

Quantificação volumétrica da hiperplasia neointimal em artérias ilíacas após implante de suporte intravascular metálico*

Volumetric assessment of neointimal hyperplasia in iliac arteries after metal stent implantation

Samuel Martins Moreira¹, Antonio Massamitsu Kambara², Sergio Ajzen³, José de Ribamar Costa Junior⁴

Resumo **OBJETIVO:** Quantificar a hiperplasia neointimal em artérias ilíacas após *stent*, correlacionando fatores clínicos, arteriais e materiais dos *stents*. **MATERIAIS E MÉTODOS:** De junho de 2003 a agosto de 2005, 60 pacientes realizaram angioplastia transluminal percutânea e *stent*. Desses, 30 foram reestudados com ultrassonografia intravascular. Os dados foram analisados no laboratório de análise quantitativa. **RESULTADOS:** Dezesesseis pacientes eram do sexo masculino (53,3%) e 14 (46,7%), do sexo feminino. A média de idade foi de 60,3 anos. Apresentaram hipertensão arterial 22 pacientes (73,3%), tabagismo, 18 (62,1%), hiperlipidemia, 20 (66,7%), e diabetes, 9 (30%). Foram implantados 20 *stents* de nitinol (66,7%) e 10 de aço inoxidável (33,3%). Quatro pacientes eram TASC A (13,3%), 15 eram TASC B (50%) e 11, TASC C (36,7%). O volume da hiperplasia variou de 49,02 mm³ a 112,87 mm³ (média de 80,33 mm³). O percentual de obstrução intra-*stent* variou de 18% a 47% (média de 27,4%). Os resultados clínicos obtidos com *stent* se mantiveram até o reestudo. **CONCLUSÃO:** A hiperplasia neointimal sempre ocorre após a angioplastia transluminal percutânea e *stent*, porém os percentuais de obstrução não foram superiores a 50% em nenhum caso. Não houve diferença estatisticamente significativa dos percentuais de obstrução intra-*stent* quanto aos materiais dos *stents*, aos fatores clínicos e aos fatores arteriais.

Unitermos: *Stent*; Artéria ilíaca; Ultrassonografia de intervenção; Hiperplasia.

Abstract **OBJECTIVE:** To quantify neointimal hyperplasia in iliac arteries after stent implantation, correlating clinical, arterial factors and stent material. **MATERIALS AND METHODS:** In the period from June/2003 to August/2005, 60 patients were submitted to percutaneous transluminal angioplasty and stenting. Among these patients, 30 were followed-up with intravascular ultrasonography. Data were analyzed in a laboratory of quantitative analysis by means of a specific software. **RESULTS:** Sixteen (53.3%) patients were men, and 14 (46.7%), women, and the mean age was 60.3 years. Arterial hypertension was observed in 22 patients (73.3%), smoking in 18 (62.1%), hyperlipidemia in 20 (66.7%), and diabetes in 9 (30%). A total of 20 nitinol stents (66.7%) and 10 stainless steel stents (33.3%) were implanted. Four patients were classified as TASC A (13.3%), 15 TASC B (50%) and 11 TASC C (36.7%). The neointimal hyperplasia volume ranged from 49.02 mm³ to 112.87 mm³ (mean, 80.33 mm³). The rate of intrastent obstruction ranged from 18% to 47% (mean, 27.4%). The clinical outcomes achieved with stenting were sustained through the follow-up. **CONCLUSION:** Neointimal hyperplasia is a common finding after percutaneous transluminal angioplasty and stenting, but in the present study the stenosis rate was never higher than 50%. There was no statistically significant difference in intrastent stenosis rates in relation to stents materials, clinical and arterial risk factors. *Keywords:* Stent; Iliac artery; Interventional ultrasonography; Hyperplasia.

Moreira SM, Kambara AM, Ajzen S, Costa Junior JR. Quantificação volumétrica da hiperplasia neointimal em artérias ilíacas após implante de suporte intravascular metálico. *Radiol Bras.* 2009;42(4):231–234.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), São Paulo, SP, e no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

1. Médico Assistente da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), São Paulo, SP, Brasil.

2. Doutor, Chefe do Setor de Radiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

3. Professor Titular do Departamento de Diagnóstico por Imagem da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), São Paulo, SP, Brasil.

4. Médico Assistente do Setor de Hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A angioplastia transluminal percutânea com uso de suporte intravascular metálico

Endereço para correspondência: Dr. Samuel Martins Moreira. Avenida Doutor Altino Arantes, 164, ap. 131, Vila Clementino. São Paulo, SP, Brasil, 04042-001. E-mail: samuel.moreira@terra.com.br

Recebido para publicação em 15/3/2008. Aceito, após revisão, em 21/5/2009.

(*stent*) para tratar lesões obstrutivas das artérias ilíacas é um método de tratamento seguro e eficaz⁽¹⁻³⁾, sendo aceito como a primeira escolha de tratamento em casos selecionados⁽⁴⁻⁶⁾.

A reestenose intra-*stent* causada pela hiperplasia neointimal tem seu pico de ocorrência em torno do sexto mês após o procedimento (Figura 1), já foi descrita em

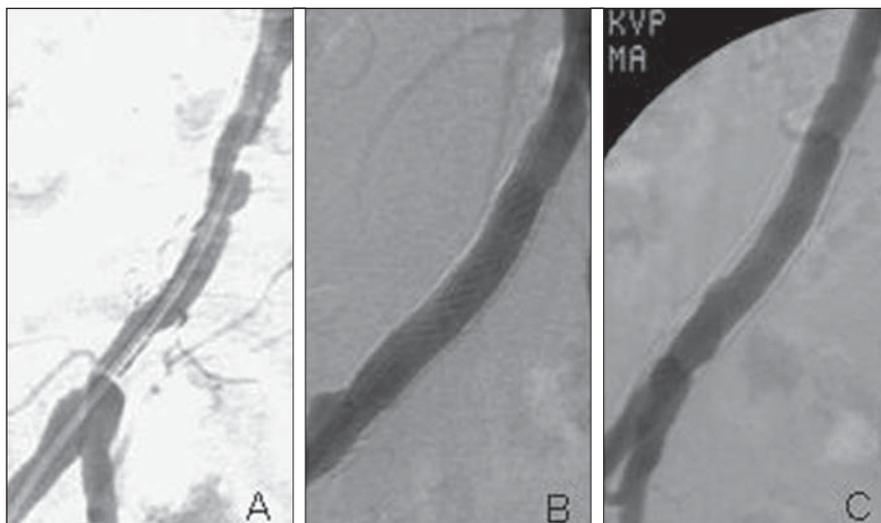


Figura 1. A: Artéria ilíaca pré-stent. B: Trinta dias após stent. C: Oito meses após stent.

outros territórios (por exemplo, as artérias coronárias⁽⁷⁻⁹⁾), porém esta ocorrência não tem sido relatada com a mesma frequência nas artérias ilíacas.

No presente estudo, foi utilizada ultrassonografia intravascular (*intravascular ultrasound* – IVUS) para quantificar o volume da hiperplasia neointimal em artérias ilíacas tratadas com angioplastia transluminal percutânea e *stent*, correlacionando com fatores clínicos causais como tabagismo, hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes mellitus, com o material dos *stents* utilizados e fatores arteriais locais como o tipo da obstrução.

MATERIAIS E MÉTODOS

De junho de 2003 a agosto de 2005, 60 pacientes foram submetidos a angioplastia transluminal percutânea e implante de *stent* para tratamento de lesões obstrutivas das artérias ilíacas. Destes, 30 foram reestudados com IVUS (In-Vision Gold[®]; Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA), sendo 16 do sexo masculino (53,3%) e 14 do sexo feminino (46,7%), com idades entre 39 e 78 anos (média de 60,3 anos).

Em relação aos fatores clínicos causais, 22 pacientes tinham hipertensão arterial (73,3%), 18 eram tabagistas (62,1%), 20 eram hiperlipidêmicos (66,7%) e 9 tinham diabetes mellitus (30%) (Tabela 1). Quanto à classificação clínica de Rutherford, os pacientes incluíam-se nas categorias 2 (claudicação moderada), 3 (claudicação severa),

4 (dor isquêmica de repouso) e 5 (lesão trófica menor). Em relação ao envolvimento arterial pela placa de ateroma, foi usada a classificação do TASC I, sendo os pacientes classificados nos estágios A, B e C⁽⁴⁾.

Todos os pacientes foram submetidos aos procedimentos em sala de hemodinâmica, com anestesia local com cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Preferencialmente, foi utilizada a via femoral retrógrada ipsilateral, seguida da via femoral retrógrada contralateral, e a via axilar como última escolha. Os *stents* implantados foram 20 autoexpansíveis de nitinol e 10 *stents* de aço inoxidável expansíveis por balão, com base em critérios da literatura⁽¹⁰⁾. Em 24 artérias havia estenose (80%) e em 6 artérias, oclusão (20%).

Foram administrados os seguintes medicamentos: ácido acetilsalicílico, 200 mg/dia em dose única, com início dois dias antes do procedimento e mantido continuamente por tempo indefinido; cloridrato de ticlopidina, 500 mg/dia divididos em duas tomadas; ou clopidogrel, 75 mg/dia com início dois dias antes e mantido 30 dias após o procedimento⁽¹¹⁾.

Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente com uma semana, um mês,

três meses, seis meses e oito meses, quando então era realizado reestudo com IVUS.

Os pacientes que concordaram com a pesquisa e que assinaram termo de consentimento livre e esclarecido foram submetidos ao reestudo. Em sala de hemodinâmica, com anestesia local e por via femoral ipsilateral retrógrada, foi inserido introdutor 6F valvulado e foram injetados 5.000 UI de heparina intra-arterial. A seguir, foi introduzido guia 0,014, sendo posicionado distalmente ao *stent*, na aorta torácica. Por sobre o guia progredia-se um cateter com transdutor de ultrassonografia de 20 MHz na sua extremidade, conectado a um módulo de leitura do IVUS, posicionando-o antes do início do *stent*. A seguir, o cateter foi conectado a um sistema fixo de tração (Trak Back II[®]; Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA) com velocidade constante de 1 mm/s.

As imagens capturadas foram digitalizadas e armazenadas em disco compacto (CD) e analisadas posteriormente em laboratório de análise quantitativa com auxílio do programa Echoplaque[®] (Indec Systems; Mountain View, EUA).

Com a utilização do IVUS foi possível identificar e delimitar a lâmina elástica externa, o *stent* e o lúmen (Figura 2). Com estas medidas, foi possível calcular as áreas do vaso, do *stent* e do lúmen a cada milímetro; a seguir, os cálculos dos volumes foram feitos com auxílio de um programa de computador. Subtraindo-se o volume do lúmen do volume do *stent*, verificou-se o volume da hiperplasia neointimal.

Um modelo de regressão linear foi ajustado para avaliar a correlação entre o percentual de obstrução intra-*stent* e hipertensão arterial, tabagismo, hiperlipidemia, diabetes mellitus, aço inoxidável, estenose e oclusão^(12,13).

RESULTADOS

Trinta pacientes realizaram reestudo com IVUS, com, pelo menos, oito meses

Tabela 1 Distribuição dos fatores clínicos da amostra.

	Hipertensão arterial sistêmica	Diabete mellitus	Tabagismo	Hiperlipidemia
Sim	22 (73,3%)	9 (30%)	18 (62,1%)	20 (66,7%)
Não	8 (26,7%)	21 (70%)	12 (37,9%)	10 (33,3%)
Total	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

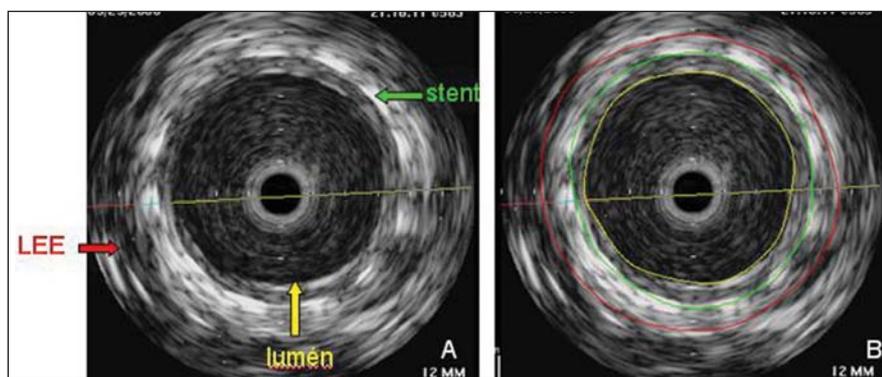


Figura 2. Seção transversa do vaso e do *stent*. **A:** Identificação das estruturas: LEE (lâmina elástica externa), *stent*, lúmen. **B:** Construção das áreas transversas.

após implante do *stent*, e nenhum deles apresentou complicações. Todos os pacientes mantiveram o resultado clínico conseguido com a angioplastia transluminal percutânea e implante de *stent*, por ocasião do reestudo.

Oito *stents* foram implantados na artéria ilíaca comum direita, 14 na artéria ilíaca comum esquerda, 5 na ilíaca externa direita e 3 na ilíaca externa esquerda. Foi utilizada a classificação do TASC I para determinar o envolvimento arterial anatómico pela placa de ateroma, e dos 30 pacientes, 4 eram TASC A (13,3%), 15 eram TASC B (50%) e 11, TASC C (36,7%).

Em relação ao quadro clínico em que se encontravam os pacientes por ocasião da angioplastia transluminal percutânea e implante de *stent*, e também para o acompanhamento desses pacientes, foi utilizada a classificação de Rutherford. Com base nessa classificação, nove pacientes (30%) estavam na categoria 5 (lesão trófica menor), nove (30%), na categoria 4 (dor de repouso), nove (30%), na categoria 3 (claudicação severa limitante), e três (10%), na categoria 2 (claudicação moderada), por ocasião da angioplastia transluminal percutânea com *stent*. No momento do reestudo, 15 pacientes (50%) estavam assintomáticos, 13 apresentavam claudicação para longas distâncias (categoria 1 de Rutherford) e 2 tinham claudicação para moderadas distâncias.

A média do volume de hiperplasia neointimal foi de 766,26 mm³ (mínimo de 204 mm³ e máximo de 1.774 mm³). O percentual de obstrução intra-*stent* causada pela hiperplasia neointimal variou de 18% a 47% (média de 27,4%) (Figura 3).

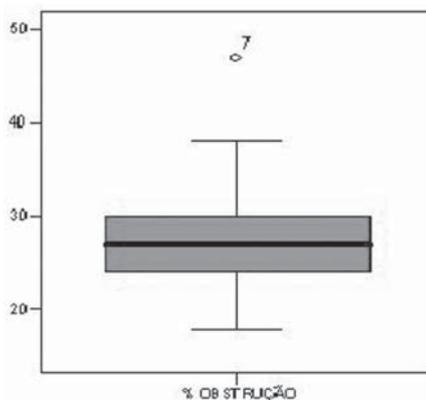


Figura 3. Percentual de obstrução intra-*stent*. Distribuição da amostra.

DISCUSSÃO

O reestudo com IVUS demonstrou que, após a angioplastia transluminal percutânea e implante de *stent*, todos os pacientes desenvolveram hiperplasia neointimal e que esta é uma constante ao tratamento intravascular, porém, nos 30 pacientes deste estudo, ela foi autolimitada e não causou reestenose significativa, sugerindo que em vasos com calibres maiores, como as artérias ilíacas, seria necessária hiperplasia de maior volume para provocar reestenose. Todavia, nos casos em que a reestenose seja significativa, pode ser realizada um nova angioplastia com cateter balão ou *cutting balloon*, sem uso de um novo *stent* (14).

O uso de IVUS para avaliar a reestenose intra-*stent* tem-se mostrado superior à angiografia por cateter e à ultrassonografia Doppler transcutânea com transdutores de alta frequência, por conseguir identificar melhor as estruturas e também não subestimar o diâmetro do lúmen (15).

A hiperplasia neointimal permanece a principal causa de falência do tratamento intravascular, e muito tem sido realizado para diminuir esta resposta, como o uso de *stents* com heparina, o uso de anticorpos monoclonais anti-ICAM1 (16), que neutralizam a ação facilitadora de adesão molecular da ICAM-1 e, por conseguinte, a hiperplasia neointimal, o uso de probucol (17), que acelera a endotelização dos *stents* e diminui a formação de hiperplasia, o uso de *stents* eluídos em drogas que inibem a hiperplasia (18), e mesmo a administração oral de drogas que inibem a hiperplasia neointimal (19). O revestimento com politetrafluoretileno não foi capaz, até o momento, de diminuir a resposta de hiperplasia (20).

Estudos comparativos entre o uso primário de *stent* e o uso de *stent* em casos selecionados nos quais a angioplastia com cateter balão não obteve bons resultados (21) sugerem que os *stents* só deveriam ser utilizados nas artérias ilíacas, quando a angioplastia transluminal percutânea com cateter balão apresentar falha. Por outro lado, os materiais usados na composição dos *stents* utilizados neste estudo – aço inoxidável e nitinol – não mostraram diferenças quanto à hiperplasia neointimal. Os fatores causais – hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo e hiperlipidemia – não determinaram diferenças estatisticamente significantes na hiperplasia neointimal e obstrução intra-*stent*, e também não houve diferença quando havia oclusão arterial ou estenose. Dessa forma, o alto custo das pesquisas, e o preço final dos *stents*, não se justificam quando as artérias a serem tratadas forem de grosso calibre, como as artérias ilíacas, mesmo que estes pacientes venham a apresentar diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, hiperlipidemias ou oclusões completas dos vasos.

CONCLUSÃO

O resultado da análise da regressão linear não demonstrou diferença estatisticamente significativa para hipertensão arterial, tabagismo, hiperlipidemia, diabetes mellitus, nitinol, aço inoxidável, estenose e oclusão, quando correlacionada com o percentual de obstrução intra-*stent* no tratamento de lesões ateroscleróticas das artérias ilíacas.

REFERÊNCIAS

1. Henry M, Amor M, Ethevenot G, et al. Palmaz stent placement in iliac and femoropopliteal arteries: primary and secondary patency in 310 patients with 2-4 year follow-up. *Radiology*. 1995;197:167-74.
2. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology*. 1997;204:87-96.
3. De Roeck A, Hendriks JMH, Delrue F, et al. Long-term results of primary stenting for long and complex iliac artery occlusions. *Acta Chir Belg*. 2006;106:187-92.
4. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section C: acute limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19 Suppl A:S115-43.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34:411-4.
6. Bosch JL, Tetteroo E, Mali WP, et al. Iliac arterial occlusive disease: cost-effectiveness analysis of stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology*. 1998;208:641-8.
7. Roubin GS, King SB 3rd, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. *Am J Cardiol*. 1987;60:39B-43B.
8. Palmaz JC. Intravascular stents: tissue-stent interactions and design considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;160:613-8.
9. Caramoni PRA, Yamamoto GI, Zago AJ. Reestenose pós-angioplastia. *Fisiopatogenia*. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69:141-8.
10. Leung DA, Spinosa DJ, Hagspiel KD, et al. Selection of stents for treating iliac arterial occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(2 Pt 1):137-52.
11. Leon BM, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators*. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
12. Siegel S, Castellan NJ Jr. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988.
13. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, et al. *Applied linear statistical models*. 4th ed. Chicago: Times Mirror Higher Education Group, Inc.; 1996.
14. Tsetis D, Belli AM, Morgan R, et al. Preliminary experience with cutting balloon angioplasty for iliac artery in-stent restenosis. *J Endovasc Ther*. 2008;15:193-202.
15. Sheikh KH, Davidson CJ, Kisslo KB, et al. Comparison of intravascular ultrasound, external ultrasound and digital angiography for evaluation of peripheral artery dimensions and morphology. *Am J Cardiol*. 1991;67:817-22.
16. Kollum M, Hoefer I, Schreiber R, et al. Systemic application of anti-ICAM-1 monoclonal antibodies to prevent restenosis in rabbits: an anti-inflammatory strategy. *Coron Artery Dis*. 2007;18:117-23.
17. Tanous D, Bräsen JH, Choy K, et al. Probucol inhibits in-stent thrombosis and neointimal hyperplasia by promoting re-endothelialization. *Atherosclerosis*. 2006;189:342-9.
18. Sousa JEMR, Costa MA, Abizaid AC, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103:192-5.
19. Waksman R, Pakala R, Baffour R, et al. Optimal dosing and duration of oral everolimus to inhibit in-stent neointimal growth in rabbit iliac arteries. *Cardiovasc Revasc Med*. 2006;7:179-84.
20. Dolmatch B, Dong YH, Heeter Z. Evaluation of three polytetrafluoroethylene stent-grafts in a model of neointimal hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:527-34.
21. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, et al. Dutch iliac stent trial: long-term results in patients randomized for primary or selective stent placement. *Radiology*. 2005;238:734-44.