

## Segurança e Eficácia de um Novo Sistema de Stent com Rede de Proteção para Prevenção de Embolização Distal: Resultados Preliminares do Estudo INSPIRE

Felipe Maia<sup>1</sup>, José Ribamar Costa Jr.<sup>1</sup>, Ricardo A. Costa<sup>1</sup>, Rodolfo Staico<sup>1</sup>, Fausto Feres<sup>1</sup>, Vinícius Esteves<sup>1</sup>, Luís Fernando Tanajura<sup>1</sup>, Áurea J. Chaves<sup>1</sup>, Marinella Centemero<sup>1</sup>, Alaor Mendes Jr.<sup>1</sup>, André Lima Brito<sup>1</sup>, Andrea Abizaid<sup>1</sup>, Galo Maldonado<sup>1</sup>, Dimitry Siqueira<sup>1</sup>, Luiz Alberto Mattos<sup>1</sup>, Ana Cristina Seixas<sup>1</sup>, Amanda G. M. R. Sousa<sup>1</sup>, J. Eduardo Sousa<sup>1</sup>, Alexandre Abizaid<sup>1</sup>

### RESUMO

**Fundamentos:** Distúrbios de fluxo coronário decorrentes de embolização de fragmentos de ateroma/trombo estão associados a pior prognóstico após intervenção coronária percutânea (ICP). A abordagem de lesões em pontes de safena (PS) e no cenário de síndromes coronárias agudas (SCA) está frequentemente associada a essas complicações. Apesar de dispositivos de proteção embólica terem demonstrado seu valor na prevenção desses eventos, estes adicionam tempo e custo à ICP, além de terem seu uso limitado às PS. Recém-desenvolvido, o stent MGuard<sup>®</sup> combina uma malha microscópica presa às hastes de um stent não-farmacológico, conferindo baixo perfil a esse dispositivo. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e a segurança do stent MGuard<sup>®</sup> por meio de desfechos clínicos e angiográficos. **Método:** Estudo unicêntrico com 19 pacientes portadores de lesões *de novo* em PS ou lesões com características angiográficas de instabilidade em coronárias nativas. O desfecho primário incluiu a taxa de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) em trinta dias. **Resultados:** A apresentação clínica em 60% dos casos era de SCA e em 55% dos pacientes a lesão encontrava-se em PS. O stent MGuard<sup>®</sup> foi implantado com sucesso em todos os casos, alcançando fluxo TIMI 3/blush 3 ao final de todas as ICPs, não sendo observadas complicações angiográficas. Não foram registradas elevações de CK-MB maiores que três vezes o valor de referência pós-ICP ou ECAM em trinta dias. **Conclusões:** Nesta avaliação preliminar, o stent MGuard<sup>®</sup> demonstrou alta eficácia num grupo de pacientes com alta complexidade angiográfica (sem uso adjunto de dispositivos de proteção embólica). Seguimento angiográfico de seis meses e uma amostra maior de pacientes são necessários para confirmar tais achados.

**DESCRITORES:** Embolia. Contenedores. Trombose. Segurança de equipamentos. Estudos de praticabilidade. Veia safena. Ponte de artéria coronária.

### SUMMARY

#### Safety and Efficacy of a Novel Stent System with a Protection Net to Prevent Distal Embolization: Preliminary Results of the INSPIRE Trial

**Background:** Disturbances in coronary flow due to embolization of thrombus/atheroma fragments are associated with poor prognosis after percutaneous coronary intervention (PCI). Lesions in saphenous vein grafts (SVG) and acute coronary syndromes (ACS) are typically associated with these complications. Although embolic protection devices have shown to reduce the incidence of such complications, they add time and costs to the procedure, and their use is limited to SVG. The newly developed MGuard<sup>™</sup> stent combines a microscopic net connected to the struts of a bare metal stent, characterizing this new low-profile device. **Objective:** To evaluate safety and efficacy of the novel MGuard<sup>™</sup> stent system through clinical and angiographic outcomes. **Methods:** Single-center study including 19 patients with *de novo* lesions in SVG or with unstable lesions in native vessels as evidenced by angiography. Primary end point included 30-day incidence of major adverse cardiac events (MACE). **Results:** ACS was the clinical presentation in 60% of cases, and in 55% of the patients the lesion was in a SVG. The MGuard<sup>™</sup> stent was successfully delivered in all cases, reaching TIMI 3/blush 3 flow at the end of all procedures. There were no cases of angiographic complications, CK-MB elevations > 3x the reference values after PCI, or MACE at 30 day-follow-up. **Conclusion:** In this preliminary evaluation, the MGuard<sup>™</sup> stent showed high efficacy in a group of patients with highly complex angiographic profile (without the use of adjunctive embolic protection devices). Six-month angiographic follow-up and a larger cohort of patients are necessary to corroborate these results.

**DESCRIPTORS:** Embolism. Stents. Thrombosis. Equipment safety. Feasibility studies. Saphenous vein. Coronary artery bypass.

<sup>1</sup> Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

**Correspondência:** Felipe Maia. Rua Joinville, 637/1.104 – Vila Mariana – São Paulo, SP – CEP 04008-011

E-mail: fe.maia@globo.com

Recebido em: 3/6/2008 • Aceito em: 24/8/2008

**A**inda que infreqüentes, as alterações do fluxo coronário (*slow flow* ou *no reflow*) durante a intervenção coronária percutânea (ICP) podem se associar a elevação enzimática periprocedimento e a pior prognóstico a curto e longo prazos<sup>1,2</sup>.

Nesse contexto, dois cenários da ICP estão mais freqüentemente relacionados a essas alterações: ICP em pontes de safena (PS) e ICP em pacientes com síndrome coronária aguda.

A despeito do tempo e dos investimentos dispensados nesse setor nos últimos anos, ainda não existe um instrumental capaz de atuar de forma efetiva e segura tanto em coronárias nativas como em PS, sem elevar sobremaneira os custos da intervenção e prolongar a duração do procedimento.

Dentre as opções comercialmente disponíveis, destacam-se os filtros de proteção distal, os quais, embora tenha sido demonstrada sua efetividade no tratamento de PS<sup>3-6</sup>, adicionam tempo e custo ao procedimento e seu benefício não está demonstrado nas ICPs de artérias nativas.

Os dispositivos de aspiração mecânica do trombo constituem outra opção atual; entretanto, embora sejam efetivos no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM), também adicionam tempo e custo ao procedimento e têm seu benefício restrito aos casos com evidência de trombo intracoronário<sup>7</sup>, o que muitas vezes não representa a realidade das placas friáveis das PS e lesões instáveis.

Nesse contexto, foi desenvolvido o stent MGuard®, com uma malha de fibras microscópicas aderida às hastes de um stent não-farmacológico, com a finalidade de prevenir a embolização de fragmentos da placa aterosclerótica. Neste estudo, analisaremos a eficácia e a segurança desse novo dispositivo no tratamento de lesões *de novo* em PS ou vasos nativos com características de instabilidade ou potencial para gerar distúrbios de fluxo.

## MÉTODO

A presente análise constitui um estudo piloto, unicêntrico, prospectivo, não-randomizado, realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de novembro de 2007 a junho de 2008, com inclusão não-consecutiva de 19 pacientes (20 lesões) portadores de lesões *de novo* em PS ou vasos nativos com características angiográficas de instabilidade (trombo, úlcera, defeito de preenchimento, etc.). No caso de vasos nativos, foram incluídos pacientes com quadro de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento de segmento ST.

Adotamos como critérios de exclusão: insuficiência renal crônica (creatinina > 2,0 mg/dL), disfunção ventricular esquerda grave (fração de ejeção < 30%), lesões em tronco coronário esquerdo não-protetido, IAM com supradesnivelamento de segmento ST recen-

te (< 72 horas de evolução), oclusão total do vaso-alvo, bifurcações com ramo lateral > 2,0 mm e reestenose intra-stent.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição e termos de consentimento foram obtidos de todos os pacientes antes das ICPs.

## Descrição do stent MGuard®

Trata-se de um stent não-farmacológico, balão-expansível, de hastes metálicas (aço inoxidável, 316L) com uma rede de fibras microscópicas de polietileno tereftalato aderida às hastes do dispositivo. Essa rede atua aprisionando o material contido entre o stent e a parede do vaso, prevenindo a embolização de material aterotrombótico (Figura 1).

## Procedimento

No presente estudo, foram utilizados stents com diâmetro entre 2,0 mm e 4,0 mm (intervalos de 0,25 mm) e extensão de 10,0 mm a 38,0 mm. Os stents foram implantados segundo as práticas de nossa Instituição e de acordo com as recomendações de consensos nacionais e internacionais. A realização de pré-dilatação era bastante desencorajada, sendo reservada apenas para os casos em que o stent não pudesse ultrapassar uma estenose em lesão crítica. Nesses casos, optava-se por pré-dilatação com cateter-balão de 1,5 mm de diâmetro, com baixas pressões, visando apenas a possibilitar a passagem do stent. A realização de pós-dilatação ficou a critério do operador. O uso de filtros de proteção distal e de instrumentais de aspiração de trombo não era permitido pelo protocolo do estudo. O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (IG IIb/IIIa) e de outras medicações antitrombóticas adjuntas, durante o procedimento, também ficou a critério do operador.

Todos os pacientes foram pré-tratados com terapia antiagregante plaquetária dupla: ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/dia e clopidogrel em bolo (300 mg) pelo

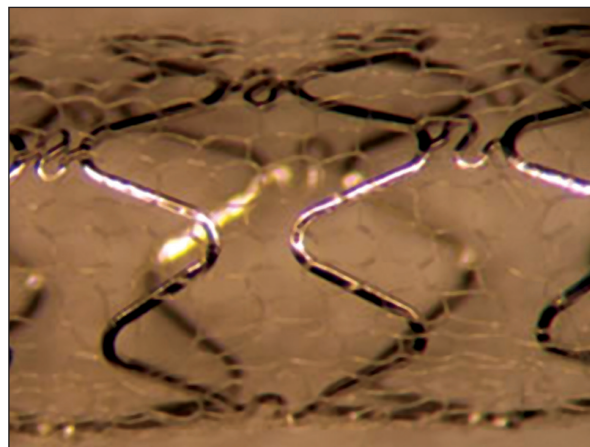


Figura 1 - Stent MGuard®.

menos 24 horas antes da ICP, sendo orientados a permanecer em uso de AAS indefinidamente e de clopidogrel por seis meses. Heparina não-fracionada (100 UI/kg) foi utilizada como anticoagulante, a fim de se obter um tempo de coagulação ativada (TCA) > 250 segundos.

Foram realizados, como avaliação pré-operatória (24 horas pré-ICP), eletrocardiograma (ECG), hemograma completo, e dosagens de uréia, creatinina e CK-MB. Após o procedimento, foi coletada, seriadamente, a CK-MB com 6-8 horas, 12-16 horas e 24 horas ou na alta hospitalar. O ECG foi repetido logo após a angioplastia e na alta hospitalar. Imediatamente após a intervenção, realizou-se ultra-sonografia intracoronária (USIC) desses pacientes.

### Seguimento

Todos os pacientes estão sendo acompanhados no Ambulatório de Cardiologia Invasiva de nossa Instituição, com seguimento clínico programado para trinta dias, seis meses e um ano da ICP.

Reestudo angiográfico com USIC será realizado aos seis meses e os resultados serão reportados à parte, em outro manuscrito.

### Angiografia coronária quantitativa (ACQ)

A angiografia do vaso-alvo foi realizada pré e pós-procedimento, depois da administração de 100 µg a 200 µg de nitroglicerina intracoronária, em pelo menos duas projeções ortogonais. As mesmas projeções serão repetidas na avaliação angiográfica aos seis meses de evolução. As imagens foram armazenadas em formato digital e analisadas utilizando-se sistema de detecção automática de bordas (QCA-CMS, Medis Medical Imaging System – Nuenen, Holanda).

Análise morfológica da lesão foi feita de acordo com os critérios-padrão e sua complexidade foi definida de acordo com o sistema de classificação modificado do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA).

A ponta do cateter-guia, totalmente preenchida por contraste, foi utilizada para calibração.

A análise quantitativa incluía a avaliação dos seguintes parâmetros: (1) diâmetro de referência do vaso; (2) diâmetro luminal mínimo (DLM); (3) extensão da lesão; (4) porcentual do diâmetro de estenose (diâmetro de referência - DLM/diâmetro de referência x 100); e (5) ganho agudo (DLM pós-procedimento - DLM pré-procedimento).

As análises de fluxo coronário foram realizadas segundo as definições de TIMI (1. perfusão incompleta do leito distal; 2. perfusão total do leito distal, porém lenta; e 3. perfusão rápida e total do leito distal do vaso). O critério de *blush* miocárdico, também dividido em níveis 1, 2 e 3, foi utilizado para analisar microcirculação.

No presente manuscrito, reportaremos apenas os resultados da ACQ obtidos pré e imediatamente após o procedimento. Resultados do seguimento de seis meses serão apresentados posteriormente.

Todas as análises foram feitas por um laboratório independente de ACQ (Cardiovascular Research Center – São Paulo, Brasil).

### Desfechos do estudo

Os objetivos primários deste estudo incluíram sucesso angiográfico (implante com sucesso do stent, com lesão residual < 20%, na ausência de dissecções e na presença de fluxo coronário TIMI 3), sucesso do procedimento (sucesso angiográfico associado a boa evolução intra-hospitalar, na ausência de eventos cardíacos adversos maiores [ECAM]) e taxa de ECAM em trinta dias.

Eventos cardíacos maiores foram definidos como ocorrência de morte, IAM e necessidade de revascularização da lesão-alvo.

Todos os óbitos foram considerados de origem cardíaca, a menos que tivesse outra causa identificada.

IAM foi definido como elevação maior que três vezes nos níveis de CK-MB acima do valor de referência do laboratório. A associação do aparecimento de ondas Q patológicas (mais de 0,04 segundo em duas ou mais derivações contíguas) no ECG definia o IAM com ou sem onda Q.

Revascularização da lesão-alvo foi definida como nova revascularização (por nova ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica) do segmento previamente tratado com o stent MGuard®, motivada por ocorrência de complicações agudas e/ou reestenose.

### RESULTADOS

Foram incluídos, até o momento, 19 pacientes/20 lesões (número total previsto = 30), com média de idade de  $63,5 \pm 9,8$  anos, sendo 35% de diabéticos e 55% com história prévia de IAM. Notavelmente, 60% dessa coorte foi tratada em vigência de síndrome coronária aguda e 55% das lesões localizavam-se em PS (Tabela 1).

A maioria das lesões tratadas apresentava morfologia complexa, com as seguintes características presentes: excentricidade (76%), trombo (30%) e úlcera (35%). De acordo com a classificação do ACC/AHA, 85% das lesões foram classificadas como B2/C. O IG IIb/IIIa foi utilizado somente em 5% dos casos.

A Tabela 2 apresenta as principais características angiográficas e do procedimento. A média de idade das PS incluídas foi de 10,7 anos. Entre os vasos nativos, a artéria coronária direita foi a mais frequentemente tratada (30%). O diâmetro de referência médio dos vasos tratados e a extensão das lesões foram de  $3,05 \pm 0,55$  mm e  $7,82 \pm 4,5$  mm, respectivamente.

Após a ICP, a lesão residual média foi  $< 10\%$  ( $8,15 \pm 2,94\%$ ), com ganho agudo de  $1,91 \pm 0,4$  mm.

Sucesso angiográfico foi obtido em todos dos casos, com fluxo TIMI 3 e *blush* 3 em 100% das angioplastias realizadas. Também não foram observadas elevações patológicas de CK-MB após o procedimento, assim como ECAM na fase intra-hospitalar e no seguimento de trinta dias.

## DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo piloto diz respeito à exequibilidade e à segurança no implante do stent MGuard® para tratamento de lesões complexas em PS e artérias coronárias nativas de pacientes com síndrome coronária aguda.

Uma série de dispositivos de proteção embólica, como filtros e balões de oclusão, tem sido utilizada na prática clínica para tratamento de lesões em enxertos de veias safenas com reduções de até 42% no risco relativo de ECAM em trinta dias, comparativamente ao implante convencional de stents em PS<sup>3-6</sup>. Tais resultados tornaram esses dispositivos classe I de indicação, nível de evidência A, pelos grandes consensos vigentes<sup>8</sup>. Entretanto, conforme já mencionado, a utilização de tais instrumentais adiciona custo e tempo ao procedimento, exigindo ainda certa curva de aprendizagem para sua segura utilização.

**TABELA 1**  
Características clínicas de base da população avaliada

Características (19 pacientes/20 lesões)	
Média de idade, anos	63,5 ± 9,8
Sexo feminino	30%
HAS	90%
DM	35%
Tabagismo	25%
DLP	80%
IAM prévio	55%
RM prévia	55%
% PS tratadas	55%
Média de idade das PS, anos	10,7
Apresentação inicial, n (%)	
ICP eletiva	8 (42%)
SCA	11 (58%)
Angina instável	4 (21%)
IAM sem supra ST	7 (37%)

± desvio padrão.

DLP = dislipidemia; DM = diabetes melito; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; PS = pontes de safena; RM = revascularização do miocárdio; SCA = síndrome coronária aguda.

A teoria por trás da fusão desses dois dispositivos (proteção embólica + stent) não é recente. Entretanto, versões prévias estiveram relacionadas a maiores taxas de trombose e outras complicações. Stankovic et al.<sup>9</sup>, ao testarem o stent Jomed®, coberto por membrana de politetrafluoroetileno (PTFE), em PS, observaram maior incidência de IAM aos trinta dias e seis meses quando comparado ao stent não-farmacológico de aço inoxidável. Efeito de borda (reestenose) pelas altas pressões de liberação exigidas para boa expansão do material do stent e até lesões da membrana de PTFE no momento do implante podem explicar tais resultados.

Outra limitação dos stents prévios incorporando esse conceito, como o ABPS SESAME®, testado em nossa Instituição (resultados não publicados) com uma malha aderida a stent de nitinol e auto-expansível, diz respeito a seu maior perfil, exigindo uso de cateteres  $\geq 7F$  e tornando sua navegabilidade mais difícil<sup>10</sup>. Na presente análise, todos os casos foram realizados com

**TABELA 2**  
Características angiográficas e do procedimento

Características (19 pacientes/20 lesões)	
Vaso tratado	
DA	10%
CD	30%
Cx	5%
PS	55%
Trombo angiográfico	30%
Lesão B2/C	85%
Uso de IG IIb/IIIa	5%
Pré-dilatação	25%
Pós-dilatação	65%
ACQ pré-procedimento	
DRV, mm	3,05 ± 0,55
Extensão da lesão, mm	7,82 ± 4,5
DLM, mm	0,94 ± 0,26
DE, %	67,9 ± 8,9
ACQ pós-procedimento	
DLM intra-stent, mm	2,84 ± 0,44
DE intra-stent, %	8,15 ± 2,94
DE no segmento, %	13,43 ± 6,3
Ganho absoluto, mm	1,91 ± 0,4
Sucesso angiográfico	100%
Sucesso do procedimento	100%

Sucesso angiográfico = TIMI3/*blush* 3.

Sucesso do procedimento = elevação CK-MB  $<$  três vezes o valor de referência.

CD = artéria coronária direita; CQ = angiografia coronária quantitativa; Cx = circunflexa; DA = descendente anterior; DE = diâmetro de estenose; DLM = diâmetro luminal mínimo; DRV = diâmetro de referência do vaso; IG IIb/IIIa = inibidor da glicoproteína IIb/IIIa; PS = ponte de safena.

cateter 6F e obteve-se êxito no implante direto de 75% dos stents. Ainda, o stent MGuard®, por ser balão-expansível, favorece melhor expansão e aposição imediata de suas hastes, outra limitação do stent SESAME®.

No cenário das angioplastias primárias em artérias coronárias nativas, Limbruno et al.<sup>11</sup>, ao analisarem os resultados não satisfatórios do uso rotineiro de dispositivos de proteção embólica nos estudos EMERALD, AIMI e PROMISE, identificaram o maior tempo gasto no procedimento com conseqüente atraso na reperfusão, haja vista a natureza oclusiva de alguns desses dispositivos, como fator determinante para maior perda de músculo, comparativamente à angioplastia primária padrão. Em nossa experiência, esse novo stent foi utilizado com segurança e rapidez no tratamento dos nove casos de artérias coronárias nativas, não sendo observada nenhuma oclusão de pequenos ramos (< 2,0 mm) localizados no segmento doente da artéria coronária tratada, a despeito da presença da rede de proteção.

#### Limitações

Trata-se de um registro com número reduzido de pacientes (19 até o momento) e sem grupo controle, o que impossibilita comparações com procedimentos padronizados como uso adjunto de dispositivos de proteção embólica.

#### CONCLUSÕES

Nesta avaliação preliminar, incluindo um grupo pequeno, mas complexo, de pacientes com lesões instáveis e/ou em PS, o uso do stent MGuard® mostrou-se eficaz e seguro, sem que houvesse qualquer evento cardíaco maior, tanto na fase hospitalar como nos primeiros trinta dias da ICP.

Esses promissores resultados preliminares necessitam de confirmação em estudos maiores, com seguimento clínico mais prolongado.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong SC, Baim DS, Schatz RA, Teirstein PS, King SB 3<sup>rd</sup>, Curry RC Jr, et al. Immediate results and late outcomes after stent implantation in saphenous vein graft lesions: the multicenter U.S. Palmaz-Schatz stent experience. The Palmaz-Schatz Stent Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(3):704-12.
2. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2000;101(5):570-80.
3. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators. *Circulation.* 2002;105(11):1285-90.
4. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation.* 2003;108(5):548-53.
5. Mehta SK, Frutkin AD, Milfor-Beland S, Klein LW, Shaw RE, Weintraub WS, et al. Utilization of distal embolic protection in saphenous vein graft interventions (an analysis of 19,546 patients in the American College of Cardiology - National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol.* 2007;100(7):1114-8.
6. Kereiakes DJ, Turco MA, Breall J, Farhat NZ, Feldman RL, McLaurin B, et al. A novel filter-based distal embolic protection device for percutaneous intervention of saphenous vein graft lesions: results of the AMethyst randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2008;1:248-57.
7. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;358(6):557-67.
8. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26(8):804-47.
9. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, van den Branden F, Inglese L, Cernigliaro C, et al. Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial. *Circulation.* 2003;108(1):37-42.
10. Bailey SR. A nanotechnology ultra-thin mesh nitinol stent for SVG: SESAME first-in-man clinical trial. Washington: TCT;2005.
11. Limbruno U, De Caterina R. EMERALD, AIMI and PROMISE: is there still a potential for embolic protection in primary PCI? *Eur Heart J.* 2006;27(10):1139-45.