, os *stents* implantados em vasos finos ( $\leq 2,75$ ) ou o tipo de *stent* implantado (Cypher® ou Taxus®) não apresentaram diferença estatística na análise uni ou multivariada.

Na análise univariada realizada na presente pesquisa, observou-se que a área luminal intra-*stent* menor que 3,88 mm<sup>2</sup> foi preditiva de eventos, com significativo valor de  $p$  ( $p = 0,0107$ ). Os pacientes com área luminal intra-*stent* menor que 3,88 mm<sup>2</sup> na avaliação final ao ultra-som apresentaram maior índice de eventos quando comparados aos pacientes com áreas luminais intra-*stent* maiores que 3,88 mm<sup>2</sup> (21,28% vs 6,96%, respectivamente, com  $p = 0,01$ ). O tratamento de lesões longas implica a colocação dos *stents* nos segmentos mais distais do vaso, conseqüentemente obtendo uma área luminal bem inferior que as áreas obtidas no segmento mais proximal. No momento em que esses *stents* foram bem implantados, verificou-se se todas as hastes dos *stents* estavam bem apostas à parede do vaso, e se a área luminal final correspondia às áreas luminais de referência. Observamos que os *stents* com área luminal final  $> 3,88$  mm<sup>2</sup> pelo ultra-som apresentaram melhor evolução tardia (esta área luminal corresponde à área luminal mínima desejada nos segmentos considerados vasos finos). Entretanto, o encontro de uma área luminal final de 3,88 mm<sup>2</sup> em um segmento de vaso calibroso implica uma prótese hipoexpandida, com hastes soltas no interior da luz do vaso, podendo interferir no resultado tardio. Esta hipótese não foi analisada nesta casuística, visto que todos os *stents* foram hiperexpandidos, com áreas adequadas à área luminal de referência proximal e distal.

Trinta e um pacientes receberam mais de um *stent* farmacológico implantado na artéria descendente anterior; destes, 7 (22,58%) apresentaram pelo menos um evento. O implante de *stents* longos (média da extensão dos *stents* implantados nesta casuística foi de 24,11) não foi um fator de aumento de riscos tardios, porém o implante de duas próteses foi um fator independente de eventos. Esse achado fortalece a importância da disponibilidade de *stents* longos com apresentação maiores de 30 mm de extensão, o que orienta o intervencionista a utilizar esses *stents* em vez de implantar duas próteses para o tratamento de lesões longas.

Um fato muito curioso verificou-se aqui: a única característica angiográfica com  $p$  menor que 0,25 mm foi a excentricidade das lesões ( $p = 0,18$ ). As lesões concêntricas foram preditivas independentes de eventos, do mesmo modo que as lesões excêntricas apresentaram *odd ratio* de 0,24 (95% IC 0,07-0,81).

Nesta casuística, as lesões excêntricas foram um indicativo protetor contra eventos ( $p = 0,012$ , *odd ratio* 0,24 (95% IC 0,07-0,81)). O fato provavelmente relacionado à distribuição

das hastes do *stent*, que geralmente se separam junto da parede com menor resistência, ou seja, com menor quantidade de placa, e se agrupam no lado de menor expansão, é o segmento com mais placa.

A análise multivariada demonstrou tendência estatística do diabetes como indicador independente de eventos cardíacos; os não-diabéticos apresentaram um *odd ratio* de 0,31 (95% IC 0,10-1,02) ( $p = 0,0536$ ), portanto o diabetes não foi um forte preditor de eventos como demonstrado na literatura. Este fato pode estar relacionado à característica do grupo de pacientes não-diabéticos que também receberam *stents* longos, equiparando a extensão de malha metálica por vaso entre os grupos. Com o advento dos *stents* farmacológicos, observa-se que os efeitos protetores dos fármacos também se estendem aos pacientes diabéticos, que apresentam evolução muito semelhante à dos pacientes não-diabéticos. No entanto, ainda não se pode afirmar que seja possível controlar por completo eventos tardios dos pacientes diabéticos.

Muitos estudos clínicos demonstraram a boa evolução obtida com *stents* farmacológicos em vasos menores que 2,75 mm (vasos finos). Nesta série, a taxa de eventos foi de 13,12% com o uso de *stents* menores que 3 mm, e de 9,03% ( $p = 0,45$ ) com *stents* maiores. Essa variável foi estudada na regressão logística por sua relevância como indicativo nos estudos com *stents* metálicos. Na análise multivariada, encontrou-se um  $p$  não-significativo ( $p = 0,14$ ).

A casuística estudada representa a experiência de um único grupo, que tem como característica o uso rotineiro do ultra-som intracoronariano para guiar o implante dos *stents* farmacológicos. Este estudo marca principalmente quais são os pacientes livres de eventos (porcentagem de acerto de 99,5% pelo modelo ajustado da regressão logística).

## Conclusão

Baseados nos dados obtidos, concluímos que a revascularização da artéria descendente anterior com implante de *stents* farmacológicos escolhidos e otimizados pelo ultra-som intravascular apresenta baixo índice de eventos tardios. O implante de dois *stents* farmacológicos para o tratamento das lesões longas foi o principal fator independente para a ocorrência de eventos tardios. A área luminal final maior que 3,88 mm<sup>2</sup> obtidos nos segmentos de pequenos diâmetros de referência é um indicador independente de evolução livre de eventos.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marcelo de Freitas Santos pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

### Referências

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, et al. [for The Ravel Study Group]. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346 (23): 1773-80.
2. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the Ravel trial. *Circulation*. 2005; 111 (8): 1040-4.
3. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. [for the Sirius Investigators]. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349 (14): 1315-23.
4. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the Sirius trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*. 2004; 109 (5): 634-40.
5. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. [for the E-Sirius Investigators]. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-Sirius). *Lancet*. 2003; 362 (9390): 1093-9.
6. Schlüter M, Schofer J, Gershlick AH, Schampaert E, Wijns W, Breithardt G, et al. [for the E- and C-SIRIUS Investigators]. Direct stenting of native de novo coronary artery lesions with the sirolimus-eluting stent: a post hoc subanalysis of the pooled E- and C-Sirius trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (1): 10-3.
7. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004; 109 (10): 1244-9.
8. Casella G, Klauss V, Ottani F, Siebert U, Sangiorgio P, Bracchetti D. Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2003; 59 (3): 314-21.
9. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988; 78 (2): 486-502.
10. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley; 1989.
11. Cardiovascular Research Foundation. Drug-eluting stent: clinical trials. CD9. In: 2004 TCT Meeting (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics). Washington; 2004.
12. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995; 91 (6): 1676-88.