



Hemodinâmica e cardiologia intervencionista

Abordagem clínica

EDITORES

Expedito E. Ribeiro

Eulógio E. Martinez

CO-EDITORES

Carlos A. H. M. Campos

João Luiz A. A. Falcão



CD-ROM
COM TREINAMENTO
E REVISÃO DE
CASOS CLÍNICOS



Manole

Hemodinâmica e cardiologia intervencionista

Abordagem clínica



Hemodinâmica e cardiologia intervencionista

Abordagem clínica

EDITORES

Exedito E. Ribeiro
Eulógio E. Martinez

CO-EDITORES

Carlos A. H. M. Campos
João Luiz A. A. Falcão



Copyright © Editora Manole Ltda., 2008, por meio de contrato com os editores.

Capa: Thereza Almeida

Projeto gráfico, editoração eletrônica e revisão: Departamento Editorial da Editora Manole.

Ilustrações: Yutaka Kawase (Figuras 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 2.1A, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 4.1, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 13.1 e 15.6)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Hemodinâmica e cardiologia intervencionista:
abordagem clínica / editores Eulógio Emílio
Martinez Filho, Expedito E. Ribeiro ;
co-editores Carlos A. H. M. Campos, João Luiz
A. A. Falcão. – Barueri, SP: Manole, 2008.

Bibliografia
ISBN 978-85-204-5266-0

1. Cardiologia 2. Hemodinâmica I. Martinez
Filho, Eulógio Emílio. II. Ribeiro, Expedito
E. III. Campos, Carlos A. H. M.
IV. Falcão, João Luiz A. A.

08-03197

CDD-617.412059
NLM-WG 168

Índices para catálogo sistemático:
1. Cardiologia intervencionista: Medicina
617.412059

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida,
por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.
É proibida a reprodução por xerox.

1ª edição brasileira – 2008

Direitos adquiridos pela:

[Editora Manole Ltda.](#)

Avenida Ceci, 672 – Tamboré

06460-120 – Barueri – SP – Brasil

Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021

www.manole.com.br

info@manole.com.br

Impresso no Brasil

Printed in Brazil



Sumário

Editores e co-editores	VII
Colaboradores.....	IX
Lista de abreviaturas.....	XV
Apresentação	XVII
Capítulo 1	
Cinecoronariografia: anatomia coronária e indicações	1
Carlos A. H. M. Campos, Henrique B. Ribeiro, Expedito E. Ribeiro, Pedro A. Lemos	
Capítulo 2	
Importância clínica das avaliações funcionais invasivas e do ultra-som intracoronário	21
João Luiz A. A. Falcão, Fernando José R. Sales, Pedro A. Lemos	
Capítulo 3	
Intervenção coronária percutânea: evolução desde os balões até os stents	37
Marcus N. Gama, Rodrigo J. Cerci, Eulógio E. Martinez	
Capítulo 4	
Entendendo a reestenose.....	51
Eulógio E. Martinez, Elcio Pfeferman, Leonardo A. Nunes	
Capítulo 5	
Stents farmacológicos: eficácia e aplicação em subgrupos específicos	65
Pedro A. Lemos, Ricardo P. Faraco, Arthur G. M. Procópio	
Capítulo 6	
Segurança dos stents farmacológicos	89
Expedito E. Ribeiro, Mateus S. Viana, Rodrigo C. Quintão	
Capítulo 7	
Intervenção coronária percutânea nos pacientes portadores de angina estável: impacto dos estudos MASS II e COURAGE	107
Henrique B. Ribeiro, Eulógio E. Martinez, Expedito E. Ribeiro	
Capítulo 8	
Tratamento da doença arterial coronária no paciente diabético	121
Carlos A. H. M. Campos, Ricardo M. Ghetti Cabral, Expedito E. Ribeiro	

Capítulo 9	
Intervenção coronária percutânea em multiarteriais.....	147
Breno A. A. Falcão, Fábio S. F. Souza, A. Esteves Filho, Expedito E. Ribeiro	
Capítulo 10	
Intervenção coronária percutânea em pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica prévia	171
André G. Spadaro, Gilberto G. A. Marchiori, Alexandre M. Xavier	
Capítulo 11	
Intervenção coronária percutânea em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST	191
Marco A. Perin, Marco A. Magalhães	
Capítulo 12	
Intervenção coronária percutânea em pacientes com síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST	213
Henrique B. Ribeiro, Expedito E. Ribeiro	
Capítulo 13	
Como tratar o paciente com reestenose dos stents convencionais e farmacológicos	239
Breno A. A. Falcão, Pedro E. Horta	
Capítulo 14	
Intervenção coronária percutânea em situações especiais.....	253
João Luiz A. A. Falcão, Eulógio E. Martinez	
Capítulo 15	
Possibilidades terapêuticas com cateter em valvulopatias e nas cardiopatias congênitas.....	271
Rogério A. Miranda, Grace Van Leeuwen Bichara, Luiz J. Kajita	
Capítulo 16	
Terapia adjunta pré e pós-intervenção coronária percutânea	291
Paulo R. Soares, Rafael C. Silva	
Capítulo 17	
Complicações clínicas do paciente submetido a intervenção coronária percutânea: prevenção, diagnóstico e manuseio.....	317
Manuel P. M. Gomes Júnior, Sílvio Zalc	
Capítulo 18	
Manuseio clínico adequado pós-procedimento: como otimizar os resultados	343
Fernando H. Y. Cesena, Protásio L. Luz	
Índice remissivo	357

Editores e co-editores

EDITORES

Exedito E. Ribeiro

Professor Livre-Docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Supervisor do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor HC-FMUSP). Supervisor dos serviços de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital São Luiz e do Hospital Santa Bárbara.

Eulógio Emílio Martinez Filho

Professor Titular de Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

CO-EDITORES

Carlos Augusto Homem Magalhães Campos

Médico Pesquisador do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Médico Assistente do Hospital de Cotoxó do InCor HC-FMUSP.

João Luiz de Alencar Araripe Falcão

Pesquisador Pós-graduando do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Médico Assistente da Unidade de Coronariopatias Agudas (UCO) do InCor HC-FMUSP.

Colaboradores

Alexandre Moraes Xavier

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

André Gasparini Spadaro

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Médico do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Santa Bárbara.

Antonio Esteves Filho

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Médico do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo/SP.

Arthur Guilherme Magalhães Procópio

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Breno de Alencar Araripe Falcão

Ex-residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva e Médico Pesquisador do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do InCor HC-FMUSP. Médico Cardiologista Intervencionista do Hospital São Camilo, São Paulo/SP.

Elcio Pfeferman

Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista e responsável pelo Ambulatório de Angioplastia Coronária do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor HC-FMUSP).

Fábio Solano de Freitas Souza

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Médico do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do InCor HC-FMUSP.

Fernando Henpin Yue Cesena

Médico Assistente da Unidade de Aterosclerose do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Doutor em Medicina pela FMUSP.

Fernando José Ribeiro Sales

Engenheiro Eletrônico pelo Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA). Doutorando em Ciências na área de Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pesquisador colaborador do serviço de Informática e do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor HC-FMUSP).

Gilberto Guilherme Ajjar Marchiori

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Grace Caroline Van Leeuwen Bichara

Médica Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Henrique Barbosa Ribeiro

Médico Residente de Cardiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Leonardo Avany Nunes

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Luiz Junya Kajita

Médico Chefe do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo/SP. Médico Chefe do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Manuel Pereira Marques Gomes Júnior

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Marco Antonio Perin

Chefe do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein. Chefe do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Santa Marcelina. Cardiologista Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Doutor em Cardiologia pela FMUSP.

Marco Aurélio de Magalhães

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein. Ex-residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Marcus Nogueira da Gama

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Doutor em Medicina pelo Departamento de Córdio-Pneumologia do HC-FMUSP.

Mateus dos Santos Viana

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Paulo Rogério Soares

Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista e responsável pelo Ambulatório de Angioplastia Coronária do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor HC-FMUSP).

Pedro Alves Lemos Neto

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Médico hemodinamicista do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo/SP.

Pedro Eduardo Horta

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI). Membro Titular da Sociedade Latino-Americana de Cardiologia Intervencionista (SOLACI).

Protásio Lemos da Luz

Diretor da Divisão de Cardiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Professor Associado de Cardiologia da FMUSP.

Rafael Cavalcante e Silva

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Ricardo Mauro Ghetti Cabral

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Ricardo Peressoni Faraco

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Rodrigo Costa Quintão

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Rodrigo Julio Cerci

Médico Residente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Rogério dos Anjos Miranda

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP).

Sílvio Zalc

Médico Assistente do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP). Doutor em Medicina na área de Cardiologia pela FMUSP.

Lista de abreviaturas

AAS = ácido acetilsalicílico	FC = frequência cardíaca
ACC = American College of Cardiology	FE = função ventricular esquerda
ACV = aparelho cardiovascular	FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
AE = angina estável	FOP = forame oval patente
AHA = American Heart Association	HAS = hipertensão arterial sistêmica
ALM = área luminal mínima	Hb = hemoglobina
AP = ântero-posterior ou ausculta pulmonar	HBA1c = hemoglobina glicada
AR = aparelho respiratório	HBPM = heparina de baixo peso molecular
ARC = Academic Research Consortium	HC-FMUSP = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ARE = artéria renal esquerda	HDL-c = colesterol HDL
ARI = área relacionada ao infarto	HE = hematoxilina-eosina
ASNC = American Society of Nuclear Cardiology	HMA = história médica atual
ATC = angioplastia transluminal coronária	HNF = heparina não fracionada
ATM = atmosfera	Ht = hematócrito
AV = atrioventricular	IAM = infarto agudo do miocárdio
AVC = acidente vascular cerebral	IC95% = intervalo de confiança de 95%
BIA = balão de contrapulsão intra-aórtico	ICC = insuficiência cardíaca congestiva
BRE = bloqueio de ramo esquerdo	ICP = intervenção coronária percutânea
CCS = Canadian Cardiovascular Society	IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina
CD = coronária direita	IGP IIb/IIIa = inibidor da glicoproteína IIb/IIIa
CE = coronária esquerda	IM = infarto do miocárdio
CEC = circulação extracorpórea	InCor = Instituto do Coração
CIA = comunicação interatrial	INR = relação normalizada internacional
CIV = comunicação interventricular	IVUS = ultra-som intravascular
CKMB = creatina quinase isoforma MB (cardíaca)	K = potássio
CRM = cirurgia de revascularização miocárdica	LDL-c = colesterol LDL
CX = artéria circunflexa esquerda	LEE = lâmina elástica externa
D = direito	MA = artéria mamária
DA = artéria descendente anterior esquerda	Mg = ramo marginal
DAC = doença arterial coronária	Mg E1 = primeiro ramo marginal esquerdo
Dg = ramo diagonal	MIBI = sestamibi marcado com tecnécio 99
DLM = diâmetro luminal mínimo	mmHg = milímetros de mercúrio
DM = diabetes melito	MMSS = membros superiores
DP = artéria descendente posterior	MSE = membro superior esquerdo
DPP-4 = dipeptidil peptidase-4	Nac = N-acetilcisteína
E = esquerdo	NHLBI = National Heart, Lung and Blood Institute
ECG = eletrocardiograma	ns = não significativo
ECO = ecocardiograma	
ESC = European Society of Cardiology	
EV = endovenosa	
Fao = foco aórtico	

NTG = nitroglicerina	SC = subcutâneo ou stent convencional
NTG EV = nitroglicerina endovenosa	SCA = síndrome coronária aguda
OAD = oblíqua anterior direita	SCAI = Sociedade Americana de Cardiologia Intervencionista (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions)
OAE = oblíqua anterior esquerda	SES = stent eluidor de sirolimus (<i>sirolimus-eluting stent</i>)
OR = <i>odds ratio</i>	SF = stent farmacológico
OS = <i>ostium secundum</i>	SS = sopro sistólico
p = razão de probabilidade	T4 = tiroxina
PA = pósterio-anterior ou pressão arterial	TCA = tempo de coagulação ativada
PCA = persistência de canal arterial	TCE = tronco da coronária esquerda
PIM = pós-infarto do miocárdio	TE = teste de esforço
PM = ponte miocárdica	TG = triglicérides
PO = pós-operatório	TOMO = tomografia
PS = pronto-socorro	TSH = hormônio tireoestimulante
PVS = ponte de veia safena	TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada
RFC = reserva de fluxo coronário absoluta	Uco= Unidade coronária
RFCr = reserva de fluxo coronário relativa	USIC = ultra-som intracoronário
RFF = reserva de fluxo fracionada	UTI = unidade de terapia intensiva
RIS = reestenose intra-stent	VD = ventrículo direito
RLA = revascularização da lesão-alvo	VE = ventrículo esquerdo
RM = revascularização cirúrgica do miocárdio	V _{LDL} = colesterol VLDL
RR = risco relativo	VO = via oral
RS = Ritmo sinusal	
sat O ₂ = saturação de oxigênio arterial	
SBC = Sociedade Brasileira de Cardiologia	

Apresentação

É com muito prazer que apresentamos o livro *Hemodinâmica e cardiologia intervencionista: abordagem clínica*.

A idéia de escrever um livro de hemodinâmica com enfoque eminentemente clínico originou-se da percepção de uma demanda natural por parte de médicos residentes em cardiologia clínica e intervencionista de uma obra nacional, concisa, atualizada e municiada não apenas por dados provenientes da medicina baseada em evidência, mas também pela experiência clínica de um dos serviços pioneiros na formação de médicos cardiologistas e hemodinamicistas no país.

O livro foi estruturado em 18 capítulos, com os quais procuramos apresentar as principais ferramentas diagnósticas da cardiologia intervencionista; situar o leitor dentro do processo histórico das intervenções percutâneas em cardiologia; discutir sobre a eficácia e a segurança dos stents (farmacológicos e convencionais); debater sobre a realização de procedimentos intervencionistas em diversas situações clínicas; orientar o leitor sobre os cuidados periprocedimento, o diagnóstico e o tratamento de eventuais complicações; e discutir sobre o seguimento clínico ambulatorial e a otimização dos resultados da intervenção coronária percutânea a longo prazo.

Optamos por anexar ao livro um CD-ROM com casos clínicos interativos do serviço. Acreditamos que este recurso didático venha a auxiliar o leitor na indicação e na interpretação de cateterismos cardíacos diagnósticos, bem como na decisão quanto à indicação de procedimentos intervencionistas em diversas situações clínicas da prática diária.

Esperamos que este livro, fruto do trabalho coletivo do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP), sirva como uma referência para cardiologistas clínicos e intervencionistas no desempenho de suas funções primordiais: atuar em conjunto para fornecer o melhor tratamento para o paciente cardiopata.

Os autores

Cinecoronariografia: anatomia coronária e indicações

Carlos A. H. M. Campos
Henrique B. Ribeiro
Exedito E. Ribeiro
Pedro A. Lemos

INTRODUÇÃO

A angiografia coronária seletiva foi realizada pela primeira vez em 1958 por Mason Sones, tendo-se utilizado um cateter especialmente desenvolvido para este fim. Desde então, essa técnica tem sido considerada padrão de referência para o diagnóstico da doença arterial coronária (DAC). A angiografia coronária é hoje amplamente aplicada na prática clínica, sendo o principal método diagnóstico utilizado para o planejamento terapêutico de pacientes com DAC diagnosticada ou suspeita. A angiografia coronária também pode ser utilizada para identificar a DAC não aterosclerótica (Tabela 1.1). O objetivo do presente capítulo é descrever as bases da cinecoronariografia.

TÉCNICA ANGIOGRÁFICA

A angiografia coronária é definida como o registro radiológico da luz coronária através da injeção endovenosa de contraste radiopaco. O acesso vascular é realizado por dissecação, geralmente da artéria braquial (Figura 1.1), ou por punção percutânea, habitualmente utilizando-se as artérias femoral (Figura 1.2) ou radial. A decisão da via de acesso depende de três fatores: a preferência do operador e do paciente, o uso de anticoagulantes e a presença de doença vascular periférica. Na prática clínica do InCor, utilizamos com maior frequência a punção femoral.

Tabela 1.1. Etiologia não aterosclerótica da doença arterial coronária

Congênita	Adquirida
Origem anômala da aorta ou artéria pulmonar	Angina variante ou de Prinzmetal
Ponte miocárdica	Injúria mecânica
Fístula coronária	Condições inflamatórias:
Atresia coronária	• Vasculites e doenças do tecido conectivo
Anomalias do tecido conectivo	• Síndrome de Kawasaki
Doenças arteriais familiares obstrutivas	• Infecção
Erros inatos do metabolismo	Radiação ionizante
	Compressão externa
	Amiloidose
	Tromboembolismo

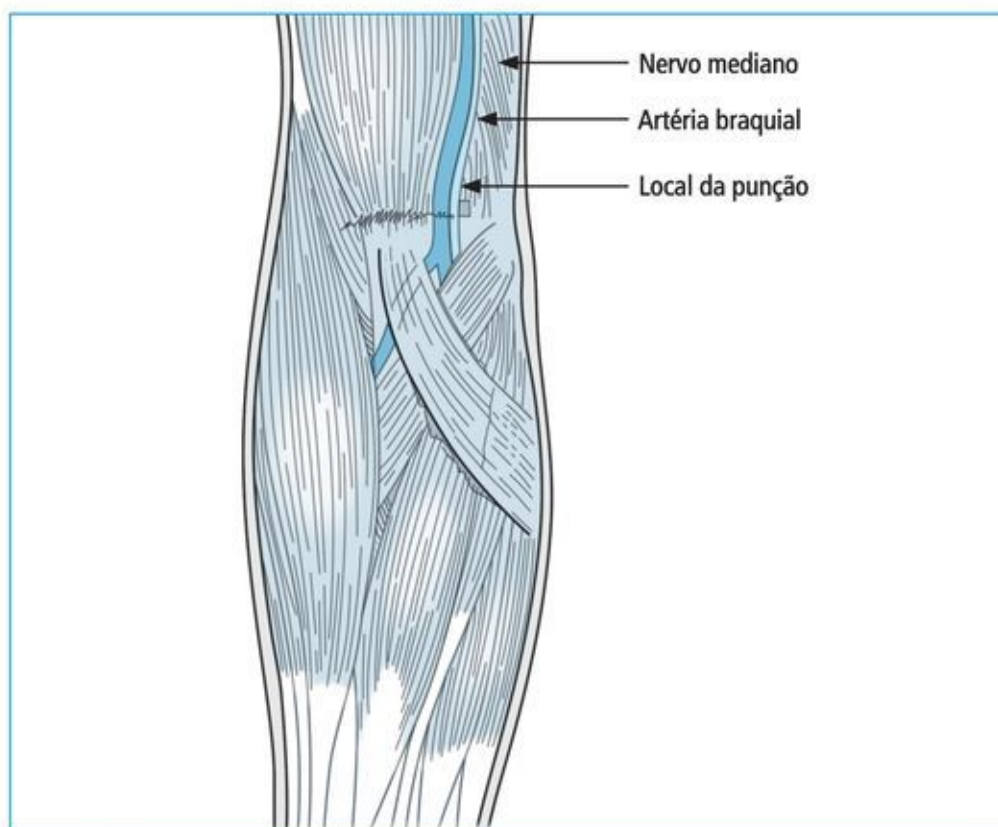


Figura 1.1. Via de acesso braquial: deve ser preferida na presença de doença arterial periférica importante de membros inferiores, aneurisma de aorta abdominal (particularmente na presença de trombo) ou obesidade mórbida.

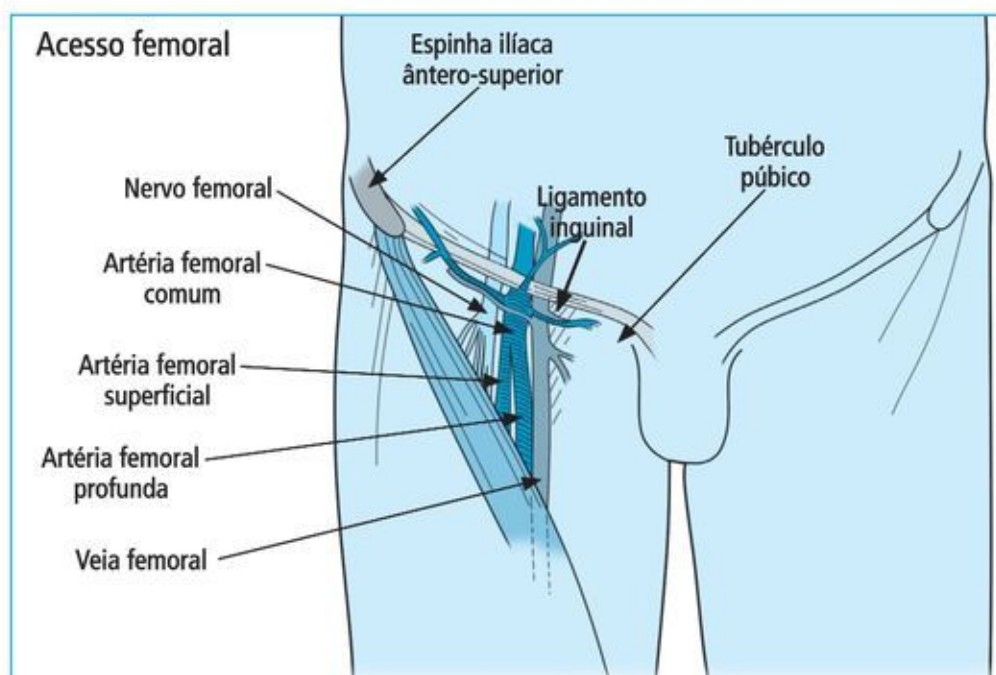


Figura 1.2. Via de acesso femoral: geralmente preferida no InCor, devendo-se canular a artéria femoral comum, cerca de 3 cm abaixo do ligamento inguinal.

A angiografia é realizada utilizando-se cateteres intravasculares especiais, os quais são introduzidos retrogradamente até a raiz da aorta, sendo então manipulados para a cateterização seletiva dos óstios coronários. Após o posicionamento do cateter, o contraste radiológico é injetado na luz coronária. As imagens angiográficas resultantes são obtidas a uma taxa de aquisição de 7,5 a 60 quadros por segundo, as quais podem ser posteriormente reproduzidas em seqüência dinâmica, registrando o fluxo coronário durante o tempo de filmagem. Em decorrência dessa característica, que possibilita o registro dinâmico ao longo ciclo cardíaco, o método também é comumente denominado cinecoronariografia.

Equipamento cineangiográfico

O equipamento cineangiográfico consiste basicamente em:

- **Gerador de raios X:** Produz a energia que acelera elétrons no interior do tubo de raios X.

- **Tubo de raios X:** Converte a energia elétrica em radiação X.
- **Intensificador/detector de imagens:** Converte uma imagem de raios X em imagem de luz visível.
- **Sistema de vídeo:** Faz o armazenamento digital das imagens bem como a visualização em tempo real, no monitor, das imagens da cinecoronariografia.

Projeções angiográficas

A exploração ótima da circulação coronária deve ser realizada em múltiplos ângulos para uma visualização clara, sem reduções ou sobreposições. Durante a cinecoronariografia, o nome de cada incidência é resultado de dois termos, de acordo com a posição do intensificador de imagens. O primeiro termo denota a rotação, sendo as projeções denominadas oblíqua anterior direita (se o intensificador de imagens está à direita do paciente) e oblíqua anterior esquerda (se o intensificador encontra-se à esquerda do paciente). O segundo termo diz respeito ao plano sagital, e as projeções podem ser denominadas cranial (Figura 1.3) ou caudal (Figura 1.4), caso o intensificador de imagens esteja em direção ao crânio ou aos membros inferiores, respectivamente. É importante ressaltar que na cinecoronariografia a melhor angulação para identificar cada segmento das artérias está sujeita, em grande parte, ao biótipo, à variação da anatomia coronária e à localização das lesões. Todavia, freqüentemente são utilizadas as posições descritas na Tabela 1.2.

ANATOMIA CORONÁRIA ANGIOGRÁFICA

Artéria coronária direita (CD)

A CD origina-se do seio de Valsalva, logo acima do plano valvar aórtico, pouco abaixo do plano de origem da artéria coronária esquerda. Percorre o sulco atrioventricular até o *crux cordis* (ponto da face inferior do coração onde os sulcos atrioventricular e interventricular se encontram), fornecendo vários ramos em seu trajeto epicárdico. Habitualmente, a artéria do cone é o primeiro ramo da artéria coronária direita e nutre a via de saída do ventrículo direito. No entanto, em aproximadamente 40% a 60% dos pacientes o ramo do cone origina-se como uma artéria separada diretamente da aorta, podendo também ser chamada de terceira artéria coronária (Figura 1.5).

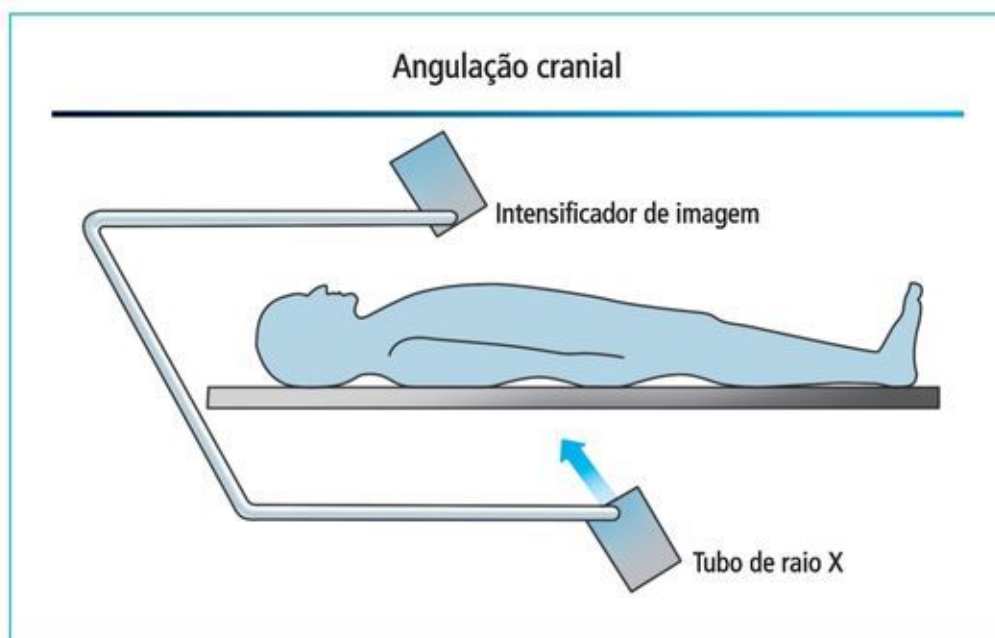


Figura 1.3. Esquema da cinecoronariografia mostrando o intensificador próximo à cabeça do paciente, ou seja, na posição cranial.

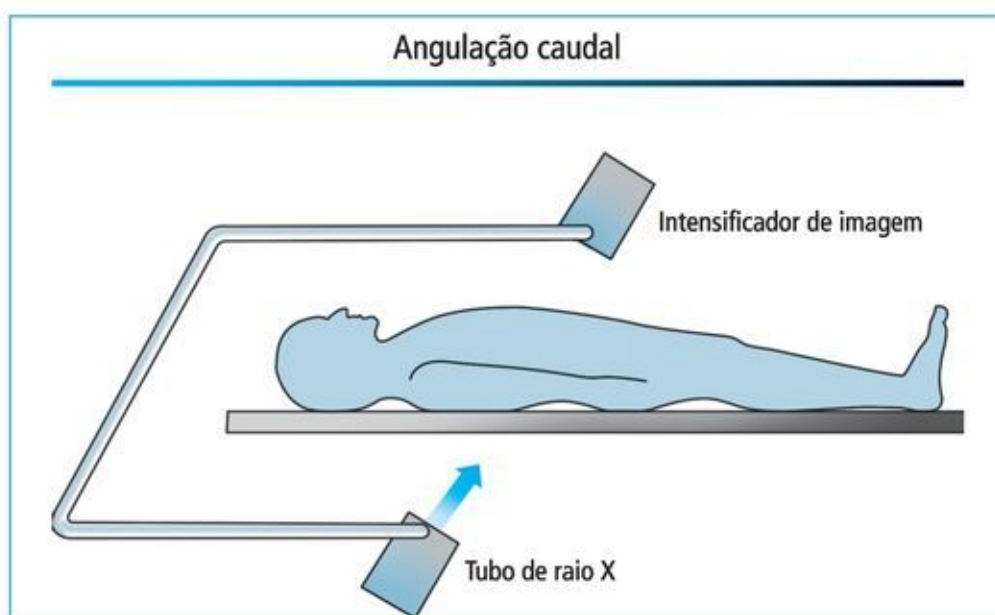


Figura 1.4. Esquema da cinecoronariografia mostrando o intensificador próximo aos membros inferiores do paciente, ou seja, na posição caudal.

Tabela 1.2. Posições angiográficas frequentemente utilizadas

CD	CX	DA
Segmento proximal <ul style="list-style-type: none"> • 30° OAE, 30° caudal • 20° OAD, 20° caudal • 90° OAE, 20° caudal 	Segmento proximal <ul style="list-style-type: none"> • 30° OAD, 30° caudal • 30° OAE, 30° caudal 	Segmento proximal <ul style="list-style-type: none"> • 20° OAE, 20° cranial • 30° OAD, 30° caudal • 50° OAE, 30° caudal
Segmento médio <ul style="list-style-type: none"> • 30° OAE • 20° OAD • 90° OAE 	Marginal obtusa <ul style="list-style-type: none"> • 20° OAD, 20° caudal • 50° OAE, 30° caudal 	Segmento médio <ul style="list-style-type: none"> • 50° OAE, 30° cranial • 60° OAD, 30° cranial • 90° OAE • 50° OAE, 30° caudal
Segmento distal <ul style="list-style-type: none"> • 30° OAE, 30° cranial • 90° OAE 	Segmento distal <ul style="list-style-type: none"> • 30° OAD, 30° caudal • 30° OAE, 30° cranial 	Segmento distal <ul style="list-style-type: none"> • 20° OAD, 20° caudal • 40° OAE • 20° OAE, 20° cranial

CD = artéria coronária direita; CX = artéria circunflexa esquerda; DA = artéria descendente anterior esquerda; OAE = oblíqua anterior esquerda; e OAD = oblíqua anterior direita.

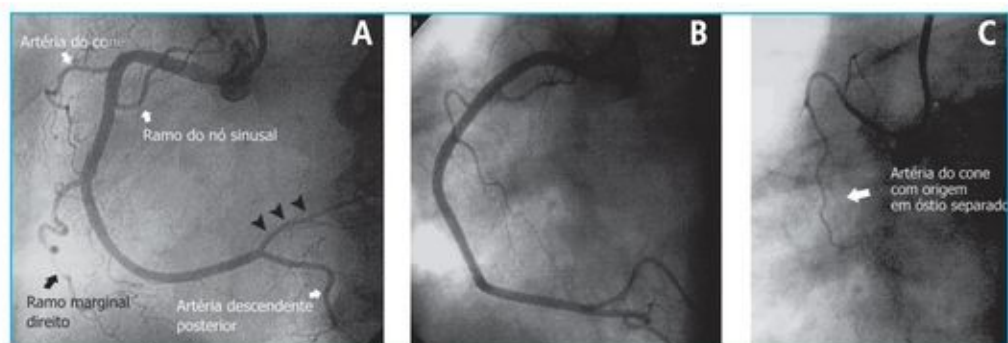


Figura 1.5. Angiografia da artéria coronária direita na projeção oblíqua anterior esquerda. A: coronária direita dominante, que atinge o *crux cordis* em direção à parede posterior do ventrículo esquerdo (setas). As artérias do cone e do nó sinusal que se originam da artéria coronária direita estão demonstradas, além das artérias marginais agudas e a artéria descendente posterior. B e C: Artéria coronária direita sem ramo do cone (B), que se origina em ostio separado diretamente da aorta (C).

O segundo ramo da CD é, habitualmente, a artéria do nó sinusal. Esta se origina, em quase 60% das vezes, da CD; em outros 38% dos casos, ela tem origem na artéria circunflexa esquerda (CX); e, por fim, 3% tem origem em ambos os vasos. Após a artéria do nó sinusal, a CD emite pequenos ramos para o átrio direito e ramos marginais para a parede livre do ventrículo direito (Figura 1.5).

Em indivíduos com circulação coronária de dominância direita, que correspondem a 85% da população, a CD atinge o *crux cordis* na parede diafragmática do coração, dando origem à artéria descendente posterior (DP), à artéria do nó atrioventricular e a um ou mais ramos póstero-laterais. A DP passa pela junção interventricular inferior até o ápex, fornecendo ramos septais que irrigam o terço inferior do septo interventricular. Após a origem da DP, a CD dominante tem seu trajeto pela junção atrioventricular com uma extensão variável. Nesse ponto, se originam um ou mais ramos ventriculares posteriores (ou póstero-laterais) para suprir a região posterior e póstero-lateral do ventrículo esquerdo (Figuras 1.5 e 1.6).

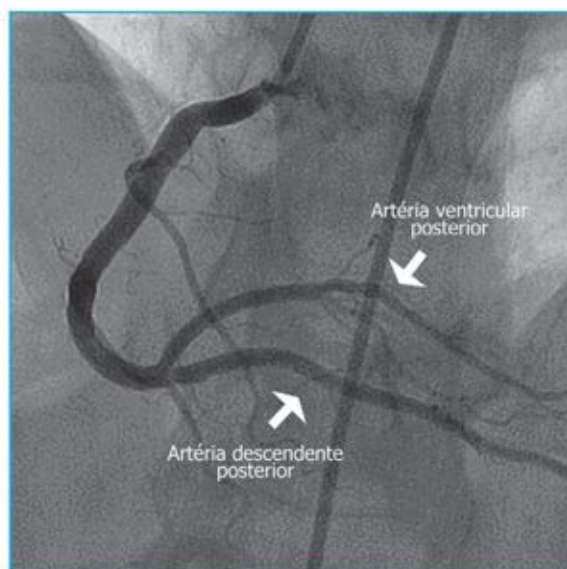


Figura 1.6. Angiografia da artéria coronária direita na projeção oblíqua anterior esquerda cranial. A coronária direita é dominante e estende seu curso além do *crux cordis* em direção à parede posterior do ventrículo esquerdo, dando origem a um ramo ventricular posterior.

Em pacientes com padrão coronário de dominância esquerda (aproximadamente 7% a 8% da população), a DP, a artéria do nó atrioventricular e as artérias póstero-laterais originam-se da CX (Figura 1.7). Nesses pacientes, a CD é pequena, não alcança o *crux cordis* e irriga somente o ventrículo direito. Nos 7% a 8% dos indivíduos restantes, a circulação coronária é classificada, quanto ao padrão de dominância, como balanceada. Nesses casos, existe um sistema de co-dominância, no qual a CD atinge o *crux cordis*, emite a DP e termina, enquanto a CX emite os ramos póstero-laterais e origina uma DP paralela.

Artéria coronária esquerda

O tronco da artéria coronária esquerda origina-se do seio de Valsalva esquerdo, possui um trajeto curto de aproximadamente 0 a 10 mm e então se bifurca na artéria descendente anterior esquerda (DA) e na CX. Em aproximadamente 20% a 40% dos indivíduos, o tronco da coronária esquerda dá origem a três ramos, sendo o *ramus intermedius* (ou artéria *diagonalis*) o que se origina entre as artérias DA e CX (Figura 1.8).

A artéria DA tem trajeto sobre o sulco interventricular anterior, em direção ao ápex cardíaco (Figura 1.9). Na maioria dos pacientes (aproximadamente 80%), a DA estende-se além do ápex, terminando na porção inferior da junção interventricular. Nos outros casos, a DA termina antes ou no ápex, enquanto a DP é mais longa e o alcança.

A DA origina os ramos septais que nutrem os dois terços superiores do septo interventricular. Os ramos septais têm uma origem de 90° da DA, deixando a superfície epicárdica do coração e passando para o septo interventricular; e podem variar em número, tamanho e distribuição anatômica (Figura 1.9).

Os ramos diagonais originam-se da DA e irrigam a parede ântero-lateral do ventrículo esquerdo. Podem variar consideravelmente em número e tamanho, desde um único grande ramo diagonal até múltiplos pequenos ramos (Figura 1.9). A maioria dos pacientes, no entanto, tem de um a três ramos diagonais, sendo extremamente rara a ausência completa destes.

A CX origina-se do tronco da coronária esquerda e cursa através da junção atrioventricular em direção ao *crux cordis*. Como explicado anteriormente, em pacientes com padrão coronário de dominância esquerda ou balanceada, a CX alcança o *crux cordis* e a junção interventricular posterior dando origem à DP (Figura 1.7). Nos outros casos, a extensão da CX é variável, sendo in-

versamente proporcional ao tamanho da CD e ao número de ramos pósterolaterais direitos. A CX dá origem a um ou mais ramos marginais obtusos, que irrigam as paredes lateral e posterior do ventrículo esquerdo (Figura 1.10).

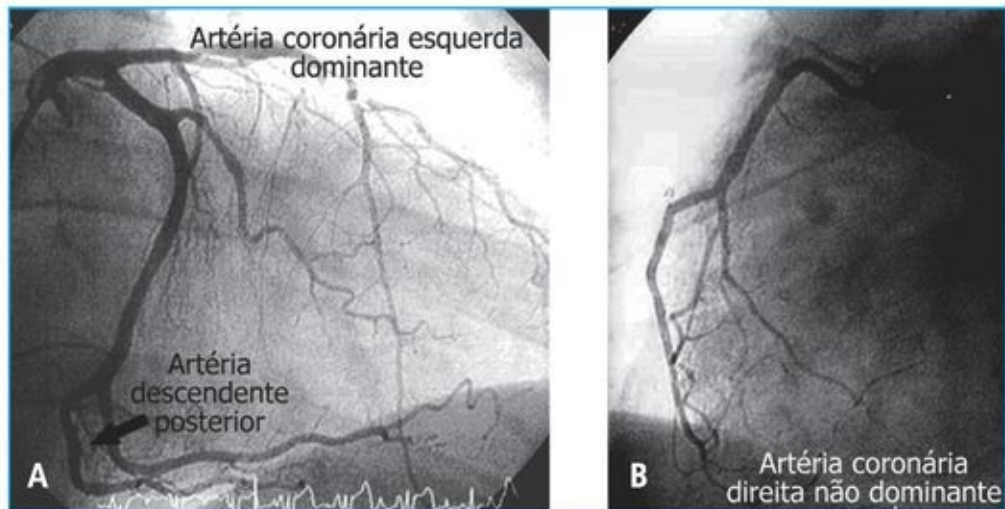


Figura 1.7. Angiografia da artéria coronária esquerda na projeção oblíqua anterior direita caudal de um paciente com circulação coronária de dominância esquerda. O painel esquerdo mostra a artéria circunflexa esquerda com seu trajeto pela junção atrioventricular. Ela dá origem a um ramo marginal obtuso, a um ramo pósterolateral e à artéria descendente posterior (de proximal para distal). O painel direito mostra a pequena coronária direita não dominante que irriga somente o ventrículo direito.

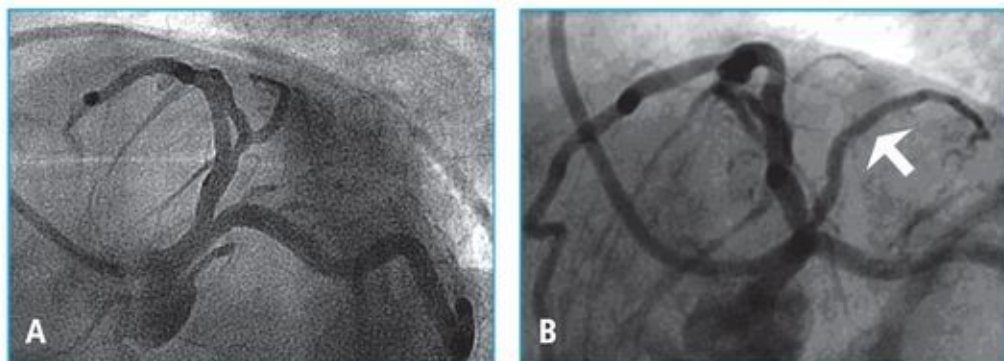


Figura 1.8. Angiografia da artéria coronária esquerda na projeção oblíqua anterior esquerda caudal (projeção *spider*). A) O tronco da coronária esquerda tem um trajeto curto e bifurca-se em artéria descendente anterior esquerda e artéria circunflexa esquerda. B) Em 20% a 40% dos casos, o tronco da coronária esquerda pode trifurcar, dando origem ao *ramus intermedius* (ou artéria *diagonalis*) entre a artéria descendente anterior e artéria circunflexa esquerda (seta).

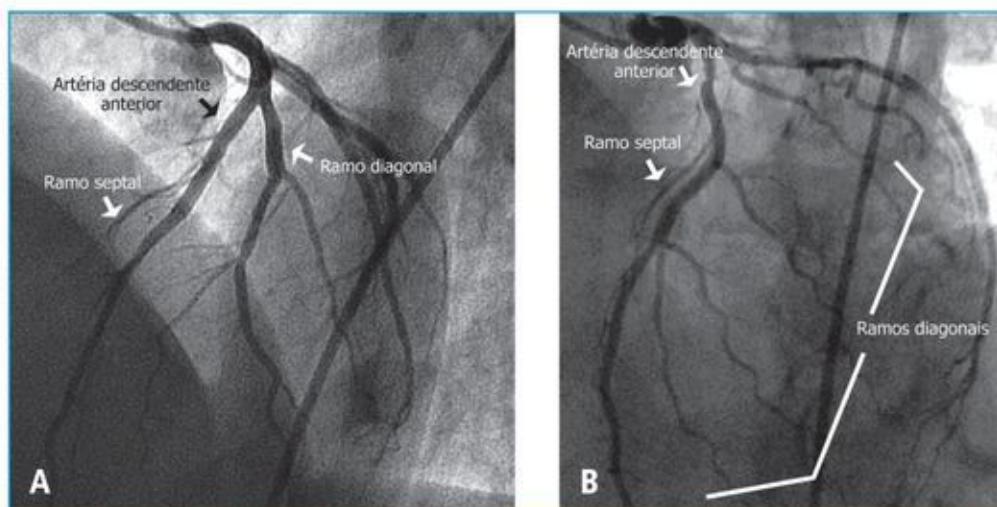


Figura 1.9. Angiografia da artéria coronária esquerda na projeção oblíqua anterior esquerda cranial. A artéria descendente anterior esquerda cursa em direção ao ápex e dá origem aos ramos septais e diagonais. A descendente anterior pode originar grande ramo diagonal único (em A observa-se ramo diagonal único com sub-ramos), ou vários ramos diagonais menores (B).

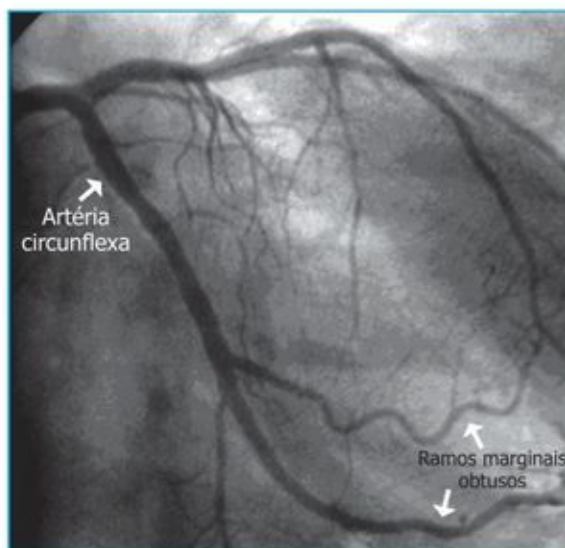


Figura 1.10. Angiografia da artéria coronária esquerda na projeção oblíqua anterior direita caudal. Nesse caso, a parede póstero-lateral do ventrículo esquerdo é irrigada por dois ramos marginais obtusos.

DETECÇÃO ANGIOGRÁFICA DA DOENÇA CORONÁRIA ATEROSCLERÓTICA

A doença aterosclerótica coronária manifesta-se à angiografia fundamentalmente pela redução da luz arterial nos locais de placa de ateroma. O grau de obstrução é comumente expresso em percentual de estenose, que é a relação do diâmetro do segmento mais estenótico com o do segmento “normal” adjacente proximal e/ou distal. Habitualmente, obstruções menores que 50% do diâmetro não são associadas à redução significativa do fluxo coronário (Figura 1.11). No entanto, a partir desse limite a estenose coronária passa a ter importância funcional (Figura 1.12). Sabe-se que reduções no diâmetro coronário de 50%, 70% e 90% produzem reduções de 75%, 90% e 99% em sua área, respectivamente. Em relação ao fluxo coronário (capacidade de dilatação da circulação para o miocárdio), uma obstrução de 50% na luz coronária reduz sua reserva em 3 a 4 vezes. Em obstruções superiores a 70%, essa reserva é praticamente nula.

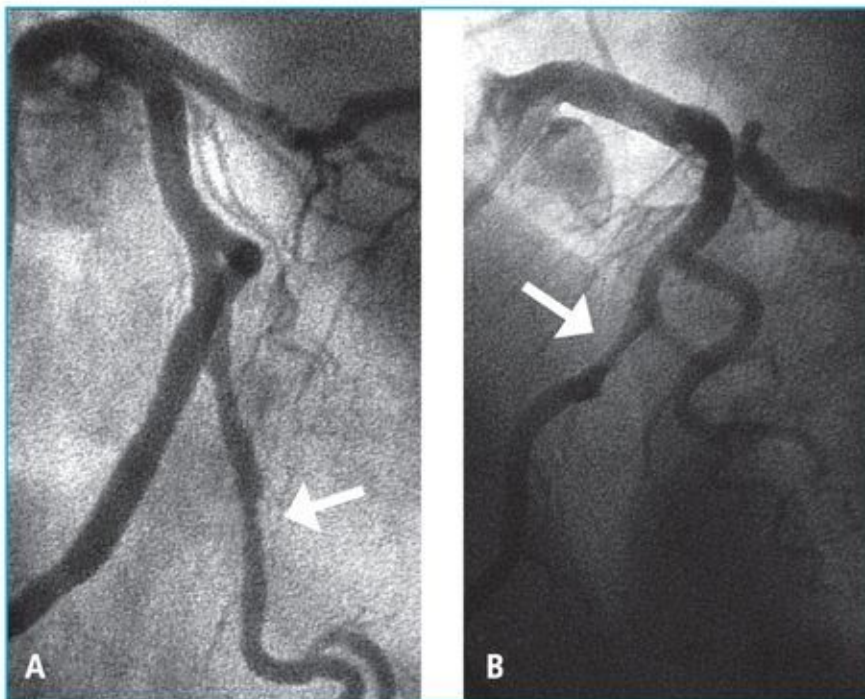


Figura 1.11. Estenose luminal discreta (< 50% de redução do diâmetro) em ramo marginal obtuso (A) e moderada no terço médio de artéria descendente anterior (B).

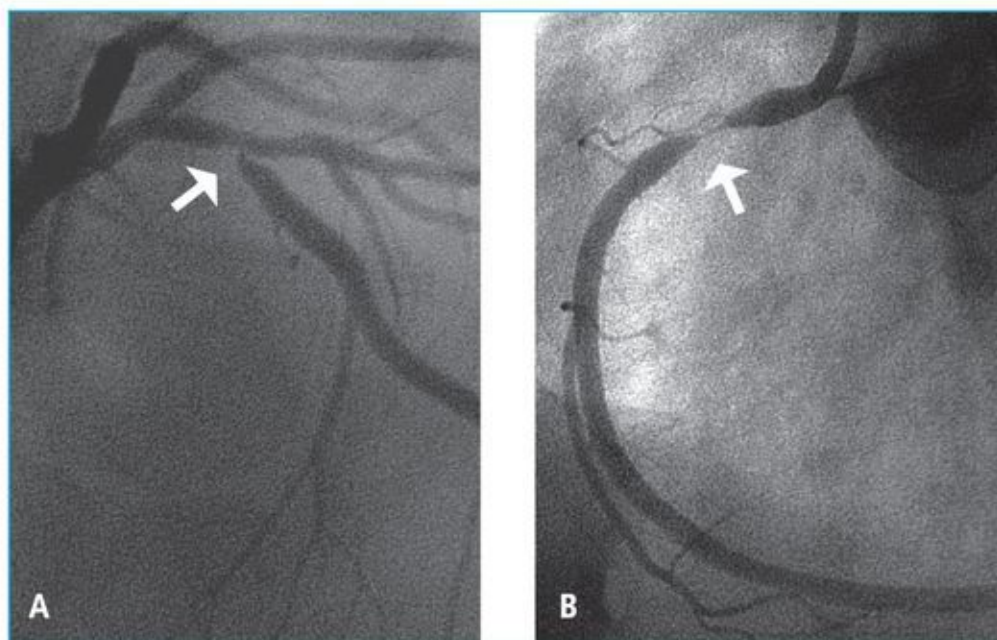


Figura 1.12. Em A, estenose luminal acentuada (seta) em artéria descendente anterior, imediatamente após a origem de ramo diagonal. Em B, estenose luminal acentuada (seta) no terço proximal de artéria coronária direita.

No grau máximo de obstrução, ou seja, em artérias com oclusão de sua luz, é possível identificar e classificar de maneira semiquantitativa a presença de circulação colateral através da angiografia, bem como estabelecer sua origem dentro do leito coronário (Figura 1.13). O método angiográfico mais utilizado para quantificação utiliza uma escala de 0-3 de acordo com o preenchimento do vaso acometido por contraste pela circulação colateral:

- 0: Ausência de enchimento epicárdico
- 1: Enchimento de pequenos ramos do vaso principal acometido
- 2: Enchimento parcial do vaso
- 3: Enchimento total do vaso

Além da detecção e da quantificação da presença de estenose luminal coronária, a angiografia também permite avaliar qualitativamente as lesões coronárias. A análise do aspecto angiográfico da lesão inclui, entre outras características, a descrição morfológica da placa, a presença de trombo intraluminal e o fluxo anterógrado, aspectos também relacionados ao prognóstico dos pacientes.

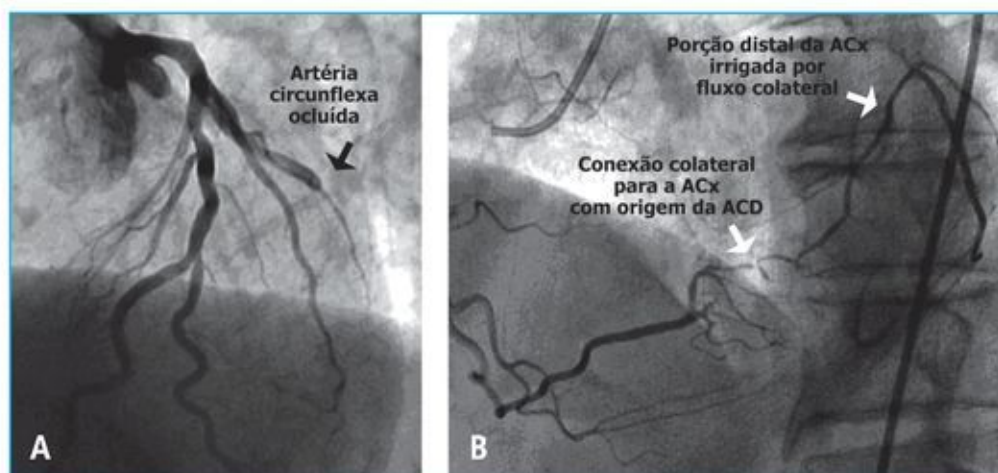


Figura 1.13. Artéria circunflexa ocluída em seu terço médio (A). Através da injeção de contraste na coronária direita observa-se a presença de circulação colateral com bom enchimento da parte distal da artéria circunflexa (B).

Morfologia angiográfica das placas

Depois dos estudos realizados por Ambrose et al., foi possível descrever e correlacionar a morfologia angiográfica dos estreitamentos luminiais do leito coronário (Figura 1.14). Os pacientes que se apresentavam com diagnóstico de angina estável, o que ocorreu mais frequentemente (80% dos casos), possuíam lesões concêntricas ou lesões excêntricas tipo I (bordas regulares e ângulos obtusos nas extremidades). No entanto, pacientes com síndromes coronárias agudas apresentavam mais frequentemente (71% dos indivíduos) lesões complexas tipo II (bordas irregulares com ângulos agudos nas extremidades). Em casos mais graves, nos quais há angina instável, a frequência de lesões complexas pode ser ainda maior.¹⁻⁵

Trombo intraluminal

O trombo intraluminal pode ser definido como uma interrupção abrupta no fluxo do vaso, com retenção do contraste, ou uma falha de enchimento em vaso patente (“imagem negativa”), sobre ou adjacente a uma região estenótica (Figura 1.15). A presença deste achado está relacionada à complexidade da lesão e à maior frequência de eventos, por se associar à angina instável de alto risco.⁴

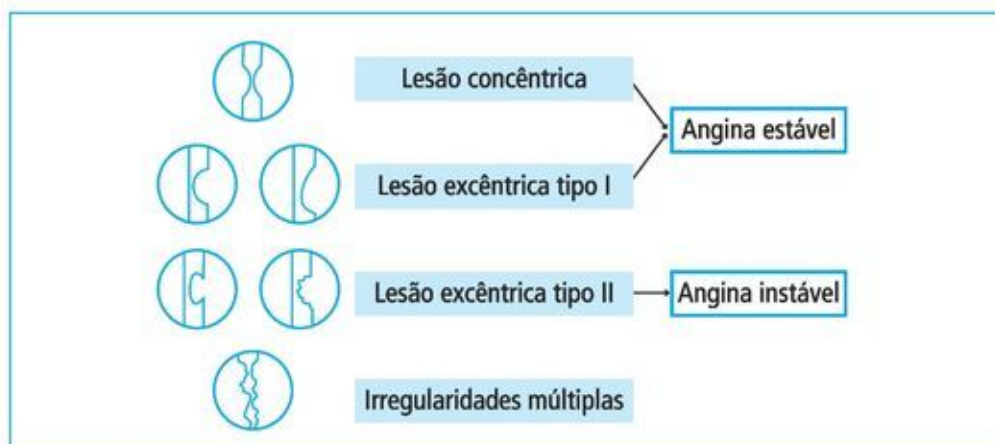


Figura 1.14. Morfologia angiográfica das lesões coronárias.

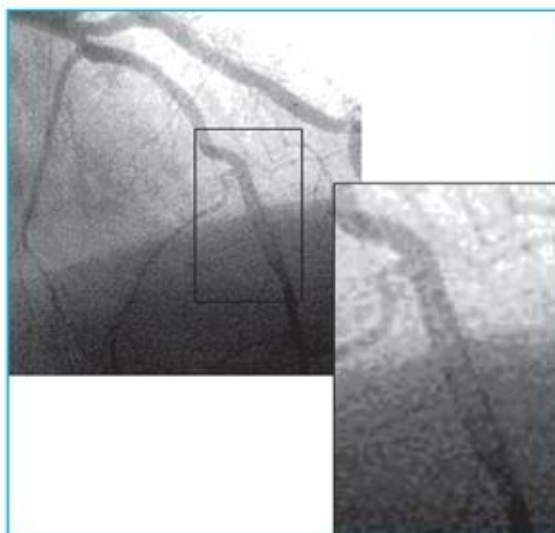


Figura 1.15. Angiografia da artéria descendente anterior com imagem sugestiva de trombo intraluminal. Observa-se no detalhe a imagem negativa no interior da luz arterial.

Fluxo anterógrado

A diminuição do fluxo coronário também está relacionada à instabilidade clínica. É possível quantificar o fluxo coronário de acordo com a classificação do estudo TIMI:⁶

- 0: Oclusão total (oclusão total crônica foi diferenciada pela presença de oclusão afilada com colaterais múltiplas, pequenas e finas)
- 1: Opacificação lenta e incompleta do vaso
- 2: Opacificação completa do vaso, porém lenta
- 3: Opacificação completa do vaso com fluxo normal

Esta definição do fluxo coronário utiliza como parâmetro o fluxo em vaso coronário do mesmo paciente, não envolvido no processo agudo.

Além da determinação do grau de estenose, as lesões coronárias também são descritas segundo seu número e localização. Pacientes com múltiplas lesões coronárias, especialmente se localizadas nas porções proximais da árvore arterial, apresentam pior prognóstico em longo prazo.⁷ O número, a localização e as características angiográficas das lesões coronárias são alguns dos principais parâmetros utilizados no processo de decisão terapêutica. Lesões coronárias únicas em pacientes sintomáticos ou com isquemia miocárdica documentada são habitualmente tratados com angioplastia coronária (Figura 1.16),^{8,9} especialmente em pacientes com síndromes coronárias agudas.^{10,11} Exceção a esta regra são as lesões localizadas no tronco da coronária esquerda, freqüentemente tratadas pela cirurgia de revascularização miocárdica.^{9,12} Pacientes com múltiplas lesões podem ser tratados tanto pela angioplastia quanto pela cirurgia cardíaca, caso algum procedimento seja recomendado. A escolha de um ou outro método é fortemente baseada nas características clínicas, em conjunto com os aspectos angiográficos das lesões do paciente.

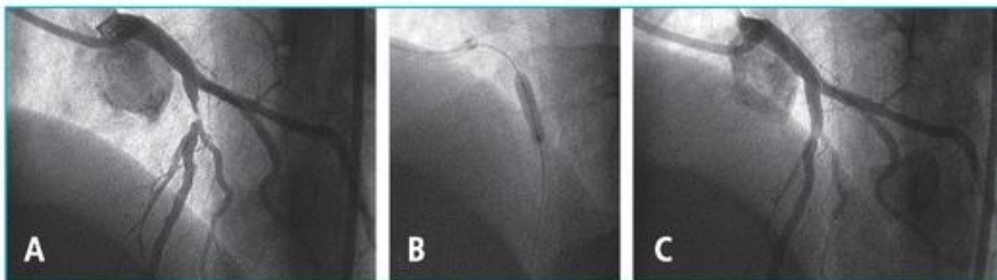


Figura 1.16. Angioplastia com implante de stent da artéria descendente anterior. Observa-se em A estenose luminal acentuada no terço proximal da descendente anterior, tratada com implante de stent coronário (B), resultando em desobstrução completa do segmento inicialmente lesado (C).

INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

O propósito da angiografia coronária é a definição da anatomia coronária e o grau de acometimento da luz coronária. De modo geral, pode ser realizada tanto para indivíduos estáveis quanto para indivíduos em situações críticas. A Tabela 1.3 apresenta alguns exemplos de situações com indicação absoluta para a angiografia coronária.¹³

A única contra-indicação absoluta à cinecoronariografia é a recusa do paciente em realizá-la. No entanto, algumas condições clínicas podem predispor a maior risco de complicações durante ou após o procedimento. A Tabela 1.4 lista algumas destas contra-indicações relativas à angiografia coronária.¹⁴ Deve-se ressaltar que são condições, em geral, autolimitadas, e que salvo em situações de emergência, devem postergar o procedimento.

COMPLICAÇÕES

Complicações maiores após a cinecoronariografia não são usuais. Dados da literatura mostram que a morte ocorre em aproximadamente 1 para cada mil casos, IAM em 1 para cada 2 mil casos e AVC em 1 para cada mil casos. Portanto, uma complicação maior (morte, IAM ou AVC) ocorre em cerca de 1 para cada 500 casos (< 1%), levando-se em conta suas várias indicações e condições instáveis em que, por vezes, este procedimento é realizado (Tabela 1.3).

São fatores de risco associados à complicação no cateterismo: doença coronária avançada (como paciente triarterial), disfunção ventricular, baixo débito cardíaco, hipertensão pulmonar, doença valvar, doença vascular periférica avançada e idade avançada.

A Tabela 1.5 lista a frequência esperada das complicações de acordo com os principais registros mundiais. Deve-se ressaltar que há diferenças importantes quando se utilizam dados de estudos mais recentes, os quais incorporam diversas tecnologias que melhoraram o desempenho na sala de hemodinâmica. Posto isso, salienta-se que são fatores associados a menores complicações: a experiência do examinador (> 500 cinecoronariografias/ano; OR = 0,58; IC95%, 0,34-0,98; P = 0,04); e o uso de cateteres com diâmetro menor que 6F (OR = 2,6; IC95%, 1,53-4,41; P = 0,0004).¹⁵

Tabela 1.3. Exemplos de indicações absolutas da angiografia coronária

Angina <i>pectoris</i> estável limitante em vigência de tratamento medicamentoso otimizado
Achados de alto risco em testes de isquemia miocárdica não invasivos
Após ressuscitação de morte súbita, particularmente em indivíduos com arritmias ventriculares residuais
Pacientes com episódio de taquicardia monomórfica sustentada ou taquicardia polimórfica não sustentada
Angina instável de alto risco, especialmente se refratária ao tratamento medicamentoso ou com sintomas recorrentes
Suspeita de angina variante de Prinzmetal
Suspeita de oclusão aguda ou subaguda após implante de stent
Angina recorrente nos primeiros nove meses após intervenção percutânea coronária
Pacientes nas primeiras horas de episódio de infarto agudo do miocárdio, com indicação de recanalização mecânica da artéria culpada
Infarto do miocárdio recente e sintomas ou isquemia persistente, recorrente ou a mínimas cargas
Infarto do miocárdio recente e choque cardiogênico, dentro de 36 horas do início da dor, em pacientes com menos que 75 anos, nos quais a angioplastia possa ser realizada dentro de 18 horas do início do choque
Infarto do miocárdio com complicação mecânica e programação de correção cirúrgica
Antes de cirurgia cardíaca valvar ou valvoplastia percutânea em adultos com dor torácica e/ou evidência de isquemia em testes não invasivos.
Antes de cirurgia cardíaca valvar ou valvoplastia percutânea em adultos com múltiplos fatores de risco para doença coronária
Endocardite infecciosa com evidência de embolia coronária
Antes de cirurgia para correção de cardiopatia congênita em pacientes adultos com dor torácica e/ou evidência de isquemia em testes não invasivos
Formas de cardiopatia congênita freqüentemente associadas a anomalias coronárias que podem alterar o plano cirúrgico
Insuficiência cardíaca por disfunção sistólica com evidência de isquemia miocárdica ou com aneurisma pós-infarto
Antes de transplante cardíaco
Doenças aórticas em que o conhecimento da extensão do acometimento coronário é necessário para o planejamento terapêutico

Tabela 1.4. Contra-indicações relativas à realização de cinecoronariografia

Diáteses hemorrágicas (INR > 1,5) ou sangramentos ativos
Febre não explicada, possivelmente infecciosa
Infecção ativa não tratada
Anemia severa, especialmente < 8 g/dL
Plaquetopenia < 50.000/mm ³
Distúrbio hidroeletrólítico grave não compensado (K ⁺ < 3,3 ou > 6,0 mEq/L; ou Na ⁺ < 125 ou > 155 mEq/L)
Distúrbio psiquiátrico grave não compensado
Intoxicação digitálica grave
Endocardite ativa, especialmente em válvula aórtica
Hipertensão arterial não controlada
Acidente vascular cerebral atual
Taquiarritmia não controlada
Insuficiência renal aguda
Insuficiência cardíaca descompensada

Tabela 1.5. Ocorrência de complicações em cinecoronariografia

Complicação	Freqüência
Óbito	0,10-0,14%
Infarto agudo do miocárdio	0,05-0,07%
Acidente vascular cerebral	0,07-0,14%
Arritmia	0,31-1,17%
Complicações vasculares	0,50-1,00%
Reação ao contraste	0,25-0,50%
Complicações hemodinâmicas	0,10-0,60%
Outras complicações	0,20-0,50%

LIMITAÇÕES

A angiografia coronária tem um papel central na determinação da doença arterial coronária, mas apresenta limitações. Algumas lesões, como as localizadas em curvas ou as excêntricas, podem ser difíceis de quantificar e devem ser avaliadas em múltiplos ângulos. Outra limitação é o fato de a angiografia ser um “luminograma” (visualiza somente a luz do vaso), e quando há doença difusa ou remodelamento positivo do vaso podemos ser levados a subestimar a gravidade de um estreitamento aterosclerótico.

Pontos fundamentais do capítulo

A angiografia coronária é um exame de ampla aplicabilidade clínica e que fornece:

- Acurácia diagnóstica ótima para DAC
- Capacidade prognóstica
- Definição da conduta terapêutica: tratamento clínico *versus* percutâneo *versus* cirúrgico
- Definição da estratégia invasiva

Em alguns subgrupos específicos de lesões pode haver benefício de associação de outros métodos diagnósticos na quantificação da doença arterial coronária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:56-52.
2. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR et al. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction. A link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction.
3. Gorlin R, Fuster V, Ambrose JA. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation* 1986; 74:6-9.
4. Dangas G, Mehran R, Wallestein S et al. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:519-525.

5. Ambrose JA, Israel DH. Angiography in unstable angina. *Am J Cardiol* 1991; 68: 78B-84B.
6. The TIMI Study Group: the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985; 312:932-936.
7. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983; 71:1854-66.
8. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
9. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113:e166-286.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366-74.
11. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:e82-292.
12. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110:e340-437.
13. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71.
14. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1756-824.
15. Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W, Roelli H, Sagmeister M, Rickli H. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59:13-8.

Importância clínica das avaliações funcionais invasivas e do ultra-som intracoronário

João Luiz A. A. Falcão
Fernando José R. Sales
Pedro A. Lemos

INTRODUÇÃO

A cineangiografia é considerada técnica padrão-ouro para a detecção de coronariopatia obstrutiva. O método, no entanto, apresenta algumas limitações importantes: é um método anatômico para avaliar um parâmetro funcional (capacidade de uma obstrução induzir isquemia), baseia-se em projeções bidimensionais e na presença de áreas de referência “sadias” para diagnosticar e avaliar a gravidade de lesões obstrutivas.

Avanços tecnológicos recentes permitiram o desenvolvimento de métodos invasivos complementares para auxiliar o diagnóstico e a terapêutica das coronariopatias: a reserva de fluxo fracionada (RFF) e o ultra-som intracoronário (USIC). Antes de apresentá-los, é importante revisar alguns conceitos sobre o fluxo sanguíneo miocárdico.

FISIOPATOLOGIA DO FLUXO SANGÜÍNEO MIOCÁRDICO

O sistema arterial coronário é composto por artérias coronárias epicárdicas (vasos de condutância) que se ramificam progressivamente até originar arteríolas com diâmetro inferior a 400 μm (vasos de resistência), que se ramificam em uma densa rede capilar. As artérias coronárias normais não apresentam resistência ao fluxo sanguíneo, tendo a função de condutor do sangue até a microcirculação. Os mecanismos fisiológicos que ajustam o

fluxo sangüíneo miocárdico suprem o coração com o oxigênio necessário para as suas demandas metabólicas, mantendo o equilíbrio entre oferta e consumo e prevenindo a ocorrência de isquemia miocárdica.

Em condições basais, a atividade eletromecânica cardíaca é mantida com o consumo de 5% a 10% do débito cardíaco. Esse fluxo provê oxigênio para o miocárdio atender sua grande demanda metabólica basal – cerca de 16 vezes maior que a dos músculos esqueléticos –, a qual só é satisfeita por causa da existência de uma densa rede capilar e também das elevadas taxas de extração de oxigênio pelo miocárdio nessas condições.

Os principais determinantes fisiológicos da demanda miocárdica de oxigênio são a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica e a tensão de parede miocárdica. O aumento da demanda metabólica exige maior oferta de oxigênio. Na maioria dos tecidos, há duas formas de melhorar o aporte de oxigênio: aumentando a taxa de extração de oxigênio ou aumentando o fluxo sangüíneo. Porém, o miocárdio já extrai o máximo de oxigênio do sangue arterial em condições basais, de modo que quando a demanda metabólica aumenta, só é possível incrementar o consumo aumentando o fluxo sangüíneo miocárdico.

Os sistemas arteriais primam pela auto-regulação, um conjunto de mecanismos homeostáticos que mantêm o fluxo sangüíneo constante dentro de uma ampla faixa de pressão de perfusão. Em humanos, esses mecanismos conseguem manter o fluxo sangüíneo basal até o limite de 45 mmHg de pressão média de perfusão. Caso uma pressão de perfusão adequada esteja presente, a resistência vascular miocárdica será o principal determinante do fluxo sangüíneo miocárdico. Quando a artéria coronária epicárdica é normal, essa resistência é determinada pelo tônus muscular das arteríolas ou vasos de resistência e pela resistência da microcirculação na rede de capilares. Dessa forma, para uma determinada pressão de perfusão, o fluxo miocárdico máximo será atingido quando a resistência vascular for mínima, condição denominada hiperemia máxima.

A reserva de vasodilatação coronária é definida genericamente como a capacidade do leito vascular coronário aumentar o fluxo sangüíneo acima do nível basal em resposta a um estímulo mecânico ou farmacológico, até que se alcance a condição de fluxo máximo (nível hiperêmico). Vários estímulos aumentam o fluxo miocárdico, entre eles exercício físico, taquicardia mediada por marca-passo, oclusão coronária transitória e/ou estímulos far-

macológicos. No laboratório de hemodinâmica, os agentes farmacológicos – primordialmente papaverina e adenosina – representam o modo mais utilizado e seguro de induzir essa condição de hiperemia máxima. A isquemia miocárdica ocorre quando a circulação coronária não atende a demanda de oxigênio do miocárdio, estabelecendo assim um desequilíbrio entre oferta e consumo. A isquemia pode decorrer de problemas intrínsecos à circulação (etiologia primária) ou por distúrbios não relacionados a esta (etiologia secundária), que alteram a demanda metabólica (hipertireoidismo, condições de hiperfluxo, entre outros) ou a capacidade de oferta ou a extração de oxigênio (anemia, pneumopatia, sepse, *shunts* intracardíacos). Ao avaliar a isquemia miocárdica, pode-se ainda considerar os distúrbios nas artérias epicárdicas (vasos de condutância) e na microcirculação (vasos de resistência) como causas primárias da enfermidade. A doença aterosclerótica coronária, por exemplo, que afeta preferencialmente os vasos de condutância, é a principal causa de isquemia miocárdica.

Na ausência de doença microvascular, o fluxo sanguíneo miocárdico é suficiente para atender as demandas metabólicas basais até um estreitamento arterial de 80% a 85% do diâmetro. Porém, em condições de vasodilatação máxima, o fluxo começa a declinar com estenoses próximas a 50% do diâmetro. Desse modo, a maioria dos autores classifica como lesões intermediárias aquelas em que existe limitação angiográfica para definir a capacidade da lesão de induzir isquemia (em geral, estenoses entre 40% e 70% do diâmetro). Essas lesões ocorrem em cerca de 30% dos pacientes que realizam cateterismo cardíaco no InCor HC-FMUSP, representando um dos mais freqüentes dilemas diagnósticos na prática do hemodinamicista. Os métodos para avaliação funcional invasiva e o ultra-som intracoronário foram inicialmente propostos para ajudar a esclarecer as dúvidas diagnósticas, sendo posteriormente utilizados como métodos auxiliares para otimizar os resultados das intervenções coronárias percutâneas (ICP).

AVALIAÇÃO FUNCIONAL INVASIVA

Conceitos básicos

A reserva de fluxo coronário absoluta (RFC) é definida como a relação entre o fluxo sanguíneo coronário em condições de hiperemia máxima e em

condições basais. Esse parâmetro é obtido por meio da medida da velocidade do fluxo coronário com o uso do Doppler intracoronário (Doppler *guidewire*). Em condições normais, o fluxo sanguíneo miocárdico deve aumentar entre quatro e seis vezes após a indução de hiperemia máxima.

Valores de RFC inferiores a 2,0 estão associados a isquemia miocárdica induzível em testes não invasivos. Fatores como taquicardia, hipertensão arterial e hipercontratilidade são capazes de aumentar o fluxo sanguíneo basal, limitando o incremento de fluxo durante a hiperemia máxima. Outra limitação à utilização clínica da medida da RFC são os fatores que afetam a resistência vascular no nível da microcirculação, como síndrome X, infarto do miocárdio prévio e hipertrofia ventricular esquerda.

A reserva de fluxo coronário relativa (RFCr), por sua vez, é definida como a razão entre a RFC de uma artéria estenótica pós-lesão e a RFC de uma artéria sadia adjacente; medida também obtida pela utilização do Doppler intracoronário. Considera-se normal a RFCr entre 0,8 e 1,0, enquanto valores inferiores a 0,75 estão associados com isquemia miocárdica induzível. Embora não considere o fluxo sanguíneo basal, a reserva de fluxo coronário relativa exige a presença de um território coronário normal, que não está disponível em pacientes triarteriais e pode não estar disponível em pacientes previamente infartados.

A reserva de fluxo fracionada (RFF) é definida como a razão entre o fluxo hiperêmico na artéria coronária estenótica e o fluxo hiperêmico no mesmo território arterial, caso a artéria seja completamente normal. A RFF representa uma fração do fluxo hiperêmico normal. Consideram-se aceitáveis valores de RFF superiores ou iguais a 0,8, enquanto valores inferiores a 0,75 associam-se com isquemia. Na prática, esse índice independe das condições de fluxo basal e da microcirculação, e pode ser aferido em todas as artérias pérvias do paciente, independente de seu quadro clínico.

Dados técnicos

As primeiras tentativas de aferir o significado funcional de lesões coronárias datam do início do uso da angioplastia. Àquela época, a inexistência de cordas-guia ultrafinas e o desconhecimento teórico sobre a importância de realizar medidas em condições de hiperemia máxima constituíam-se nos principais limitantes para o progresso inicial no campo de pesquisa.

Na atualidade, os dois pontos básicos para a realização de procedimentos de avaliação funcional de lesões coronárias são:

- Os dispositivos empregados devem possuir diâmetro igual ou inferior a 0,014 polegadas, o que permite efetuar medidas de fluxo e pressão sem que a presença desses dispositivos no interior da artéria coronária interfira de forma significativa no fluxo sanguíneo local.
- As medidas de reserva de fluxo devem ser realizadas em condições de hiperemia máxima. Na prática clínica, essa condição é induzida farmacologicamente, com o emprego de papaverina (intracoronária) ou adenosina (intracoronária ou endovenosa).

As medidas de RFC e RFCr podem ser feitas por uma corda-guia que possui um equipamento Doppler miniaturizado em sua extremidade distal (Doppler *guidewire*). As aferições de fluxo são realizadas antes e após a lesão, em condição basal e na hiperemia máxima. Em decorrência de suas limitações teóricas, essas técnicas têm sido menos empregadas e não serão alvo de maiores comentários ao longo deste capítulo.

No Serviço de Hemodinâmica do InCor utilizamos a reserva de fluxo fracionada (RFF), com o emprego de uma corda-guia capaz de efetuar medidas de pressão invasiva (*pressure guidewire*) na sua extremidade distal. Primeiramente, a curva da pressão aferida é equalizada com a curva de pressão na raiz da aorta. Posteriormente, a extremidade distal da corda-guia é posicionada após a lesão e induz-se hiperemia máxima. Em seguida, a relação entre a pressão distal à lesão e a pressão na raiz da aorta, obtidas durante a condição de hiperemia máxima, constitui-se na RFF (Figura 2.1).

Os procedimentos para avaliação de fluxo e/ou pressão intracoronária são bastante seguros; no entanto, devem ser feitas as seguintes considerações:

- Estes procedimentos são invasivos por definição. Durante sua realização, é necessária a manipulação de cordas-guia “moles” no interior da artéria coronária para cruzar a lesão, o que implica em: heparinização durante o procedimento e em pequeno risco de complicações mecânicas (dissecção da placa ou fratura da corda).
- A indução farmacológica da hiperemia máxima implica em alguns efeitos colaterais inerentes às drogas e/ou às vias de administração

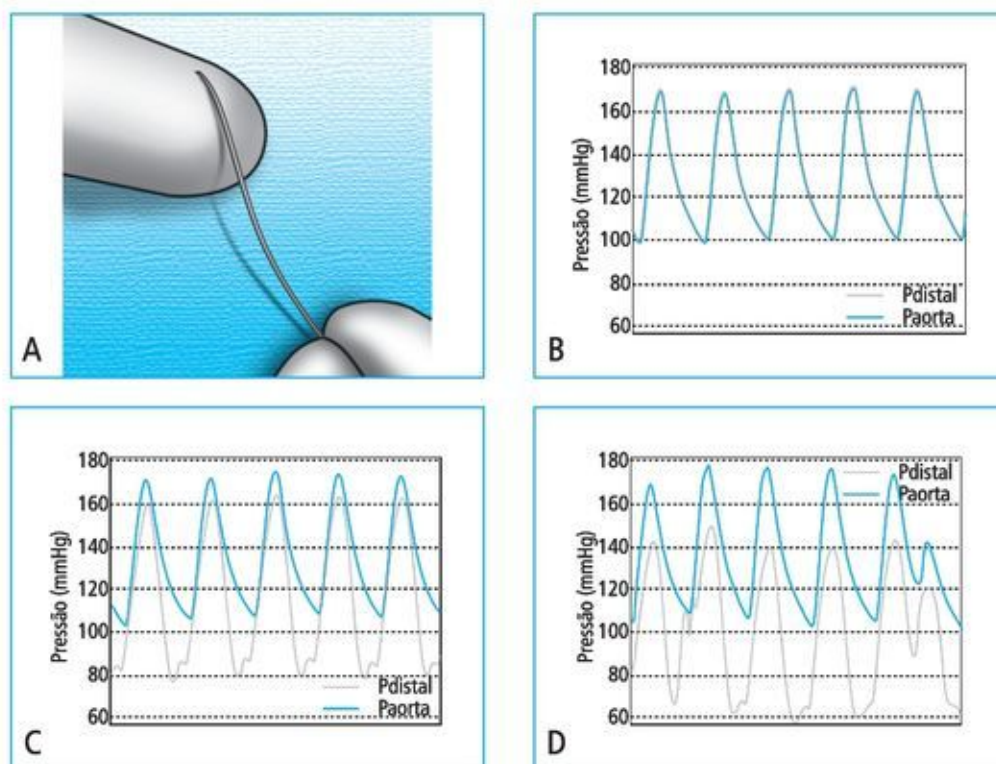


Figura 2.1. Ilustrações referentes à RFF. A: Corda-guia com transdutor de pressão (0,014 polegadas). B: Calibração das pressões realizada na raiz da aorta antes das medições das pressões intracoronárias. C: Gradiente de pressão basal na região da lesão intermediária a ser submetida à RFF (razão das pressões médias igual a 0,85). D: Gradiente de pressão na condição de hiperemia máxima induzida farmacologicamente via adenosina intracoronária em *bolus*. Nesse caso, há uma RFF de 0,69, mostrando que a estenose é significativa.

empregadas. A papaverina intracoronária, por exemplo, prolonga o QT e pode induzir taquicardia ventricular polimórfica e/ou fibrilação ventricular (incidência de 0,3%); enquanto a adenosina pode prolongar o PR (raramente induzindo bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau transitório) e causa desconforto precordial (estímulo de nociceptores) quando administrada por via endovenosa contínua.

- A avaliação funcional invasiva pode minimizar o risco global do paciente ao indicar ou contra-indicar uma ICP imediata, o que diminui o tempo de internação hospitalar e evita os desconfortos inerentes às provas funcionais não invasivas e os riscos associados a um segundo procedimento invasivo, caso a ICP seja indicada posteriormente.

CORRELAÇÃO COM MÉTODOS NÃO INVASIVOS

A RFF é considerada a técnica padrão-ouro para avaliação invasiva da gravidade de lesões obstrutivas coronárias. O trabalho pioneiro de Pijls et al.¹ comparou a RFF com três métodos clássicos não invasivos para avaliação de isquemia em lesões intermediárias: o ecocardiograma com estresse farmacológico (dobutamina), a cintilografia de perfusão miocárdica (tálio) com estresse físico e o teste de esforço. Nesse estudo, todos os pacientes foram avaliados por todos os testes não invasivos antes da medida da RFF. As lesões com RFF < 0,75 foram tratadas com ICP e todos os testes não invasivos positivos foram repetidos seis semanas após o tratamento. O valor de corte da RFF foi comparado com um padrão composto, que foi usado para definir a importância da obstrução. Estabeleceram-se os seguintes critérios para definir a gravidade das lesões: foram consideradas significativas somente as lesões que apresentavam algum teste não invasivo positivo antes do procedimento que se tornou negativo após o tratamento; e foram consideradas lesões não significativas aquelas em que todos os testes não invasivos para isquemia foram negativos. Nessas condições, a RFF < 0,75 mostrou sensibilidade de 88% e especificidade de 100% para diagnosticar lesões significativas.¹ O ponto de corte de 0,75 foi posteriormente validado como ideal para definir a gravidade das lesões em pacientes multiarteriais, com sensibilidade de 83% e especificidade de 77%.²

Aplicações diagnósticas

O estudo DEFER demonstrou que postergar a angioplastia de lesões com RFF $\geq 0,75$ é seguro.³ Nesse estudo, pacientes com lesões intermediárias com RFF $\geq 0,75$ apresentaram risco de morte ou infarto relacionado a lesão não tratada inferior a 1% por ano, após cinco anos de seguimento; sem diferenças com relação ao grupo tratado por angioplastia com stent.³ O mesmo ponto de corte pode ser empregado para definir o tratamento percutâneo de lesão de tronco de artéria coronária esquerda (CE), lesões em pacientes multiarteriais ou com infarto agudo do miocárdio e reestenose intra-stent.⁴

Em pesquisa recém-publicada, Sant'Anna et al.⁵ analisaram o impacto da realização rotineira da RFF sobre a estratégia de tratamento em pacien-

tes agendados para ICP. Nesse trabalho, 250 pacientes consecutivos (471 artérias), com pelo menos uma artéria com estenose em diâmetro > 50% observada à angiografia, tiveram suas lesões avaliadas por RFF antes da realização da angioplastia. Se a RFF fosse < 0,75, realizava-se a ICP com stent; caso contrário, a ICP não era realizada. Em 32% dos casos, houve mudança da estratégia terapêutica (tratamento clínico, percutâneo ou cirúrgico); em 48% dos pacientes, houve alteração do tratamento em mais de uma lesão. Esses fatos demonstram a importância clínica do emprego rotineiro dessa ferramenta, em especial nas lesões entre 50% e 70% de estenose em diâmetro.

Para fins práticos, sugere-se o algoritmo apresentado na Figura 2.2 para emprego da RFF no diagnóstico de lesões intermediárias.

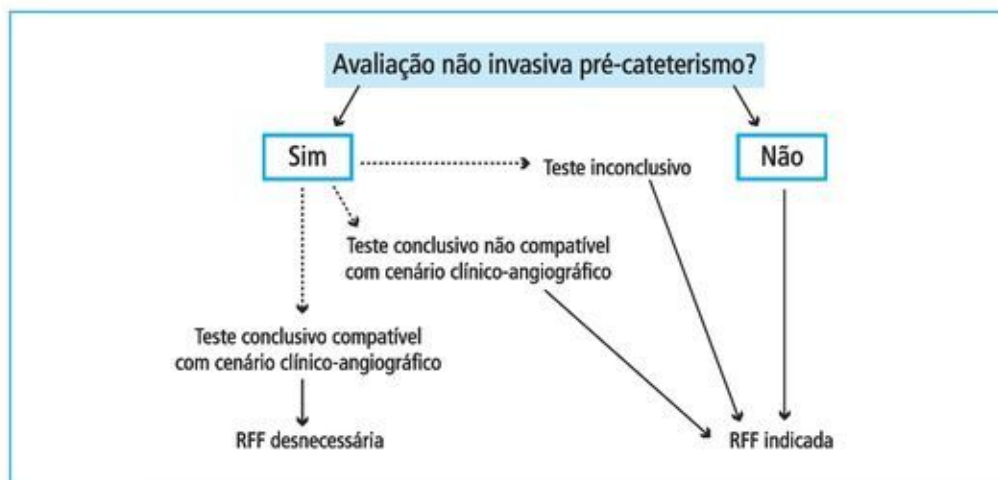


Figura 2.2. Algoritmo prático para o emprego da reserva de fluxo fracional na avaliação de lesões intermediárias.

Caso o paciente já tenha sido submetido a um teste não invasivo, existem três possibilidades de resultado: inconclusivo; conclusivo, mas incompatível com o quadro clínico-angiográfico; conclusivo e compatível com o quadro clínico-angiográfico. Nas ocorrências das duas primeiras hipóteses, indica-se o teste funcional invasivo; contudo, na terceira situação não há necessidade de avaliação diagnóstica posterior. Caso o paciente não tenha passado por um teste pré-procedimento, a RFF é indicada. Pode-se preferir a realização de métodos não invasivos posteriormente quando outros

parâmetros, como função ventricular global e/ou viabilidade miocárdica, forem importantes para a decisão da conduta. Ainda assim, a realização de prova funcional invasiva tem se mostrado útil em tais condições, apresentando-se como método custo-efetivo em diversos estudos.⁶

Aplicações na ICP

A RFF tem sido utilizada para otimizar os resultados de ICP. Quanto maior for o valor de RFF após o procedimento, melhor será o prognóstico do paciente e menor será o risco de reestenose. Fearon et al.⁷ realizaram um estudo comparando parâmetros de liberação ótima do stent com o ultra-som e os valores de RFF, e observaram que valores de RFF $\geq 0,96$ associaram-se a ótimo implante de stent utilizando o ultra-som intracoronário. Em um registro multicêntrico prospectivo,⁸ o valor da RFF pós-procedimento foi a variável independente mais significativamente associada com a ocorrência de eventos adversos após seis meses de ICP.

ULTRA-SOM INTRACORONÁRIO

O ultra-som intracoronário (USIC) é uma modalidade diagnóstica invasiva na qual cortes tomográficos do interior da artéria coronária são adquiridos por meio de um sistema de ultra-som de alta frequência (20-40 MHz).⁹ Como consequência, imagens de alta resolução (200 μm) são obtidas, permitindo a identificação e a quantificação das estruturas intravasculares.⁹ Esse método é o mais utilizado para visualização da parede arterial coronária (Figura 2.3).

Dados técnicos

Os primeiros cateteres de ultra-som eram de grande calibre e baixo perfil, o que dificultava sua introdução na coronária e favorecia o aparecimento de espasmo. Os cateteres modernos possuem dimensões em torno de 3F (1 mm de diâmetro), são maleáveis e com excelente navegabilidade, tornando o procedimento ainda mais seguro. Para a realização do procedimento, administra-se heparina endovenosa e nitrato intracoronário antes da inserção do cateter de ultra-som. A aquisição das imagens é realizada

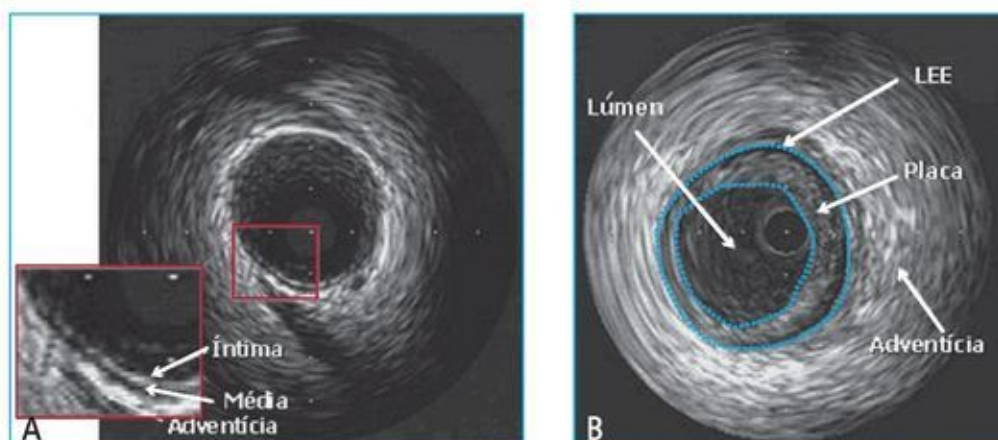


Figura 2.3. Imagens de ultra-som intravascular extraídas de artérias coronárias *in vivo*. A) Artéria normal, sem placa aterosclerótica. Observam-se as camadas íntima, média e adventícia. B) Artéria com uma placa não obstrutiva, sendo toda a região correspondente à íntima (delimitada entre a lâmina elástica externa – LEE – e o lúmen) denominada placa aterosclerótica.

após o posicionamento do transdutor distal à região de interesse. A partir desse momento, inicia-se a varredura do mesmo, gerando secções transversais do vaso-alvo. O deslocamento do cateter na coronária pode ser manual ou automático. Em geral, opta-se pelo procedimento automatizado à velocidade de 0,5 mm/s, o que permite uma posterior quantificação tridimensional das estruturas observadas.

O USIC é seguro e praticamente não adiciona riscos à cineangiografia diagnóstica. O maior estudo a respeito desse tema reuniu 28 centros, totalizando 2.207 exames.¹⁰ Desse total, 2.034 pacientes (92,9%) não apresentaram qualquer evento, 87 (3,9%) apresentaram eventos não relacionados ao aparelho, 63 (2,9%) desenvolveram espasmo coronário, 9 (0,4%) tiveram outras complicações relacionadas ao exame e 14 (0,6%) apresentaram eventos possivelmente relacionados ao USIC.

Correlação com métodos funcionais

A área luminal mínima (ALM) < 4,0 mm² tem sido o parâmetro utilizado para definir obstrução luminal grave ao USIC na maioria das lesões avaliadas, especialmente quando o diâmetro de referência do vaso é maior

do que 3,0 mm.¹¹ Esse parâmetro foi o que melhor se correlacionou com métodos de avaliação de isquemia previamente estabelecidos, como RFF, RFC e cintilografia miocárdica.¹¹ Para lesões de TCE e em vasos de pequeno calibre, outras referências têm sido propostas. Para o TCE, utiliza-se o valor de 6,0 mm² de ALM.¹¹ Para vasos de pequeno calibre (< 2,5 mm de diâmetro), consideram-se significativas as obstruções $\geq 70\%$ do diâmetro de referência.¹¹

Aplicações

OUSIC é um método extremamente versátil, sendo utilizado para fins diagnósticos, como auxiliar durante a ICP, e no ambiente de pesquisas em hemodinâmica (Tabela 2.1).

Tabela 2.1. Indicações clínicas do ultra-som intracoronário

Aplicações diagnósticas

Avaliar a gravidade de lesões sem uma adequada referência angiográfica: TCE, óstio, bifurcações, lesões extensas (> 30 mm de comprimento) e aneurismas

Avaliar a gravidade de lesões intermediárias

Diagnóstico de dissecção espontânea de coronária/hematoma de parede coronária

Avaliação de pontes miocárdicas

Avaliação de compressão extrínseca nas anomalias de artéria coronária

Seguimento de doença vascular do enxerto

Avaliação de reestenose intra-stent

Aplicações em intervenções coronárias percutâneas

Útil para guiar a escolha do material a ser empregado e orientar o implante do stent, especialmente em lesões extensas (> 30 mm). Vasos finos, lesões calcificadas, bifurcações, lesões em TCE, reestenose intra-stent, pontes miocárdicas, anomalias de coronárias, dissecção espontânea de coronária e em diabéticos

Aplicações em pesquisa

Desenvolvimento de novos dispositivos em hemodinâmica (novos stents)

Estudos em doença vascular do enxerto

Estudos para avaliar drogas que afetam a composição da placa aterosclerótica (estatinas, glitazonas, entre outras)

Estudos para avaliar o conteúdo da placa aterosclerótica (estudos em placas vulneráveis)

Aplicações diagnósticas

Na prática clínica, o USIC é utilizado:

- Quando a angiografia não se mostra eficaz para estimar o grau de estenose coronária por conta da ausência de uma região de referência sadia.
- Para avaliar a gravidade de lesões intermediárias.
- Para analisar estruturas intravasculares ou da parede coronária.

Nesse contexto, além de quantificar a área e o grau de obstrução luminal, o método fornece informações morfológicas da região de interesse que podem auxiliar na escolha da melhor estratégia terapêutica durante a realização do procedimento percutâneo.

Em transplantados cardíacos, o USIC tem um papel fundamental no seguimento pós-transplante, em razão da alta incidência de doença vascular do enxerto.¹² Essa enfermidade afeta a parede arterial causando espessamento difuso e estenose concêntrica de grandes extensões das artérias coronárias, dificultando a avaliação angiográfica habitual, por falta de uma referência “normal”, e retardando o diagnóstico da doença.

Na reestenose intra-stent, em especial no contexto dos stents farmacológicos, a utilização do USIC possibilita quantificar o grau de obstrução, definir sua localização (intra-stent ou nas bordas) e avaliar os mecanismos responsáveis pela reestenose (grau de hiperplasia neointimal e grau de expansão e de aposição do stent). Essas informações orientam a escolha do melhor tratamento para o problema, entre dilatação com balão, implante de novo stent ou cirurgia.

Aplicações na ICP

Além de sua utilidade diagnóstica, o USIC é de grande valia quando se opta pela realização de intervenção coronária percutânea. Quando o exame é realizado no momento anterior à angioplastia, possibilita a escolha da melhor estratégia a ser utilizada durante o procedimento (especialmente durante o tratamento de bifurcações, lesões extensas e lesões calcificadas), bem como do tamanho do dispositivo a ser empregado para a região de interesse (stent ou balão). O USIC realizado após o implante inicial do

stent permite ao hemodinamicista avaliar a presença de dissecções nas bordas, o grau de expansão do stent e a adequação da aposição do mesmo. Dessa forma, ele viabiliza um estudo imediato e minucioso do resultado do procedimento, possibilitando a correção dos problemas identificados e a otimização do implante do stent. Na Tabela 2.2 apresentamos um sumário do estudo MUSIC, que é considerado o parâmetro para o implante ótimo de stents coronários.¹³

Apesar de ser uma ferramenta extremamente útil, não existe consenso com base em estudos randomizados quanto ao benefício tardio do emprego do USIC nas ICP, em relação à reestenose clínica ou angiográfica; embora em estudos mais recentes a sua eficácia tenha sido demonstrada, principalmente, em vasos com diâmetro inferior a 3 mm.¹³

Tabela 2.2. Diretrizes do estudo MUSIC para o implante ótimo de stent¹³

Item	Descrição
1	Completa aposição do stent ao longo de todo o comprimento
2	a) Área luminal do stent < 9,0 mm ² :
	Área luminal mínima no interior do stent
	≥ 90% da área luminal média de referência
	≥ 100% da menor área luminal do segmento de referência
	Área luminal da região de entrada proximal do stent
	≥ 90% da área luminal de referência proximal
	b) Área luminal do stent > 9,0 mm ² :
	Área luminal mínima no interior do stent
	≥ 80% da área luminal média de referência
	≥ 90% da menor área luminal do segmento de referência
	Área luminal da região de entrada proximal do stent
	≥ 90% da área luminal de referência proximal
3	Expansão simétrica do stent definida por: $DL_{\min}/DL_{\max} \geq 0,70$, em que DL é o diâmetro luminal

Aplicações em pesquisas

Por ser o método padrão-ouro para visualização de placas ateroscleróticas e componentes intravasculares, o USIC tem sido empregado rotineiramente

ramente em pesquisas, especialmente na avaliação de novos stents (quantificação de hiperplasia neointimal e reestenose),¹⁴ na doença vascular do enxerto,¹² em pesquisas para avaliação da composição e da morfologia da placa aterosclerótica (placa vulnerável)¹⁵ e na pesquisa de fármacos que modificam a composição dessa placa (estatinas, glitazonas, entre outros).¹⁶

Pontos fundamentais do capítulo

- Os métodos de avaliação funcional e o ultra-som intracoronário são indicados, de forma geral, nos casos em que a angiografia coronária não é suficiente para a definição da gravidade das lesões.
- A RFF é o método padrão-ouro para avaliação invasiva de isquemia miocárdica. Um valor inferior a 0,75 é utilizado como referência para a identificação de lesões clinicamente significativas. A RFF também pode ser utilizada para guiar a ICP. De um modo geral, quanto maior o valor da RFF realizada após a ICP, melhor o prognóstico do paciente. Considera-se o implante ótimo quando $RFF_{\text{pós-ICP}} > 0,95$.
- OUSIC é o método padrão-ouro para a visualização da parede arterial coronária. A área luminal mínima inferior a $4,0 \text{ mm}^2$, de um modo geral, identifica lesões clinicamente significativas. Para lesões de TCE, utiliza-se como valor de corte $6,0 \text{ mm}^2$. OUSIC mostra-se útil para guiar ICP complexas e avaliar o implante do stent. Além disso, tem sido frequentemente utilizado em pesquisas na área de hemodinâmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pijls NH et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334(26):1703-8.
2. Erhard I et al. The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography. *Z Kardiol* 2005; 94(5):321-7.
3. Pijls NH et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(21):2105-11.

4. Kruger S et al. Clinical significance of fractional flow reserve for evaluation of functional lesion severity in stent restenosis and native coronary arteries. *Chest* 2005; 128(3):1645-9.
5. Sant'Anna FM et al. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol* 2007; 99(4):504-8.
6. Fearon WF et al. Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J* 2003; 145(5):882-7.
7. Fearon WF et al. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation* 2001; 104(16):1917-22.
8. Pijls NH et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002; 105(25):2950-4.
9. Mintz GS et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1478-92.
10. Hausmann D et al. The safety of intracoronary ultrasound: a multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91(3):623-30.
11. Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(8):839-48.
12. Rahmani M et al. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 2006; 99(8):801-15.
13. Di Mario C et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19(2):207-29.
14. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3):421-9.
15. Muller JE et al. New opportunities for identification and reduction of coronary risk: treatment of vulnerable patients, arteries, and plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8 Suppl):C2-6.
16. Bose D, von Birgelen C, Erbel R. Intravascular ultrasound for the evaluation of therapies targeting coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(9):925-32.

Intervenção coronária percutânea: evolução desde os balões até os stents

Marcus N. Gama
Rodrigo J. Cerci
Eulógio E. Martinez

INTRODUÇÃO/HISTÓRICO

Em 16 de setembro de 1977, na Universidade de Zurique, Andréas Roland Gruentzig desobstruiu a artéria coronária descendente anterior de um paciente que apresentava uma lesão aterosclerótica grave e proximal com um cateter-balão introduzido por um cateter-guia, por meio de uma punção na artéria femoral. Esse foi o marco da intervenção coronária, que deu início a uma nova era de tratamento, mudando o curso da cardiologia. Por isso, a angioplastia coronária é associada a Andréas Gruentzig (1939-1985), mesmo tendo sido precedida por vários desenvolvimentos relacionados a essa técnica.

Em 1958, Sones (Figura 3.1 A) realizou a primeira coronariografia seletiva e desenvolveu a técnica de acesso braquial.¹ Em 1963, Fogarty utilizou um balão para embolectomia arterial, que veio a ser a técnica pioneira de intervenção por cateter.² Em 1967, Judkins (Figura 3.1 B) e Amplatz desenvolveram a via femoral de cinecoronariografia.² Dotter et al. (Figura 3.1 C), em 1964, introduziram o conceito de angioplastia transluminal.^{3,4} Essa técnica consistia em aumentar o lúmen de um vaso estenótico, utilizando um cateter como base. Eles utilizavam uma série de sondas rígidas, de diâmetros progressivamente maiores, sobre um fio-guia que transpassava a lesão estenótica. Suas experiências foram realizadas em vasos periféricos e obtiveram sucesso clínico limitado devido ao elevado perfil dos dilatadores.⁴ Essa técnica também foi utilizada pelos pesquisadores alemães Zeitler e Porstmann.³



Figura 3.1. A: Sones, B: Judkins e C: Dotter.

Gruentzig, em 1974, modificou a técnica e passou a utilizar um balão desinsuflado, em vez das sondas rígidas, para ultrapassar a lesão e, só após ultrapassá-la, insuflava-o para promover a dilatação arterial. Ele tratou 136 pacientes com obstrução periférica femoropoplíteia e 41 com lesão obstrutiva ilíaca, obtendo resultado clínico muito satisfatório.³ Dois anos após, Gruentzig miniaturizou os cateteres-balões e testou o princípio de desobstrução por insuflação em coronárias de cadáveres e cachorros. Ele fez o primeiro teste em um paciente durante uma cirurgia de revascularização, em São Francisco, junto a um grupo de médicos do qual fazia parte Richard Myler.³

Em 16 de setembro de 1977, Gruentzig (Figura 3.2) realizou a primeira angioplastia coronária transluminal percutânea (ATC) (Figura 3.3). A técnica foi realizada em um paciente masculino de 37 anos, portador de angina induzida pelo esforço, após realizar cinecoronariografia prévia que revelou doença uniarterial proximal na artéria descendente anterior.⁵ Um cateter terapêutico foi colocado no óstio da artéria coronária esquerda, e um cateter-balão foi conduzido até a estenose, sem ocorrer alteração no segmento ST, arritmias ou dor precordial. Encorajado, Gruentzig fez a expansão do balão e, como nada ocorreu, repetiu a dilatação até o desaparecimento da estenose residual. Em janeiro de 1979, ele já havia realizado 50 angioplastias, com sucesso em 60% dos casos.⁶

Um pequeno grupo de cardiologistas da época reconheceu o potencial da nova técnica e, ainda em 1979, reuniu-se. Eles criaram um registro de todos os casos de angioplastia, patrocinados pelo National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) americano. Houve uma diversificação dos pacientes e dos tipos de lesão tratadas, até que em 1983 Hartzler realizou a primeira angioplastia primária no infarto agudo do miocárdio. Esse procedimento mudou completamente a história e a evolução clínica dos pacien-



Figura 3.2. Andréas Roland Gruentzig.

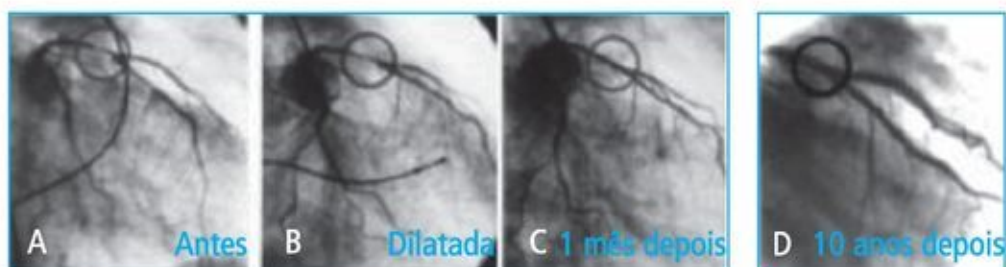


Figura 3.3. Primeira angioplastia coronária transluminal percutânea realizada por Gruentzig, em 1977 (A, B e C). D: em 1987, após dez anos de evolução.

tes com síndrome coronária aguda.⁷ Assim, a ATC se difundiu e passou de 3 mil casos tratados entre 1979 e 1981 para 300 mil, só nos Estados Unidos em 1991, igualando-se ao número de cirurgias de revascularização do miocárdio realizadas naquele ano. A angioplastia permaneceu como única técnica de revascularização baseada em cateter-balão até os anos 1990. O conhecimento de novos dados como o insucesso do procedimento decorrente de lesões calcificadas, ostiais, ou subtotais; a oclusão arterial aguda durante o procedimento; e a ocorrência de reestenose motivou o aparecimento de novas técnicas. E assim novas técnicas ablativas e próteses foram desen-

volvidas. A partir desses dispositivos, o nome angioplastia coronária transluminal percutânea tornou-se inapropriado para todos os procedimentos realizados, sendo substituído por intervenção coronária percutânea (ICP), que inclui todas as modalidades de intervenção. Hoje, são realizadas aproximadamente 2 milhões de ICP anualmente em todo o mundo.⁸

CONCEITO DE ANGIOPLASTIA

A angioplastia coronária tem como finalidade remodelar a placa aterosclerótica de maneira que a lesão obstrutiva se transforme em uma lesão não obstrutiva e estável. Assim, pode-se evitar angina ou infarto do miocárdio e suas conseqüências, inclusive morte cardiovascular.

CRITÉRIOS DE SUCESSO DE ICP¹¹

Sucesso angiográfico

Considera-se sucesso angiográfico a obtenção de lesão residual menor do que 20% em relação ao diâmetro dos stents e menor do que 30% para os balões, associadas à presença de fluxo coronário normal (TIMI 3). Quando mais de uma lesão é tratada, o sucesso angiográfico pode ser total ou parcial, dependendo do número de lesões com sucesso.

Sucesso do procedimento

O sucesso do procedimento envolve sucesso angiográfico sem nenhuma complicação clínica maior (morte, infarto, cirurgia de revascularização miocárdica de emergência) durante a internação.

Sucesso clínico

A curto prazo, o sucesso clínico significa sucesso angiográfico e do procedimento com alívio dos sinais ou sintomas de isquemia miocárdica após a recuperação do paciente. A longo prazo, o sucesso clínico deve permanecer por pelo menos seis meses após o procedimento. O principal fator de insucesso clínico a longo prazo é a reestenose.

O sucesso angiográfico passou de 72% a 74% no período inicial das angioplastias, apenas com balão, para mais de 90% com os stents e as terapias antiplaquetárias atuais. Hoje, o sucesso do procedimento mantém-se em torno de 90% a 95% dos casos.

Material utilizado

- **Cateter-guia:** Existem cateteres-guia de várias formas, calibres e curvaturas. Eles servem de acesso às artérias coronárias ou pontes, para a passagem dos demais materiais necessários à intervenção e à infusão de contraste.
- **Corda-guia:** É um fio-guia de 0,014 polegadas, composto por uma ponta flexível e um corpo rígido. A corda-guia é introduzida na artéria coronária através do cateter-guia, até ultrapassar a lesão a ser dilatada, e serve como mecanismo de deslizamento para o cateter-balão ou outras modalidades terapêuticas.
- **Cateter-balão:** O cateter-balão é a peça mais importante do equipamento usado na angioplastia coronária. Entre 1977 e 1979, era feito de PVC e possuía um único lúmen que era utilizado para aferir a pressão após a lesão, injetar contraste e dilatar o balão. A partir de 1979, Simpson desenvolveu os cateteres de duplo lúmen, que permitiam a insuflação do balão e a injeção de contraste independentemente. Hoje, são utilizados cateteres chamados *monorail*, nos quais o fio-guia percorre apenas os 30 cm distais do corpo do cateter-balão, permitindo rápida troca do cateter-balão por apenas um operador.

ANGIOPLASTIA POR BALÃO

A dilatação com o uso do balão é capaz de causar o que tem sido chamado de lesão controlada sobre a artéria coronária. O mecanismo de ação do balão é de esticar e romper a placa aterosclerótica na parede arterial (Figura 3.4), sendo uma ação secundária redistribuir a placa no eixo longitudinal do vaso. Mesmo com esses mecanismos de ação bastante agressivos, levando a ruptura da íntima e recolhimento elástico em 30% a 35% dos casos, o balão isoladamente alivia os sintomas em cerca de 90% dos pacientes tratados.

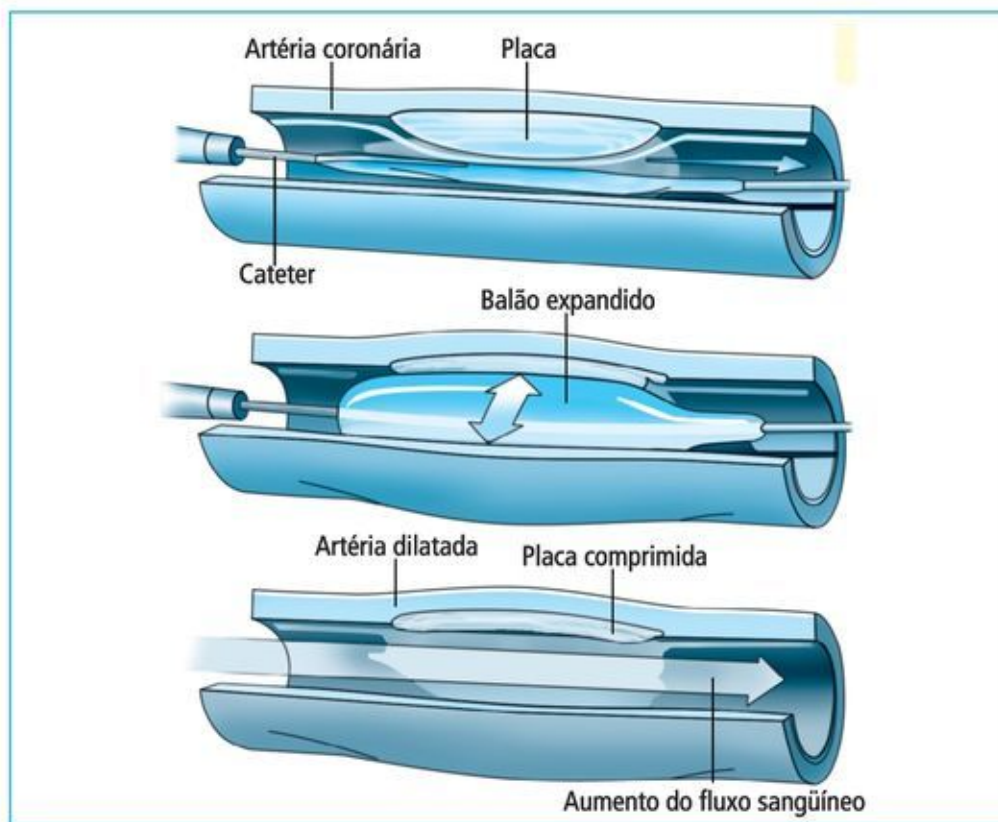


Figura 3.4. Mecanismo de ação do balão.

Inicialmente, a ATC foi realizada apenas em pacientes selecionados, com lesões únicas, focais (< 15 mm), não calcificadas e em vasos proximais. Nas décadas seguintes, a melhora dos resultados acompanhada de desenvolvimento técnico, tanto dos materiais como dos operadores, possibilitou o tratamento de pacientes com doença multiarterial, anatomia complexa e função ventricular esquerda diminuída (FE < 40%). Entretanto, três pontos foram reconhecidos como limitações do método: insucesso da técnica, caracterizado pela observação de estenoses residuais maiores que 50% em 10% a 35% dos casos;⁹ oclusão aguda durante o procedimento, ocorrendo em 5% a 8% dos pacientes,¹⁰ o que implicava em necessidade de cirurgia de emergência em 3% a 5% dos casos; e recorrência dos sintomas em 15% a 30% dos pacientes entre o terceiro e o nono meses após o procedimento inicial.⁹

Toda a pesquisa em torno da intervenção coronária até os dias de hoje objetivou reduzir essas complicações. A redução da oclusão aguda se deveu principalmente à introdução dos stents convencionais associados à administração prolongada de drogas antiplaquetárias. A utilização dos stents propicia estabilização do endotélio em casos de dissecções graves, com retenção de contraste, após a dilatação com o balão. Quanto à reestenose, diversos dispositivos e drogas foram testados nos últimos vinte anos. Destacam-se os stents farmacológicos que reduziram a taxa de reestenose para menos de 10% na maioria dos subgrupos de pacientes estudados. Hoje, a ATC por balão é realizada isoladamente em apenas 15% dos casos, para tratar lesões em vasos de pequeno calibre (< 2,5 mm), estenoses focais em anastomoses distais de pontes de safena e em reestenoses focais de stents. A técnica também é utilizada como tratamento adjunto, facilitando a dilatação da lesão (pré-dilatação) ou expandindo (pós-dilatação) o stent.

No banco de dados do InCor, em um universo de 13.176 procedimentos realizados desde setembro de 1998 até março de 2007, a utilização isolada de ATC por balão ocorre atualmente em 13% das lesões tratadas. Em 37% das lesões, faz-se a pré-dilatação com o balão; e nos 50% restantes, o tratamento é realizado com o implante direto do stent.

CUTTING BALLOON

O *cutting balloon* é um balão convencional que possui três ou quatro microlâminas em sua superfície, que rompem a placa de maneira linear durante sua expansão (Figura 3.5). Ele pode ser utilizado em lesões com insucesso inicial da dilatação e em lesões ostiais. Curiosamente, quando se insufla o balão para tratar reestenoses intra-stent observa-se com frequência que, durante a insuflação, o balão escorrega de dentro do stent para segmentos arteriais adjacentes (efeito “semente de melancia”). O *cutting balloon* parece reduzir a probabilidade desse fenômeno.

ATERECTOMIA CORONÁRIA DIRECIONAL

O mecanismo de ação da aterectomia direcional envolve incisar os componentes da placa aterosclerótica com uma lâmina, recolher o material em um dispositivo e removê-lo do vaso. Observou-se que esse dispositivo é



Figura 3.5. *Cutting balloon.*

efetivo em lesões com grande carga de placa, nas quais a redistribuição do seu conteúdo poderia comprometer ramos laterais importantes. Diversos estudos randomizados, como o CAVEAT¹² e o CCAT, não demonstraram superioridade da aterectomia sobre a angioplastia convencional quanto à reestenose. Outros estudos como o BOAT, o SOLD e o AMIGO *Trial* não demonstraram redução da revascularização do vaso-alvo, mortalidade ou IAM ao utilizar a aterectomia antes do implante dos stents.

Hoje, a aterectomia direcional não tem sido mais utilizada e não está mais disponível em nosso meio.

ATERECTOMIA ROTACIONAL

A aterectomia rotacional usando o Rotablator® (Figura 3.6) remove a placa ateromatosa utilizando uma sonda coberta por pequenos pedaços de diamantes que giram em alta velocidade e avançam sobre a placa. Cinco estudos randomizados (ERBAC, STRATUS, DART, SPORT e ARTIST) compararam a aterectomia rotacional com angioplastia por balão e stents, sem demonstrar um grande benefício do ponto de vista clínico. Hoje, ela é pouco utilizada e está reservada para os casos em que o balão ou o stent não podem ser utilizados como terapia inicial, tais como:

- Lesão aorto-ostial do tronco da artéria coronária esquerda ou da artéria coronária direita.

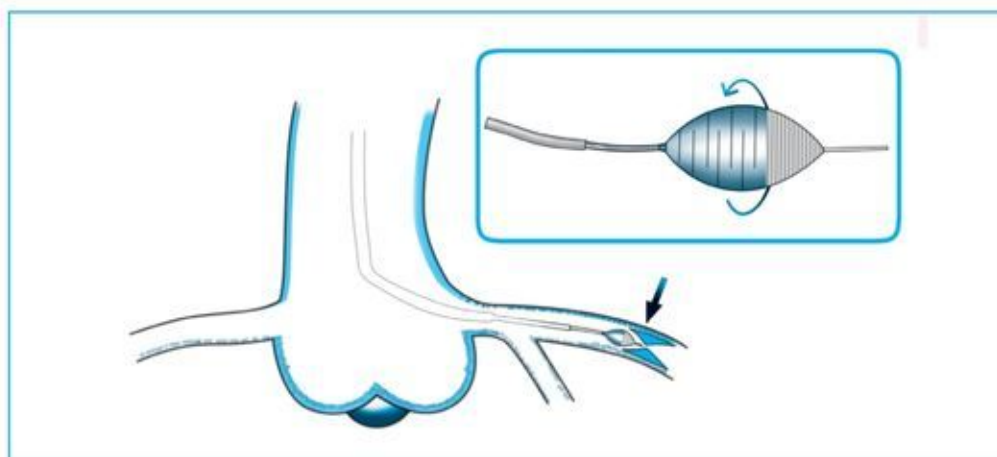


Figura 3.6. Rotablator®.

- Lesões muito calcificadas ou fibrosadas quando o balão não consegue dilatar a lesão, ou quando não se pode ultrapassar a lesão com o balão.
- Lesões de bifurcação calcificadas.

STENTS CONVENCIONAIS E FARMACOLÓGICOS

Stents são estruturas metálicas implantadas em um segmento da artéria coronária lesada por placa aterosclerótica, com o objetivo de manter o maior diâmetro luminal e a patência do vaso. Os stents coronários reduziram as complicações agudas por dissecção e melhoraram o sucesso clínico comparado à ATC com balão. Esse sucesso se deveu ao fato de o stent conseguir “colar” as dissecções, manter o lúmen arterial com um maior diâmetro inicial e se opor ao recolhimento elástico inicial e ao remodelamento vascular tardio causados pelo balão. Hoje, o uso dos stents ultrapassou a cirurgia como método de revascularização mais utilizado no mundo.

O termo stent vem da prótese dentária desenvolvida por Charles Stent (1807-1885) em Londres. Em 1986, Sigwart et al.¹³ implantaram o primeiro stent auto-expansível (*wallstent*) nas artérias coronárias humanas de oito pacientes.¹³

Em 1994, dois estudos randomizados (STRESS e BENESTENT) comparando a ATC convencional por balão com o implante eletivo do stent Palmaz-Schatz demonstraram maiores diâmetros luminiais iniciais,

menores números de dissecções residuais, menores frequências de oclusões subagudas das lesões-alvo e 20% a 30% de redução de reestenoses clínicas e angiográficas favorecendo os stents.^{14,15}

Como as taxas de trombose aguda iniciais pareciam elevadas, eram utilizadas combinações de anticoagulantes (AAS, dipiridamol, dextran, varfarina, heparina), com altas taxas de complicações vasculares e hemorrágicas. Em 1995, Colombo et al. associaram drogas antiplaquetárias (AAS e ticlopidina) à utilização rotineira de implante do stent com alta pressão (> 12 atm), guiada por ultra-som intracoronário, reduzindo a incidência de trombose para 1% a 2%, com redução também das complicações vasculares e hemorrágicas. A partir daí, ampliaram-se as indicações da ICP, e passaram a ser realizados procedimentos em pacientes com anatomias cada vez mais complexas. Houve uma verdadeira revolução tecnológica com uma corrida das indústrias de materiais médicos na procura por um stent “ideal”. Hoje, existe mais de uma centena de stents de configurações, composições, tamanhos, modos de implante e revestimentos diferentes, e a reestenose passou a ser a principal meta a ser transposta (Figura 3.7).

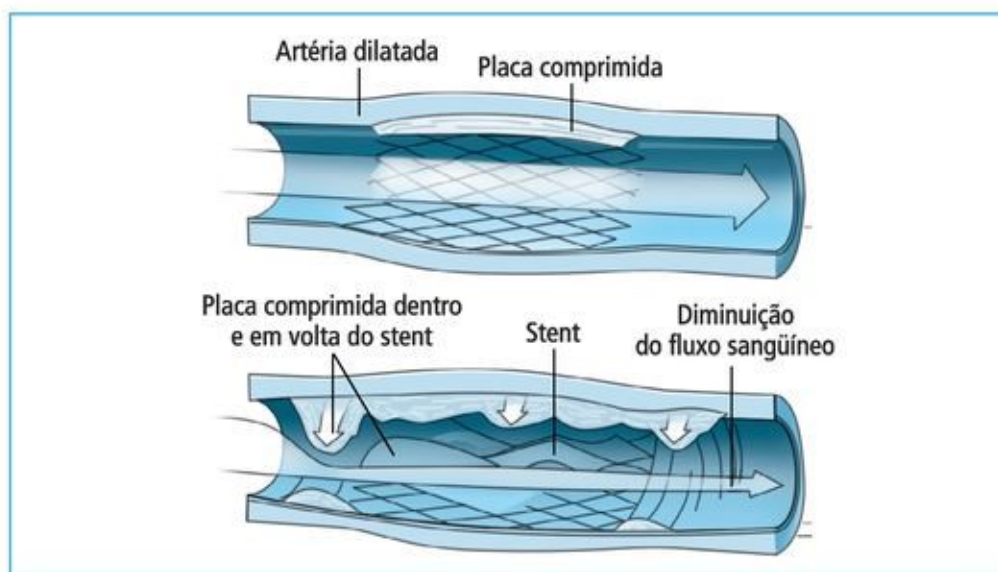


Figura 3.7. Reestenose intra-stent.

Os stents farmacológicos surgiram com a finalidade de reduzir ainda mais a proliferação neointimal, que é a principal causa de reestenose dos stents. Eles agem pela liberação local de drogas antiproliferativas por um polímero que envolve a estrutura metálica. O polímero é um revestimento, geralmente de plástico, que regula a liberação gradual da droga na parede do vaso. As principais drogas utilizadas com os stents de hoje e que tiveram sucesso imediato na redução da reestenose são o sirolimus e seus derivados e o paclitaxel. O stent com sirolimus foi testado em diversos estudos clínicos (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, SES-SMART, DIABETES), que demonstraram uma redução de 70% a 80% nas taxas de reestenose angiográfica e recorrência clínica (revascularização do vaso-alvo) em um ano, se comparados aos stents convencionais;¹⁶ da mesma forma, o stent com paclitaxel, após ser extensamente testado em estudos clínicos (TAXUS I, TAXUS II, TAXUS IV, TAXUS VI), demonstrou uma redução na reestenose angiográfica e na revascularização de vaso-alvo de 70% a 75% quando comparado ao stent convencional de controle.¹⁷

CONCLUSÃO

Não há dúvidas de que a evolução da terapêutica coronária intervencionista foi uma das mais rápidas e surpreendentes da história da medicina, graças ao melhor conhecimento fisiopatológico da doença aterosclerótica e a pesquisadores visionários e corajosos que enxergaram muito além de seu tempo.

Também é inegável que essa tecnologia tem muito a se desenvolver, e possivelmente em um intervalo ainda mais curto. Em breve, provavelmente, teremos acesso a stents farmacológicos ainda mais eficazes, stents degradáveis e drogas antiplaquetárias e antitrombóticas mais potentes, com efeitos mais controláveis e menores complicações, além de mecanismos de identificar as placas ateroscleróticas mais suscetíveis à instabilização (placas vulneráveis) e promover seu tratamento profilático, evitando assim os eventos coronários que muitas vezes são catastróficos.

Pontos fundamentais do capítulo

- Andréas Gruentzig foi o pioneiro na intervenção coronária ao realizar a primeira angioplastia, em setembro de 1977.
- Entre os diversos dispositivos desenvolvidos nos últimos trinta anos, destacam-se os stents convencionais e farmacológicos, que efetivamente reduziram as taxas de complicações relacionadas ao procedimento.
- Atualmente, a intervenção coronária percutânea é o método de revascularização miocárdica mais utilizado no mundo, com mais de 2 milhões de procedimentos realizados anualmente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sones Jr. FM, Shirey EK, Proudfit WL, Westcott RN. Cinecoronary arteriography. *Circulation* 1959; 20:773.
2. Hurst JW. History of cardiac catheterization. In: King III SB, Douglas JS (Eds.) *Coronary arteriography and angioplasty*. New York: McGraw-Hill; 1985:5-6.
3. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995; 129:146-72.
4. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30:654-70.
5. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263.
6. Gruentzig A, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301:61-8.
7. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106:965-73.
8. American Heart Association. 2004 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2003.
9. Detre K, Yeh W, Kelsey S, Williams D, Desvigne-Nickens P, Holmes Jr. D. Has improvement in PTCA intervention affects long term prognosis? The NHLBI PTCA registry experience. *Circulation* 1995; 91(12):2868-75.
10. de Feyter P, van den Brand M, Larman GJ, van Domburg R, Serruys PW, Suryapranata H. Acute coronary occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty: frequency, prediction, clinical course, management and follow-up. *Circulation* 1991; 84(1):446.

11. American College of Cardiology/American Heart Association. Smith Jr. SC et al. 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Artery Intervention. A report of the ACC/AHA/SCAI Task Force on Practice Guidelines. Disponível em: <http://www.acc.org>, <http://www.americanheart.org> e <http://www.scai.org>.
12. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA et al. A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993; 329:221-7.
13. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316:701-6.
14. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:489-95.
15. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Reestenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
16. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents *versus* standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23.
17. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-31.

Entendendo a reestenose

Eulógio E. Martinez
Elcio Pfeferman
Leonardo A. Nunes

INTRODUÇÃO

A reestenose pós-intervenção coronária percutânea foi praticamente abolida com o desenvolvimento dos stents farmacológicos; no entanto, ainda é um problema comum após o implante de stents convencionais (não farmacológicos). A frequência e a gravidade da ocorrência das reestenoses dependem das características do paciente, da morfologia da lesão e do tipo de intervenção realizada. Esse fenômeno ocorre em torno de 20% a 50% das intervenções com balão e de 10% a 30% das intervenções realizadas com os stents convencionais. Nos estudos em que há pouca seleção de pacientes, do chamado “mundo real”, a reestenose intra-stent pode chegar a 40%.

É lógico que se essas porcentagens representassem o reaparecimento de sintomas ou a positivação de testes de isquemia, ou seja, a necessidade de nova revascularização, a angioplastia já teria sido abandonada há muitos anos. Não teria havido, principalmente, o impressionante aumento da sua indicação a partir do desenvolvimento dos stents, com o que praticamente desapareceram as complicações agudas dos procedimentos. Qual é, então, o real significado dessas altas porcentagens de reestenose, publicadas pelos próprios laboratórios de cardiologia intervencionista? A explicação decorre basicamente das características dessa especialidade, que nasceu já na era moderna da medicina baseada em evidências. Todos os passos do procedimento foram avaliados por grandes estudos multicêntricos inter-

nacionais, em que as várias opções para cada decisão têm sido cuidadosamente analisadas: todos os itens do tratamento farmacológico adjunto; o momento mais adequado para a intervenção nas diferentes apresentações clínicas da doença coronária; a utilização ideal dos instrumentos que removem fragmentos da placa de ateroma; a indicação de métodos que permitem a análise mais detalhada da anatomia arterial, como a ultra-sonografia intracoronária; e a melhor maneira de se proceder com relação aos cuidados com o local da punção arterial. Antes do desenvolvimento dos stents farmacológicos, cujo objetivo é reduzir a proliferação neointimal e conseqüentemente os índices de reestenose, inúmeros recursos tecnológicos foram utilizados, como diferentes desenhos, diferentes ligas metálicas, redução da espessura da malha e variações na composição do material que recobre as hastes metálicas.

Na maioria das vezes, a reestenose, quando ocorre, manifesta-se nos primeiros seis meses que se seguem ao implante do stent. Assim, em estudos randomizados realizava-se uma coronariografia de controle seis a nove meses após o implante, comparando-se os índices de reestenose dos diferentes tipos de stents. Para essa comparação, houve necessidade de uma definição angiográfica de reestenose. O grau de estenose escolhido deveria apresentar sensibilidade e especificidade adequadas em relação ao reaparecimento da angina e/ou à positivação dos testes provocadores de isquemia; ou ainda, de maneira mais geral, ao surgimento de eventos clínicos relacionados ao vaso tratado, como recorrência dos sintomas, isquemia, infarto agudo do miocárdio e necessidade de nova revascularização por angioplastia ou cirurgia. Em outras palavras, o índice de reestenose angiográfica deveria refletir a incidência de reestenose com repercussão clínica. Em estudos que envolveram grande número de pacientes, observou-se que a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para a detecção de reaparecimento de isquemia era obtida quando se definia a reestenose angiográfica como a redução de 50% do diâmetro arterial no local de implante do stent. No entanto, enquanto reestenoses angiográficas superiores a 70% apresentam alta especificidade com relação à ocorrência de angina aos esforços ou à demonstração de isquemia em testes provocativos, estenoses de 50% a 70%, as mais freqüentes, têm significado clínico em relação à presença de angina ou de isquemia em cerca de apenas um quarto dos casos. Assim se explica que, de maneira geral, os índices da chamada reestenose angiográfica

representem aproximadamente o dobro dos valores dos correspondentes índices de reestenose com significado clínico.¹

Vale lembrar que na maioria das angioplastias realizadas com adequada expansão de stents convencionais modernos, de hastes delgadas, malhas abertas e manufaturados com ligas metálicas especiais, o índice de reestenose angiográfica oscila ao redor de 20%, o que equivale a índices de reestenose com significado clínico de cerca de 10%. Em outras palavras, 90% dos pacientes estarão livres de sintomas anginosos. Esse fato explica, a nosso ver, uma verdadeira explosão de indicações de intervenções coronárias percutâneas no Brasil, assim como em todos os países mais desenvolvidos do mundo.

FISIOPATOLOGIA

O processo de reestenose tem como estímulo inicial a injúria da parede arterial causada pelo balão e/ou pelo stent, o que inicia uma série de eventos que envolvem processo inflamatório, mecanismos trombóticos, hiperplasia intimal e alterações geométricas agudas e/ou crônicas da parede do vaso. Tais mecanismos serão descritos de maneira sumária, na seqüência temporal de ocorrência, para melhor compreensão.

Recuo elástico e trombose mural

Nas primeiras horas após a angioplastia, pode ocorrer redução luminal devida a recuo elástico e trombose mural. O recuo elástico precoce pode indicar que, além da dilatação da lesão, tenha havido distensão da parede arterial. Como já demonstrado por Rodriguez et al.,² esse é um importante elemento preditor de reestenose tardia, após angioplastia com balão. É importante assinalar que os stents previnem o recuo elástico.

A trombose mural é um processo multifatorial que envolve primariamente o tamanho do balão, a pressão por ele exercida, o tempo de insuflação e as características do stent. Em resumo, a trombose mural é diretamente relacionada aos diversos fatores responsáveis pela injúria arterial. O trombo mural parece funcionar como substrato para a migração de células musculares lisas e sua proliferação. A desnudação endotelial faz a parede arterial perder os fatores antitrombóticos derivados do endotélio, como fa-

tor relaxante derivado do endotélio, prostaglandinas e ativador tecidual do plasminogênio, o que facilita a adesão e a agregação plaquetárias. As plaquetas posteriormente se desgranulam, liberando uma série de substâncias procoagulantes, vasoconstritoras e mitogênicas, como trombina, fator de crescimento derivado das plaquetas, tromboxano A₂, serotonina, adenosina difosfato, fibronectina, fator V e fibrinogênio. O mecanismo final da agregação plaquetária envolve as ligações dos receptores IIb/IIIa ao fibrinogênio, fator de von Willebrand e fibronectina. Após sua formação, o trombo mural é infiltrado por células inflamatórias e musculares lisas.

Proliferação neointimal

A proliferação neointimal é caracterizada pela proliferação de células musculares lisas e pela síntese de matriz extracelular no local da lesão. Primeiramente, as células musculares lisas são ativadas como consequência da trombose mural e por fatores de crescimento, principalmente representados pelo fator de crescimento dos fibroblastos – mais potente estimulante da proliferação de células musculares lisas. Em seguida, demonstrou-se que o fator de crescimento derivado das plaquetas (também expresso por macrófagos e células musculares lisas) induz a migração das células musculares lisas da camada média para a íntima.³

As células musculares lisas de lesões reestenóticas apresentam um aumento de duas a três vezes na atividade proliferativa e migratória quando comparadas a células das lesões ateroscleróticas primárias.⁴ Na camada íntima, as células musculares lisas proliferam e apresentam-se fenotipicamente modificadas, sob a ação de citocinas e de vários fatores (de crescimento básico dos fibroblastos, de crescimento similar à insulina, de crescimento epidérmico, de crescimento transformador tipo beta, e outros).⁵ O formato contrátil ou quiescente é o aspecto normal da célula muscular lisa na camada média arterial. Durante a evolução do processo de reestenose, a célula muscular lisa migra para a íntima e sofre alteração fenotípica. Ela deixa de ser contrátil para se tornar proliferativa, e adquire capacidade sintética, o que, em adição à infiltração de colágeno, traduz-se em progressivo aumento da espessura da neointima por proliferação celular e produção de matriz extracelular. O aumento do volume da neointima é responsável pela redução do calibre arterial no segmento submetido ao implante do stent.

Remodelamento arterial

Glagov et al.⁶ descreveram a capacidade da parede arterial de acomodar placas ateroscleróticas, criando dilatações arteriais localizadas com conseqüente manutenção das dimensões normais da luz vascular. Assim, em fases iniciais da progressão da lesão aterosclerótica, a redução do lúmen arterial é evitada pela dilatação do segmento afetado. Tal mecanismo é denominado remodelamento arterial, o que também faz parte da resposta vascular ao trauma representado pela angioplastia. No entanto, após a dilatação arterial pode ocorrer redução luminal devida à disfunção do mecanismo de remodelamento. Esse fenômeno é denominado remodelamento negativo, podendo ser responsável por grande perda luminal tardia. Pressupõe-se que essa redução generalizada do calibre vascular seja mediada por fibrose retrátil da parede arterial, processo que pode ocorrer associado ou não à hiperplasia neointimal. Após a angioplastia com balão, é provável que o remodelamento negativo seja o principal mecanismo responsável pela reestenose. Sua ocorrência é, no entanto, praticamente nula após o implante de stents, cuja força radial é suficiente para impedir a retração arterial, fazendo com que a reestenose seja causada exclusivamente por proliferação neointimal.

PREDITORES E CLASSIFICAÇÃO DA REESTENOSE

O risco de reestenose tem sido atribuído a fatores clínicos, achados angiográficos, achados ultra-sonográficos e fatores morfológicos relacionados à lesão. Vasos de diâmetro reduzido e lesões longas são duas importantes características relacionadas ao seu aparecimento. O aumento da taxa de reestenose em pacientes diabéticos está relacionado, entre outros fatores, à disfunção endotelial e a alterações na produção de fatores de crescimento, além do aumento da agregação plaquetária e da trombogenicidade. Como já mencionado, as características do stent influenciam diretamente as taxas de reestenose. Stents com hastes mais finas, por exemplo, têm se associado a menor incidência de reestenose. O diâmetro luminal mínimo verificado após a angioplastia é o fator morfológico mais importante. Um diâmetro luminal mínimo menor que 2,6-3,0 mm é importante preditor de reestenose.

Os fatores preditores relacionados ao paciente são: sexo feminino, doença multiarterial, síndrome coronária aguda, diabetes e reestenose pré-*via*; e aqueles relacionados ao procedimento e às características da lesão são: diâmetro do vaso, comprimento da lesão ou do stent, diâmetro luminal mínimo pré-ATC, diâmetro luminal mínimo pós-ATC, lesões ostiais, lesões em pontes de safena e oclusões totais.

Mehran et al.⁷ classificaram a reestenose intra-stent (RIS) de acordo com seu aspecto angiográfico. Os autores estudaram 245 pacientes e definiram quatro padrões fundamentais, com as respectivas freqüências de ocorrência (Figura 4.1): I, focal (42%); II, difuso (21%); III, proliferativo (30%) e IV, oclusão total (7%).

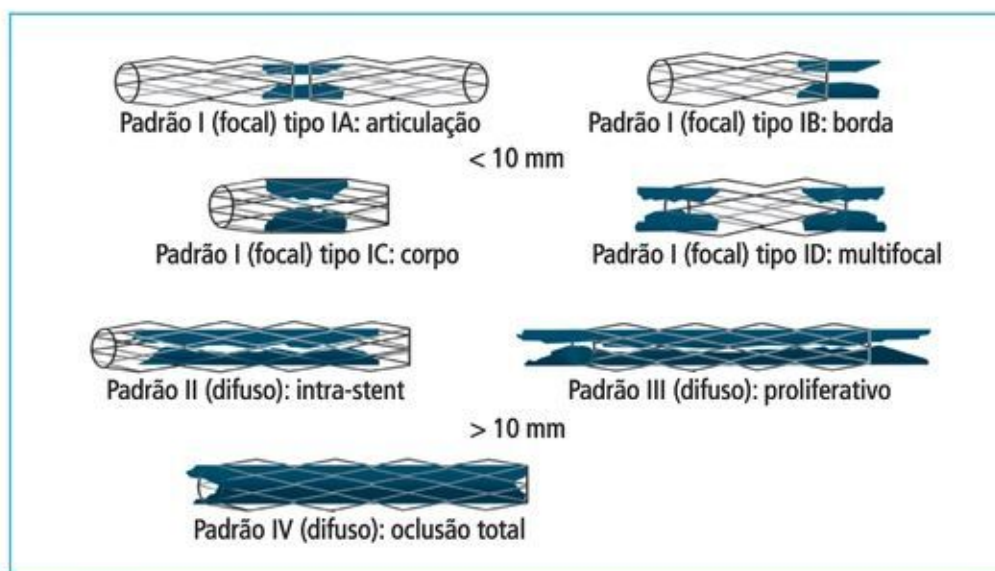


Figura 4.1. Classificação dos padrões de reestenose.

As dilatações por balão das lesões reestenóticas focais resultam em índices de sucesso a longo prazo bastante superiores aos observados na dilatação de reestenoses difusas, proliferativas e, principalmente, naquelas de obstruções totais.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DA REESTENOSE

Assim como na doença coronária de modo geral, a reestenose pós-intervenção coronária percutânea pode acarretar repercussões isquêmicas de maior ou menor intensidade e importância clínica, dependendo de uma série de condições como a severidade; o mecanismo predominante e a velocidade da reobstrução; a anatomia coronária subjacente, tanto no que se refere ao vaso e ao segmento tratado quanto no que se refere às demais artérias; a função ventricular; e a presença ou não de circulação colateral. Acrescentem-se a isso os efeitos agravantes decorrentes de comorbidades ou atenuantes como o uso de drogas antianginosas. Por outro lado, a fisiopatologia da reestenose, processo que culmina com hiperplasia neointimal, implica em uma apresentação clínica em geral diferente daquela observada em decorrência do desenvolvimento e da instabilização da doença aterosclerótica.

Assim, a reestenose costuma se expressar na forma de um evento clínico cuja ocorrência se dá, em sua quase totalidade, dentro dos primeiros seis meses pós-intervenção, sendo que o intervalo entre o primeiro e o terceiro mês representa o período crítico no qual o processo se dá com maior intensidade e frequência. A progressão da perda luminal após seis meses é rara. Em trabalho realizado no InCor HC-FMUSP,⁸ demonstramos regressão significativa do grau de obstrução da luz vascular entre seis e doze meses após o implante de stents convencionais. Em função disso, a recorrência de sinais e sintomas isquêmicos decorrentes da reestenose dá-se predominantemente nos primeiros seis meses, devendo, após esse período, ser mais provavelmente atribuída à progressão da doença aterosclerótica e não ao processo reestenótico. Tradicionalmente, a apresentação clínica da reestenose tem sido vista como um evento essencialmente benigno quando comparado à típica instabilização de uma placa aterosclerótica não tratada. A manifestação clínica clássica da reestenose seria a angina estável, com incidência de síndromes isquêmicas agudas não maior do que 2% e de morte em menos de 1%. No entanto, alguns autores, a partir da análise de grandes séries consecutivas de pacientes, têm associado o fenômeno da reestenose a uma apresentação clínica não tão benigna. Nayak et al.,⁹ em casuística de 2.462 intervenções com 8,6% de reestenose clínica, tiveram 10,4% dos casos apresentando-se na forma de infarto agudo do miocárdio. Bainey et al.,¹⁰ ao analisarem 12.492 pacientes submetidos a implante de

stents convencionais, dos quais 6% tiveram diagnóstico de reestenose clínica, verificaram incidência de 52,2% de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de segmento ST e 18,5 % de infarto com supradesnivelamento de ST, enquanto em apenas 25,3% a apresentação clínica foi de angina de esforço. De maneira análoga, em trabalho publicado por Chen et al.,¹¹ mais de 30% das reestenoses clínicas de 1.186 pacientes tratados com stents convencionais manifestaram-se na forma de síndromes isquêmicas agudas.

Em publicação proveniente do Washington Hospital Center, Steinberg et al.¹² relataram recentemente a comparação entre a evolução clínica hospitalar e a tardia de pacientes portadores de reestenose de stents não farmacológicos, expressas clinicamente na forma de síndromes estáveis com a de pacientes nos quais a reestenose se manifestou na forma de angina instável ou de infarto do miocárdio. No total, foram analisados 2.539 pacientes internados em decorrência de reestenose intra-stent, dos quais 19,2% eram assintomáticos, 27,5% relatavam angina a esforços, 46,6% apresentavam angina instável e 6,7% sofreram infarto do miocárdio como manifestação clínica da reestenose. A mortalidade aos trinta e aos sessenta dias foi semelhante quando se compararam os pacientes internados com síndromes estáveis (1,0% e 3,3%) com aqueles que apresentaram síndromes isquêmicas instáveis (1,2% e 3,4%). De maneira análoga, a ocorrência de novo infarto aos três e aos seis meses foi semelhante entre os pacientes com síndromes estáveis (1,4% e 4,3%) e os que apresentaram síndromes instáveis (1,3% e 4,7%). Os autores concluíram que a reestenose intra-stent que se manifesta na forma de síndrome instável, apesar de comum, associa-se à baixa incidência de eventos cardíacos graves, semelhante à observada quando da manifestação na forma de síndromes estáveis.

Provas de indução de isquemia para detecção de RIS

Na prática clínica, a indicação da realização de testes não invasivos de indução de isquemia como rotina após intervenção percutânea não segue regras rígidas, por não haver dados inequívocos na literatura que comprovem seu benefício, principalmente no que diz respeito à detecção de RIS em pacientes assintomáticos. A correlação desses exames com os achados angiográficos esbarra em problemas como revascularização incompleta, per-

das lumbais de magnitude angiograficamente duvidosa, miocardiopatias e alterações eletrocardiográficas de base como bloqueio do ramo esquerdo, além de vários outros fatores inerentes aos próprios métodos diagnósticos. Portanto, não são de realização obrigatória, devendo sua indicação seguir os ditames habituais preconizados na investigação da isquemia miocárdica, com a ressalva de que, quando se refere a pacientes com anatomia coronária já bem conhecida e recentemente estudada, a investigação estará direcionada quase exclusivamente à área irrigada pela artéria tratada. Em linhas gerais, a solicitação de provas de isquemia em pacientes assintomáticos no período de maior risco de RIS (primeiros seis meses) tem indicações aceitáveis nas seguintes situações clínicas: intervenção realizada em artéria responsável por grande área de risco ou em condições especialmente propensas a RIS; pacientes que já não apresentavam sintomas antes do procedimento; pacientes nos quais o resultado angiográfico do implante do stent não tenha sido satisfatório; relato de sintomas duvidosos, que podem ou não representar reestenose; e pacientes com antecedentes de RIS. Por outro lado, pacientes previamente sintomáticos e que após o procedimento mantêm-se assintomáticos, ou aqueles submetidos a revascularização incompleta nos quais a prova de isquemia tende a manter-se positiva na área que foi abordada podem ser seguidos clinicamente sem a realização de provas de isquemia.

Pacientes que se tornam franca e tipicamente sintomáticos após a intervenção percutânea, principalmente após um período de remissão dos sintomas, normalmente não necessitam de provas não invasivas, podendo ser enviados diretamente para estudo hemodinâmico. Por outro lado, em sintomáticos nos quais a revascularização tenha sido incompleta, a prova de indução de isquemia terá boa indicação se houver necessidade de distinção entre a área comprometida pela eventual RIS e a área não revascularizada.

O teste ergométrico, apesar de possuir baixa sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico de RIS, é freqüentemente usado no seguimento clínico de pacientes em razão de sua grande disponibilidade, do baixo custo envolvido e de estudos que revelam alguns aspectos que justificam sua utilização com indicações específicas. Malenkianpour et al.,¹³ por exemplo, encontraram boa sensibilidade, boa especificidade e elevados valores preditivos positivo e negativo do teste de esforço quando o diagnóstico de reestenose foi feito por ultra-som intracoronário, diferentemente-

te de quando os resultados dos testes ergométricos foram comparados ao diagnóstico de reestenose por métodos angiográficos. Além disso, o teste ergométrico convencional, apesar de possuir baixa sensibilidade e baixa especificidade, tem alto valor preditivo negativo (87,5%) para o diagnóstico de reestenose, como relatado por Babapulle et al.¹⁴ Nesse estudo, assim como no de Chalela et al.,¹⁵ verificou-se que uma boa capacidade de exercício torna a presença de reestenose altamente improvável.

É importante salientar que esses estudos, assim como a maioria dos estudos realizados, referem-se ao uso rotineiro do teste de esforço para o diagnóstico não invasivo de reestenose em pacientes assintomáticos, entre os quais a frequência de RIS é pequena. Esse fato determina maior incidência de resultados falso-positivos. No entanto, quando utilizado com indicações mais precisas, como as descritas anteriormente, o teste de esforço pode ser um exame útil na detecção da RIS, além de ser útil também na programação de reabilitação física após o procedimento.

De maneira geral, os métodos que associam imagem à indução de isquemia são superiores ao teste de esforço simples para identificar RIS. Dori et al.,¹⁶ em revisão da literatura, encontraram acurácia diagnóstica para cintilografia de 84%; para o ecocardiograma de estresse, de 82%; e para o teste de esforço, de 62%.

A associação da cintilografia de perfusão miocárdica com o teste de esforço aumenta sobremaneira a acurácia diagnóstica em relação à reestenose. Garzon et al.¹⁷, em metanálise, encontraram sensibilidade de 87% e especificidade de 78% para detecção de reestenoses maiores do que 50%; enquanto para reestenoses maiores de 70% esses percentuais elevaram-se para 94% e 89%, respectivamente. As sociedades americanas de cardiologia (ACC, AHA e ASNC) não recomendam seu uso rotineiro;¹⁸ no entanto, esse assunto ainda é objeto de grande controvérsia, uma vez que vários autores têm argumentado, com base em seguimento de pacientes submetidos à cintilografia de rotina pós-implante de stents convencionais, que a presença de isquemia silenciosa associa-se a um prognóstico ruim, até comparável com o de pacientes com isquemia clinicamente manifestada. Alimentam essa controvérsia resultados como os obtidos no estudo ADORE,¹⁹ no qual foram comparados pacientes submetidos à cintilografia de rotina com outro grupo no qual o exame foi realizado mediante indicação clínica específica. Os resultados evidenciaram número equivalente de procedimentos hemo-

dinâmicos diagnósticos e terapêuticos em ambos os grupos, além de evolução clínica semelhante.

Em nossa experiência, recentemente publicada,²⁰ a realização precoce de cintilografia de perfusão miocárdica após o implante de stent demonstrou-se útil para o diagnóstico de RIS ou do desenvolvimento de lesões obstrutivas em outros ramos da circulação coronária. Os resultados de cintilografias realizadas aproximadamente seis meses após a intervenção foram comparados com os das cintilografias realizadas precocemente (em média 48 horas após o implante). Observamos que, na ausência de RIS, cintilografias realizadas mais tardiamente, em comparação com cintilografias realizadas precocemente após o implante, demonstram progressiva redução do defeito de perfusão da área de irrigação da artéria tratada. Por outro lado, aumentos do grau de defeito de perfusão são altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de RIS.

CONCLUSÃO

Apesar de a reestenose ocorrer muito excepcionalmente quando da utilização de stents farmacológicos, a incidência de reestenose angiográfica ocorre com frequência relativamente alta após o implante de stents convencionais. A reestenose angiográfica, no entanto, apresenta pouca correlação com a reestenose verdadeira, que é acompanhada de reaparecimento das manifestações de isquemia miocárdica. O fenômeno decorre de proliferação neointimal, que, via de regra, atinge seu máximo desenvolvimento por volta do sexto mês após o implante dos stents e tende a regredir a partir de então. Esses dois fatores (baixa correlação entre a reestenose angiográfica e o reaparecimento de manifestações isquêmicas, e potencial regressão tardia da proliferação neointimal) levaram ao abandono da prática da realização sistemática de estudos angiográficos de controle seis meses após o implante dos stents.

De maneira análoga, a realização de testes para a indução de isquemia em pacientes assintomáticos após a intervenção deve, a nosso ver, ser reservada para casos em que haja maior probabilidade da ocorrência de reestenose, especialmente quando o vaso tratado tiver grande expressão funcional. Pacientes que após o implante de stents se tornam assintomáticos e posteriormente voltam a apresentar sintomas anginosos devem ser

encaminhados diretamente para estudo angiográfico, sem necessidade de realização de testes não invasivos.

Os métodos cintilográficos para a detecção de isquemia são superiores ao teste de esforço simples para identificar RIS, especialmente se as imagens puderem ser comparadas com imagens obtidas precocemente após o implante do stent. Em cerca de um terço dos casos, a reestenose se manifesta na forma de síndromes isquêmicas instáveis, o que no entanto parece não se traduzir em pior prognóstico em comparação com as reestenoses assintomáticas ou que se associam a angina estável.

Pontos fundamentais do capítulo

- Na maioria das vezes, quando ocorre reestenose, ela se manifesta nos primeiros seis meses após o implante do stent.
- A melhor combinação de sensibilidade e especificidade para a detecção de reaparecimento de isquemia é obtida quando se define a reestenose angiográfica como a redução de 50% do diâmetro arterial no local do implante do stent. De maneira geral, os índices da chamada reestenose angiográfica representam aproximadamente o dobro dos valores dos índices de reestenose clínica correspondentes.
- São conhecidos fatores preditores de reestenose: sexo feminino, doença multiarterial, síndrome coronária aguda, diabetes, reestenose prévia, diâmetro do vaso, comprimento da lesão ou do stent, diâmetro luminal mínimo pré e pós-ATC, lesões ostiais, lesões em pontes de safena e oclusões totais.
- Em cerca de um terço dos casos, a reestenose se manifesta na forma de síndromes isquêmicas instáveis, o que no entanto parece não se traduzir em pior prognóstico em comparação com reestenoses assintomáticas ou que se associam a angina estável.
- A realização de testes para a indução de isquemia em pacientes assintomáticos após a intervenção deve, a nosso ver, ser reservada para casos em que haja maior probabilidade da ocorrência de reestenose, especialmente quando o vaso tratado tiver grande expressão funcional.

- Pacientes que após o implante de stent se tornem assintomáticos e posteriormente voltem a apresentar sintomas anginosos devem ser encaminhados diretamente para estudo angiográfico sem necessidade de realização de testes não invasivos.
- Os métodos cintilográficos para a detecção de isquemia são superiores ao teste de esforço simples para identificar RIS, especialmente se as imagens puderem ser comparadas com imagens obtidas precocemente após o implante do stent.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruygrok PN, Webster MWI, de Valk V et al. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104:2289.
2. Rodriguez A, Santaera O, Larribeau M, Sosa MI, Palacios IF. Early decrease in minimal luminal diameter after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts late restenosis. *Am J Cardiol* 1993; 71:1391.
3. Jakson CL, Reidy MA. Basic fibroblast growth factor: its role in the control of smooth muscle cell migration. *Am J Pathol* 1993; 143:1024.
4. Holffing B, Welsh U, Heimerl J, Gonschior P, Bauriedel G. Analysis of atherectomy specimens. *Am J Cardiol* 1993; 72:107E.
5. Casscells W. Migration of smooth muscle and endothelial cells: critical events in restenosis. *Circulation* 1992; 86:723.
6. Glagov S, Weisenberg E, Zarlins C, Stankunavicius R, Kolettis G. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371.
7. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implication for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100:1872.
8. Meireles GCX, Lemos PA, Ambrose JA et al. Luminal recovery from six to twelve months after implantation of "thicker strut" coronary stents. *Am J Cardiol* 2004; 93:210.
9. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW et al. Myocardial infarction as a clinical presentation of in-stent restenosis. *Circ J* 2006; 70(8):1026.
10. Baaney KR, Norris CM, Graham MM et al. Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: is it truly a benign phenomenon? *Int J Cardiol* 2007 (epub ahead of print).
11. Chen MS, John JM, Chew DP et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151:1260.

12. Steinberg DH, Slottow TLP, Buch AN et al. Impact of in-stent restenosis on death and myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 100:1109.
13. Malenkianpour M, Rodés J, Coté G et al. Value of exercise electrocardiography in the detection of restenosis after coronary angioplasty in patients with one-vessel disease. *Am J Cardiol* 1999; 84:258.
14. Babapulle MN, Diodati JG, Blankenship JG et al. Utility of routine exercise treadmill testing early after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders* 2007; 7:12.
15. Chalela WA, Kreling JC, Falcão AM et al. Exercise stress testing before and after successful multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39:475.
16. Dori G, Denekamp Y, Fishman S et al. Exercise stress testing, myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for detecting restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: a review of performance. *J Intern Med* 2003; 253:253.
17. Garzon PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001; 17:41-8.
18. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al. ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1318.
19. Mak KH, Puri R, Eisenberg MJ. Lack of benefit from routine functional testing among patients undergoing coronary stenting: insights of ADORE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; (suppl:24A).
20. Zalc S, Ambrose JA, Lemos PA et al. Myocardial perfusion scintigraphy to predict outcomes after coronary stenting. *Euro Interv* 2006; 2:224.

Stents farmacológicos: eficácia e aplicação em subgrupos específicos

Pedro A. Lemos
Ricardo P. Faraco
Arthur G. M. Procópio

INTRODUÇÃO

Os stents farmacológicos fundamentam-se no princípio da administração local de fármacos, utilizando o próprio stent como veículo carreador do princípio bioativo. Ao aplicar a substância diretamente sobre a lesão a ser tratada, esses stents farmacológicos possibilitam que a droga seja aplicada em altas concentrações locais, porém com baixo (ou nenhum) nível sistêmico, o que conseqüentemente eleva a ação sobre o segmento tratado e minimiza os riscos de efeitos colaterais sistêmicos. Os stents farmacológicos atualmente disponíveis são dispositivos que objetivam a prevenção da reestenose, por meio da ação de fármacos que atuam sobre os mecanismos fisiopatológicos que determinam a hiperplasia neointimal intra-stent, com o intuito de reduzir o risco de reestenose tardia.

Neste capítulo, descreveremos os principais parâmetros utilizados para avaliar a eficácia dos stents farmacológicos, e serão também revisados os resultados dos principais estudos que avaliaram esses dispositivos e as indicações para seu uso.

STENT FARMACOLÓGICO: DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

O stent liberador de agente bioativo é um dispositivo de bioengenharia complexa baseado no conceito da utilização do próprio stent como

plataforma carreadora, sobre a qual um ou mais fármacos são aplicados. Comumente, o fármaco é adicionado ao stent por meio de uma mistura química com filmes poliméricos que possibilitam que a droga seja liberada de forma gradual e controlada ao longo de semanas. Dessa maneira, o complexo stent-polímero-droga permite que o agente ativo seja aplicado concomitantemente à dilatação mecânica, precisamente no local do tratamento. Desta forma, obtendo altas concentrações teciduais, com pouco ou nenhum nível sistêmico circulante e com efeito local prolongado.

Os stents farmacológicos mais comumente utilizados são revestidos com as drogas sirolimus ou de sua família (como zotarolimus, everolimus etc.) ou paclitaxel. O sirolimus é um antibiótico macrolídeo com ação imunossupressora que causa inibição citostática do ciclo celular (fase $G1 \rightarrow S$); enquanto o paclitaxel estabiliza os microtúbulos, inibindo a divisão celular, com efeito citostático em baixas doses, bloqueando a proliferação celular na fase $G0 \rightarrow G1$ e $G1 \rightarrow S$.

PARÂMETROS PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE STENTS FARMACOLÓGICOS

A eficácia de um determinado stent farmacológico é avaliada por estudos clínicos randomizados ou não randomizados, usualmente comparativos com stents não farmacológicos, com outros stents farmacológicos, com outras técnicas de tratamento percutâneo (como braquiterapia), ou com outras modalidades terapêuticas (como cirurgia coronária). O efeito anti-reestenose dos stents farmacológicos é usualmente inferido por meio da análise dos seguintes parâmetros:

1. **Avaliação angiográfica:** Perda luminal tardia (redução absoluta no diâmetro mínimo da luz no segmento do stent desde o implante até o reestudo) e reestenose binária (obstrução > 50% no segmento do vaso tratado com stent em reestudo).
2. **Avaliação ao ultra-som intravascular:** Volume de hiperplasia intimal e obstrução neointimal porcentual.
3. **Avaliação clínica:** Eventos cardíacos decorrentes da reestenose (revascularização da lesão-alvo e revascularização do vaso-alvo, que pode ser cirúrgica ou percutânea).

Apesar de vários estudos incluírem eventos cardíacos como infarto do miocárdio e óbito como determinantes de eficácia, tais eventos devem ser entendidos separadamente em relação aos efeitos anti-reestenose dos stents farmacológicos que, por sua vez, compreendem o principal foco de ação desses dispositivos.

Eficácia de stents farmacológicos em estudos clínicos

O estudo RAVEL¹ foi o primeiro estudo comparativo, randomizado, entre stents farmacológicos (liberadores de sirolimus) e stents não farmacológicos. A perda tardia intra-stent foi de $-0,01 \pm 0,33$ mm nos stents com sirolimus e de $0,80 \pm 0,53$ mm nos stents não farmacológicos ($p < 0,001$). Nenhum paciente no grupo sirolimus apresentou reestenose angiográfica, e a incidência de eventos cardíacos adversos foi de 5,8% após um ano de evolução. Nenhum caso de trombose de stent foi documentado nesse período. Em seguida, os estudos randomizados SIRIUS², E-SIRIUS³ e C-SIRIUS⁴, com inclusão de pacientes com lesões menores que 30 mm em vasos de 2,5 a 3,5 mm e com possibilidade de implante de mais de um stent, comprovaram a eficácia dos stents com sirolimus na redução da reestenose e da revascularização da lesão-alvo. Tal benefício mantém-se em longo prazo, conforme demonstram estudos clínicos com evolução de quatro anos.⁵

A eficácia de stents liberadores de paclitaxel na redução da reestenose intra-stent foi avaliada em uma série de estudos randomizados que incluíram grupos de pacientes com complexidade progressivamente maior. Os estudos iniciais TAXUS-I^{6,7}, TAXUS-II⁸ e TAXUS-III⁹ demonstraram a segurança na utilização do stent no tratamento de lesões não reestenóticas (*de novo*) e lesões reestenóticas, com avaliação da eficácia a partir de análise angiográfica e ultra-sonográfica no seguimento tardio. Incluindo um maior número de pacientes (1.314 indivíduos), o estudo randomizado TAXUS-IV^{10,11} comparou o impacto do stent Taxus[®] com stent não farmacológico para lesões *de novo* em artéria coronária nativa com extensão de 10 a 28 mm em vasos de calibre entre 2,5 e 3,75 mm. A superioridade do stent com paclitaxel na redução da taxa de revascularização da lesão-alvo foi observada tanto em diabéticos (4,8% *versus* 17,8%, $p < 0,001$) quanto em não diabéticos (2,4% *versus* 9,8%, $p < 0,001$). O benefício desses stents

em pacientes com mais alto risco para reestenose foi avaliado nos estudos randomizados TAXUS-V¹² e TAXUS-VI¹³. No estudo TAXUS-VI¹³, o comprimento médio da lesão foi > 20 mm, e em 38% dos pacientes mais de um stent foi implantado. Após nove meses, a revascularização da lesão-alvo foi reduzida de 18,9% no grupo controle para 6,8% no grupo tratado com stents farmacológicos ($p = 0,0027$). No TAXUS-V¹², pacientes com lesões em vasos de 2,25 a 4,0 mm de diâmetro e extensão de até 46 mm foram incluídos, sendo 30,8% deles diabéticos. Do mesmo modo, as taxas de reestenose binária foram significativamente menores com o stent com paclitaxel do que com os stents não farmacológicos (18,2 *versus* 38,4%, $p < 0,001$), o que ocorreu também com as taxas de revascularização da lesão-alvo (9,6% *versus* 17,5%, $p = 0,04$). Estudos de seguimento mais tardio demonstraram que os resultados benéficos dos stents com paclitaxel são mantidos após quatro anos.⁵

Embora inicialmente aplicados em pacientes selecionados, com lesões únicas em vasos de maior calibre, os stents recobertos têm sido testados também em contextos e situações clínicas e angiográficas mais adversas. No registro pioneiro RESEARCH¹⁴, todos os pacientes tratados em um serviço cardiológico terciário foram tratados com stents com sirolimus. Deles, foram encaminhados a reestudo angiográfico após seis meses pacientes que receberam o stent farmacológico para tratamento de infarto agudo do miocárdio e para tratamento de reestenose intra-stent de stent convencional, stents com pequeno diâmetro (2,25 mm), lesão em tronco da coronária esquerda, oclusão crônica total, lesões longas (> 36 mm de stent implantado) ou duplo stent em bifurcação. A taxa de reestenose angiográfica binária (estenose em diâmetro > 50% observada à angiografia) foi de 7,9% nesse subgrupo de alto risco, marcadamente menor que em séries históricas tratadas com stents convencionais. Progressivamente, estudos clínicos randomizados têm sido conduzidos com o intuito de melhor avaliar o uso dos stents farmacológicos em situações específicas. No entanto, estudos específicos acerca da utilização de stents farmacológicos em algumas dessas situações ainda são necessários para melhor avaliar os riscos e benefícios associados aos stents farmacológicos no universo complexo das possibilidades de apresentação da doença coronária.

No estudo ENDEAVOR I ($n = 100$ pacientes), o stent recoberto com o fármaco antiproliferativo zotarolimus apresentou perda luminal intra-stent

e no segmento tratado de $0,61 \pm 0,44$ mm e $0,43 \pm 0,44$ mm, respectivamente, após doze meses, com uma baixa taxa de eventos cardíacos adversos no mesmo período (óbito, infarto ou reintervenção da lesão-alvo em 2% dos pacientes).¹⁵ No estudo randomizado ENDEAVOR II¹⁶, a taxa de revascularização de lesão-alvo aos nove meses foi de 4,6% em pacientes tratados com stents com zotarolimus e de 11,8% no grupo com stents não farmacológicos ($p = 0,0001$).

No estudo ENDEAVOR III¹⁷, realizado em esquema de randomização 3:1, 323 pacientes receberam o stent com zotarolimus e foram comparados com 113 pacientes que receberam o stent com sirolimus.¹⁷ Foram incluídos somente pacientes com lesões *de novo*, com comprimento entre 14 e 27 mm, em vasos nativos com diâmetro entre 2,5 e 3,5 mm. A perda luminal tardia no segmento tratado foi significativamente maior nos pacientes tratados com zotarolimus (0,34 mm *versus* 0,13 mm no stent com sirolimus; $p < 0,01$), assim como a taxa de reestenose binária angiográfica (11,7% *versus* 4,3%, respectivamente; $p = 0,04$). Também a incidência de revascularização da lesão-alvo foi significativamente maior aos nove meses nos stents com zotarolimus (9,8% *versus* 3,5%; $p = 0,04$), embora a reintervenção clinicamente orientada não tenha sido diferente entre os grupos de maneira significativa (zotarolimus 6,3% *versus* 3,5% sirolimus; $p = 0,3$). No entanto, mais recentemente o estudo ENDEAVOR IV demonstrou que o stent com zotarolimus apresenta eficácia clínica semelhante ao stent recoberto com paclitaxel (necessidade de reintervenção do vaso-alvo de 4,9% *versus* 4,6% aos nove meses respectivamente; $p = ns$).

No estudo randomizado SPIRIT I¹⁸, o stent com everolimus foi utilizado em 28 pacientes com lesões não reestenóticas em comparação com stent convencional utilizado em 32 pacientes. Após seis meses, a perda tardia intra-stent e a taxa de reestenose binária foram 0,10 mm e 0%, respectivamente no grupo everolimus, e 0,87 mm e 25,9% entre os controles ($p < 0,05$ para ambos). Ao ultra-som intravascular, o stent com everolimus apresentou significativamente menor volume de hiperplasia neointimal do que o grupo com stent convencional (10 ± 13 mm³ *versus* 38 ± 19 mm³; $p < 0,01$) e menor obstrução neointimal percentual ($8,0 \pm 10,4\%$ *versus* $28,1 \pm 14,0\%$, respectivamente; $p < 0,01$). Aos doze meses, os resultados angiográficos e de ultra-som intravascular estavam preservados.¹⁹ O estudo SPIRIT II foi um estudo multicêntrico, randomizado (3:1), de não-inferioridade, comparati-

vo entre o stent com everolimus e o stent com paclitaxel.²⁰ Foram incluídos trezentos pacientes (everolimus = 223 pacientes; paclitaxel = 77 pacientes) com lesões não reestenóticas em até dois vasos epicárdicos com diâmetro entre 2,5 e 4,25 mm. Aos seis meses, a perda luminal intra-stent foi de $0,11 \pm 0,27$ mm no stent com everolimus e $0,36 \pm 0,39$ no grupo paclitaxel ($p < 0,01$). O subestudo com ultra-som intravascular (152 pacientes) revelou menor obstrução neointimal no stent liberador de everolimus ($2,5 \pm 4,7\%$ *versus* $7,4 \pm 7,0\%$; $p < 0,01$). A taxa de eventos adversos combinados (óbito, infarto ou reintervenção) foi de 2,7% no grupo everolimus e de 6,5% no grupo paclitaxel ($p = ns$). O estudo SPIRIT III incluiu 1.002 pacientes em 65 centros norte-americanos para tratamento com stent everolimus *versus* stent com paclitaxel em uma proporção 2:1 (Dr. Gregg Stone, apresentação oral EuroPCR, Barcelona, Espanha, 2007). Aos nove meses, nos grupos everolimus e paclitaxel, respectivamente, a mortalidade cardíaca foi 0,5% e 0,6%, a taxa de infarto foi de 2,0% e 2,5%, a incidência de trombose de stent foi de 0,5% e 0%, e a necessidade de reintervenção da lesão-alvo foi de 2,6% e 5,0%. A incidência de eventos cardíacos adversos combinados foi de 4,6% para o grupo everolimus e 8,1% para o grupo paclitaxel ($p = 0,025$).

Uma outra opção disponível no mercado brasileiro são os stents eluídos com sirolimus e paclitaxel, mas com polímeros biodegradáveis (supralimus e infinnium, respectivamente). As evidências iniciais da eficácia e segurança dos mesmos eram de registro. No InCor coordenamos um estudo, chamado PAINT, nacional, multicêntrico e randomizado, comparando o stent convencional matrix, stent supralimus e stent infinnium (Sahajanand, Índia). Este protocolo possibilitará pela primeira vez uma comparação direta de eficácia e segurança dos stents eluidores de sirolimus e paclitaxel com polímero biodegradável. Os resultados iniciais são promissores, e a evolução angiográfica de nove meses será apresentada no Euro PCR 2008.

Apesar dessas novas tecnologias apresentarem resultados iniciais positivos, as maiores evidências clínicas são dos estudos realizados com stents eluídos com sirolimus (Cypher®) e paclitaxel (Taxus®).

Uma recente publicação proveniente do Instituto de Epidemiologia da Universidade de Berna (Suíça) analisou 38 estudos randomizados com um total de 18.023 pacientes comparando a eficácia e a segurança de stents convencionais ($n = 7.763$), stent com sirolimus ($n = 6.642$) e stent com paclitaxel ($n = 6.300$). Ao final de quatro anos, não houve diferença na mortalidade

tardia entre os três grupos. A incidência de reestenose clínica foi reduzida em 70% para o stent com sirolimus comparado com o stent convencional ($p < 0,001$) e em 58% em favor do stent eluído com paclitaxel contra o stent não recoberto ($p < 0,001$). Comparando os resultados entre os dois tipos de stents farmacológicos, a reestenose clínica foi 30% inferior no grupo sirolimus *versus* paclitaxel ($p = 0,0021$) ao final de quatro anos.^{20a}

IMPACTO CLÍNICO DOS STENTS FARMACOLÓGICOS EM SUBGRUPOS ESPECÍFICOS

Pacientes com lesões únicas em coronárias nativas, com extensão entre 10 e 40 mm, em vasos com diâmetro de referência entre 2,5 e 3,5-3,75 mm

Compreende o perfil angiográfico dos pacientes incluídos nos principais estudos que comprovaram a eficácia de stents farmacológicos, conforme detalhado anteriormente.

Diabéticos

Na experiência inicial com o subgrupo de pacientes diabéticos incluídos no estudo RAVEL, o stent eluído com sirolimus associou-se a menores taxas de reestenose angiográfica binária quando comparado a diabéticos tratados com stent convencional (0% *versus* 41,7%, respectivamente; $p = 0,002$).²¹ Esses resultados foram confirmados na população de diabéticos ($n = 279$) do estudo SIRIUS, entre os quais houve uma redução de reestenose angiográfica binária (na lesão) (17,6% *versus* 50,5%, $p < 0,001$) e do índice de revascularização da lesão-alvo em um ano (8,4% *versus* 26,5%; $p = 0,0002$) em favor do stent com sirolimus comparado com o stent não farmacológico.²²

O estudo DIABETES (DIABETes and sirolimus-Eluting Stent trial) foi o primeiro estudo randomizado de stents farmacológicos (com sirolimus) que incluiu exclusivamente diabéticos (160 pacientes).²³ Houve uma redução significativa na perda luminal tardia no seguimento em nove meses no grupo tratado com SES (0,06 mm *versus* 0,47 mm no grupo controle; $p = 0,0001$), o que correspondeu a uma redução de 84% na reestenose no seguimento (de 31% para 4,9%, $p < 0,001$) e uma queda de 76% na revascularização do vaso-alvo (de 31,3% para 7,3%, $p < 0,0001$).²³ Os eventos clínicos combinados

em nove meses foram também reduzidos de 36,3% para 11,3% ($p < 0,0001$). Após dois anos, o benefício inicial do stent com sirolimus foi mantido, tendo sido observada uma taxa tardia de reintervenção de 7,7% *versus* 35% quando comparado com stent convencional. Durante o tratamento antiplaquetário (um ano), não houve trombose de stent no grupo sirolimus, enquanto dois pacientes no grupo controle apresentaram a complicação. Após a suspensão do clopidogrel, ocorreu trombose do stent em três pacientes tratados com stent farmacológico e em nenhum no grupo controle.²⁴

No subestudo com diabéticos do ensaio TAXUS-IV, o stent eluído com paclitaxel mostrou significativa redução na reestenose binária ($> 50\%$) no seguimento 6,4% ($p = 0,0001$) *versus* 34,5% no grupo tratado com stent convencional.¹¹ No mesmo estudo, pacientes dependentes de insulina apresentaram uma taxa de reestenose de 42,9% no stent convencional e de 7,7% para o stent eluído com paclitaxel ($p = 0,0065$).¹¹ A reestenose clínica, refletida pela revascularização do vaso-alvo, em um ano, foi reduzida pelo stent com paclitaxel tanto no grupo tratado com insulina (6,2% *versus* 19,4%, $p = 0,07$) quanto nos de tratamento oral (7,9% *versus* 21,6%, $p = 0,005$).¹¹

No estudo ISAR-DIABETES, 250 pacientes diabéticos com doença arterial coronária foram randomizados para tratamento com stent eluído com paclitaxel ou para stent eluído com sirolimus.²⁵ O objetivo primário do estudo, perda luminal tardia, foi significativamente melhor no grupo tratado com sirolimus do que no grupo paclitaxel (0,43 mm *versus* 0,67 mm, respectivamente; $p = 0,001$). A reestenose angiográfica no seguimento, por consequência, teve menor incidência no grupo sirolimus do que no grupo paclitaxel (6,9% *versus* 16,5%, respectivamente; $p = 0,03$). Não se detectou diferença estatística no índice de revascularização do vaso-alvo (6,4% no sirolimus *versus* 12% no paclitaxel; $p = 0,13$).

Infarto agudo do miocárdio

Atualmente, seis estudos randomizados (totalizando mais de 1.800 pacientes) foram já concluídos com o intuito de avaliar o desempenho dos stents farmacológicos no tratamento de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.²⁶⁻³¹ Quatro desses estudos demonstraram resultados favoráveis ao uso de stents farmacológi-

cos no que concerne à redução das taxas de nova revascularização,^{26,27,29-31} e um deles mostrou tendência a redução da necessidade de reintervenção.³⁰ Os resultados de dois anos do estudo STRATEGY, o primeiro estudo randomizado com stent farmacológico para esse subgrupo de pacientes, mostraram manutenção dos benefícios dos stents com sirolimus ao longo da evolução, sem aumento da taxa de complicações trombóticas, mesmo após a suspensão da terapia antiplaquetária dupla.³²

Apesar do benefício dos stents farmacológicos para pacientes com infarto agudo verificado na maior parte dos ensaios clínicos randomizados, as evidências advindas de estudos observacionais ainda são conflitantes. Em estudo inicial, pacientes tratados com stents com sirolimus demonstraram melhor evolução do que pacientes com infarto agudo tratados com stent convencional.³³ No entanto, em nova análise da mesma série com inclusão de maior número de pacientes (tratados também com stent com paclitaxel) e aumento do tempo de evolução, os stents farmacológicos não mantiveram menor taxa de reintervenção após três anos de seguimento.

Vasos de pequeno calibre (diâmetro de referência < 2,5 mm)

Vasos coronários de pequeno calibre são sabidamente um importante fator de risco para reestenose após o tratamento com stents convencionais.³⁴⁻³⁶ Diversos estudos têm demonstrado o efeito benéfico dos stents farmacológicos para reduzir a taxa de complicações reestenóticas em pacientes com vasos finos, em comparação com os stents não revestidos.^{2-4,21,37-39}

No estudo SIRIUS, avaliando o subgrupo de pacientes com vasos < 2,75 mm, houve redução de 63% no risco de reestenose após stents com sirolimus (39,9% controle *versus* 14,4% sirolimus, $p < 0,001$).² No estudo E-SIRIUS, que incluiu 352 pacientes, com lesões longas e coronárias de calibre entre 2,5 e 3,0 mm, foi observada nos pacientes submetidos ao implante de stents com sirolimus redução significativa das taxas de reestenose binária (5,09% *versus* 42,3%, $p = 0,001$) e das taxas de revascularização da lesão-alvo (8,0% *versus* 22,6%, $p = 0,001$).⁴ No estudo SES-SMART, 257 pacientes com lesões em vasos com diâmetro < 2,75 mm foram randomizados para tratamento com stent com sirolimus ou stents convencionais.³⁸ O diâmetro de referência médio dos vasos tratados foi de 2,2 mm. Após oito meses, a taxa de reestenose angiográfica binária foi menor no grupo dos

stents farmacológicos (9,8% *versus* 53,1%; $p < 0,01$), com redução significativa do número de reintervenções (7,0 *versus* 21,1%; $p < 0,01$).³⁸

Resultados favoráveis são observados também em stents com paclitaxel. Nos estudos da série TAXUS^{12,13}, vasos de calibre $< 2,5$ mm, quando tratados com stents farmacológicos, apresentaram redução do risco de reestenose, observada em 38,5% dos pacientes do grupo controle e em 10,2% após stents com paclitaxel ($p < 0,001$). Apesar dos resultados marcadamente favoráveis do stent com paclitaxel para pacientes com vasos finos, em comparação com stents não recobertos, achados de um estudo randomizado recente sugerem que, nessa subpopulação, os stents com sirolimus podem apresentar melhor evolução que os stents com paclitaxel.⁴⁰

Vasos de grande calibre (diâmetro de referência $> 3,75$ mm)

Pacientes com lesões em vasos de grande calibre apresentam pequena propensão a complicações reestenóticas, especialmente se o segmento lesado apresentar curta extensão.^{35,41} Nesse contexto, a utilização de stents farmacológicos apresenta possivelmente pequeno impacto clínico, especialmente considerando-se que esses dispositivos não são frequentemente disponibilizados comercialmente em grandes diâmetros. Alguns estudos publicados, no entanto, sugerem que os stents farmacológicos podem ser usados com bons resultados em casos específicos de pacientes com lesões em vasos calibrosos.^{42,43}

Lesões longas (comprimento > 40 mm)

Lesões de longa extensão são marcadamente mais propensas a reestenose após tratamento com stent convencional. O impacto dos stents farmacológicos para essas lesões tem sido avaliado em diversos estudos não randomizados^{44,45} e randomizados,^{3,4,13} que demonstram o benefício dos stents recobertos tanto com sirolimus quanto com paclitaxel. Estudos randomizados, conduzidos especificamente para avaliar o desempenho dos stents com sirolimus em comparação com os stents com paclitaxel, demonstraram que ambos os stents induzem a uma importante redução da proliferação neointimal, com pequena, porém significativa, vantagem clínica para o stent com sirolimus.^{46,47}

Lesões em bifurcações

O tratamento de bifurcações coronárias com stents convencionais associa-se a maior risco de reestenose tardia do que lesões não bifurcadas. Estudos observacionais sugerem que o índice de reestenose angiográfica e de novas intervenções, tanto no ramo principal quanto no ramo lateral, é marcadamente reduzido com o emprego de stents farmacológicos, quando comparado a séries históricas com stents não recobertos.^{48,49} Em um subestudo do ensaio randomizado SCANDSTENT (n = 126 pacientes), os stents com sirolimus foram significativamente eficazes em reduzir a taxa de reestenose angiográfica quando comparados aos stents não recobertos, tanto no ramo principal (4,9% *versus* 28,3%; p < 0,01), quanto no ramo lateral (14,8% *versus* 43,4%; p < 0,01). A incidência de eventos cardíacos adversos maiores (óbito, infarto ou reintervenção) (9% *versus* 28%; p = 0,01), bem como a taxa de trombose de stent (0% *versus* 9%; p = 0,02), foram significativamente menores no grupo de stent farmacológico.⁵⁰

A melhor técnica intervencionista para o tratamento de bifurcações é ainda matéria de controvérsia. Múltiplas técnicas de implante duplo de stents (ramo principal e ramo lateral) têm sido descritas com stents farmacológicos, mas os resultados de estudos randomizados sugerem que, com as técnicas atuais, a evolução de pacientes com lesões de bifurcação tratados com uma estratégia de implante único de stent farmacológico (reservando o implante duplo somente para casos de alta complexidade ou falha da dilatação somente com balão) é semelhante à evolução de pacientes tratados com implante duplo indiscriminadamente.^{51,52}

Recentemente, no estudo ARTS II, 607 pacientes com doença coronária multiarterial foram tratados com stent com sirolimus, sendo que 324 pacientes receberam stents em lesões de bifurcações (200 pacientes com bifurcação “verdadeira”, com ambos os ramos com estenose, e 124 pacientes com bifurcação “parcial”). Desses, 263 receberam um stent e 61 foram tratados com stents nos dois ramos. Apesar de os pacientes com lesões de bifurcação apresentarem perfil de risco mais complexo que os pacientes sem bifurcação, não houve diferença entre esses grupos com relação à ocorrência de eventos adversos maiores (13,3 *versus* 11,0% respectivamente, p = 0,5). Também não houve diferença da incidência de eventos combinados entre pacientes com bifurcações verdadeiras e pacientes com bifurcações

parciais (13,0 *versus* 13,7%; $p = 0,9$) ou pacientes tratados com um ou dois stents (14,1 *versus* 9,8%; $p = 0,5$).

O conjunto das evidências sugere que o uso de stents farmacológicos reduz o risco de complicações reestenóticas em lesões de bifurcações sem elevar a incidência de complicações trombóticas. A decisão do uso de stents somente no ramo principal ou em ambos os ramos deve basear-se nas características anatômicas e técnicas, levando-se em consideração que pacientes tratados com stent único (com resultado angiográfico final ótimo em ambos os ramos) apresentam boa evolução tardia.

Oclusão crônica

O tratamento percutâneo de oclusões crônicas totais é atualmente limitado pelo relativo alto grau de insucesso ao ultrapassar a lesão com a corda-guia. Além disso, em casos cuja recanalização é realizada com sucesso, a falha terapêutica tardia ocorre mais freqüentemente do que em pacientes com lesões subtotais. Mesmo com a utilização de stents coronários, que reduziram significativamente a incidência de complicações tardias em comparação com a angioplastia com balão, a taxa de reestenose intra-stent após o tratamento de oclusões totais ainda persiste elevada.⁵³⁻⁵⁷

Diversos estudos observacionais têm demonstrado o efeito benéfico do uso de stents farmacológicos para oclusões totais, ao reduzir significativamente a taxa de reestenose angiográfica e a necessidade de reintervenção subsequente.⁵⁸⁻⁶² Recentemente, um estudo randomizado com 200 pacientes demonstrou o benefício do stent com sirolimus em comparação com o stent não recoberto para pacientes com oclusão total crônica. O tratamento com stent farmacológico associou-se a uma taxa de reestenose angiográfica binária no segmento tratado significativamente menor do que a observada no grupo controle (11% *versus* 41%; $p < 0,01$), que se traduziu em reduzida incidência de reintervenção entre pacientes tratados com sirolimus (4% *versus* 19%; $p < 0,01$).⁶³

Tronco de coronária esquerda não protegido

O tratamento do tronco da artéria coronária esquerda com stents farmacológicos tem sido analisado em diversos estudos observacionais, com

resultados favoráveis ao uso desses dispositivos quando comparados aos stents convencionais.^{64,65,66-68} Até o momento, um estudo randomizado foi realizado em pacientes com lesão de tronco não protegido (n = 103 pacientes) tratados com stents com paclitaxel ou stents não farmacológicos.⁶⁹ Após seis meses, a taxa de reestenose angiográfica binária foi de 22% no grupo controle e de 6% no grupo paclitaxel (p = 0,02). Ao ultra-som, a obstrução percentual de neoíntima foi de 25,2±22,0% no grupo controle e de 16,6±17,3% no grupo paclitaxel (p = 0,02). A sobrevida livre de eventos adversos cardíacos aos seis meses foi de 70% em pacientes tratados com stent convencional e de 87% entre pacientes tratados com stent farmacológico (p = 0,04).⁶⁹ Em um estudo observacional com pacientes consecutivos com lesão de tronco esquerdo, o tratamento com stents farmacológicos (n = 50 pacientes) foi comparado ao tratamento cirúrgico (n = 123 pacientes).⁷⁰ Pacientes de alto risco (escore de Parsonnet > 15) eram mais frequentes no grupo percutâneo do que no grupo cirúrgico (64% *versus* 46%; p = 0,04).⁷⁰ Após seis e doze meses de evolução, a taxa de complicações maiores (óbito, acidente vascular cerebral, infarto ou nova revascularização) foi de 89% e 83% no grupo com stent farmacológico e de 83% e 75% em pacientes tratados cirurgicamente (p = 0,2).⁷⁰ Em outro estudo semelhante, 249 pacientes com lesão de tronco foram tratados com cirurgia e comparados a 107 pacientes tratados com stents farmacológicos.⁷¹ Após um ano, ambas as estratégias eram semelhantes com relação ao risco de óbito, embora o tratamento percutâneo tenha se associado a menor risco de ocorrência dos eventos óbito ou infarto combinados (OR ajustado para outros preditores 0,26; IC95%: 0,08-0,60; p < 0,01) e óbito, infarto ou acidente cerebrovascular combinados (OR ajustado para outros preditores 0,39; IC95%: 0,18-0,82; p = 0,01).⁷¹ Não houve diferença com relação ao risco de eventos adversos cardíacos maiores (óbito, infarto, acidente cerebrovascular ou reintervenção combinados); OR ajustado para outros preditores 0,57; IC95%: 0,23-1,34, p = 0,2.⁷¹

Apesar dos resultados favoráveis nesses estudos, não há estudos randomizados que comparem a evolução de pacientes com lesão de tronco esquerdo não protegido tratados com stents farmacológicos com a evolução de pacientes tratados cirurgicamente, o que ainda deve ser o tratamento de referência para esse subgrupo. Diversas evidências também sugerem que o resultado terapêutico de lesões no tronco da artéria coronária esquerda são

fortemente influenciadas pela morfologia e pela localização da estenose: lesões no terço distal, acometendo a bifurcação (ou trifurcação)⁷² do tronco da coronária esquerda apresentam pior prognóstico do que lesões de óstio ou corpo.^{66,73} Além disso, a melhor técnica de tratamento intervencionista ainda não está estabelecida⁷⁴ e deve ser objeto de estudos mais aprofundados para melhor estabelecer a abordagem ideal nesses pacientes.

Doença coronária multiarterial

Atualmente, a utilização dos stents farmacológicos em pacientes multiarteriais foi avaliada somente em estudos não randomizados.^{75,76} No presente momento, os estudos randomizados SYNTAX, FREEDOM e CARDIA encontravam-se em andamento e sem resultados preliminares conhecidos.

No registro ARTS II⁷⁶, 607 pacientes multiarteriais tratados com stent com sirolimus foram incluídos de acordo com critérios semelhantes aos utilizados no estudo ARTS I prévio (que comparou stent não farmacológico com cirurgia coronária para multiarteriais).⁷⁷ Após um ano, a sobrevida dos pacientes tratados com stent com sirolimus foi de 99%, com uma taxa de óbito, acidente vascular cerebral ou infarto de 96,9%. A incidência de eventos combinados (óbito, acidente vascular cerebral, infarto ou qualquer reintervenção) foi de 89,5% nos primeiros doze meses. Quando comparados aos pacientes incluídos no estudo ARTS I prévio (análise não ajustada), os pacientes tratados com stents farmacológicos apresentaram frequência de nova intervenção significativamente melhor do que os pacientes tratados com stents convencionais (RR 0,44; IC95%: 0,31-0,61), porém ainda inferior à de pacientes tratados cirurgicamente (RR 2,03; IC95%: 1,23-3,34).⁷⁸

O índice de complicações após o tratamento percutâneo de pacientes multiarteriais é proporcional ao nível de complexidade anatômica. O SYNTAX score, recentemente descrito, sugere uma normatização dos parâmetros utilizados para a avaliação de pacientes com doença coronária multiarterial. Nesse sistema, cada caso é avaliado segundo um sistema de pontuação que avalia o padrão de dominância coronária, o número de lesões, os segmentos coronários envolvidos, a presença e as características de oclusões totais e a presença e as características de bifurcações e trifurcações, além da presença de lesões aorto-ostiais, tortuosidades, calcificações, trombo e doença difusa ou de pequenos vasos.⁷⁹

Os pacientes multiarteriais tratados com stents com sirolimus incluídos no ARTS II foram avaliados segundo o SINTAX score e separados em três grupos de acordo com a complexidade anatômica. Os resultados mostram claramente que nos dois grupos menos complexos a sobrevida livre de óbito, acidente vascular cerebral e infarto não fatal ao final do primeiro ano foi de 97,1% e 96,4%, enquanto para o grupo de maior pontuação o resultado foi de 85% ($p = 0,001$). Além disso, quanto à necessidade de nova intervenção, o resultado encontrado foi de 5,8%, 6,4% e 15% ($p = 0,037$) nos três grupos, respectivamente. Esses achados indicam, portanto, que no presente momento pacientes multiarteriais devem ser avaliados pormenorizadamente com relação a suas características angiográficas para melhor selecionar os candidatos ideais ao tratamento percutâneo.⁸⁰

Reestenose de stent previamente implantado

Estudos iniciais utilizando stents farmacológicos para o tratamento de reestenose após o implante de stents convencionais resultaram em achados promissores, com baixas taxas de recorrência.^{9,81-87} Em estudos randomizados subseqüentes, os stents farmacológicos mostraram-se superiores à dilatação com balão isolado para o tratamento de reestenose intra-stent.^{88,89} Mais recentemente, estudos randomizados de larga escala compararam, em pacientes com reestenose intra-stent, os stents farmacológicos à braquiterapia intracoronária (até então considerada o padrão-ouro para o tratamento de reestenose). Em estudo com 400 pacientes, comparativo entre stents com sirolimus e braquiterapia intracoronária, as taxas de revascularização da lesão-alvo após nove meses foram significativamente menores no grupo tratado com stent farmacológico (8,5% *versus* 19,2%, $p = 0,004$).⁹⁰ Em outro estudo, 396 pacientes com reestenose intra-stent foram randomizados para o tratamento com stents com paclitaxel ou com braquiterapia: aos nove meses, a re-reestenose angiográfica ocorreu em 14,5% daqueles tratados com stents com paclitaxel e em 31,2% daqueles submetidos a braquiterapia ($p < 0,01$), com conseqüente revascularização da lesão-alvo em 6,3% e 13,9%, respectivamente ($p = 0,01$).⁹¹ Não houve excesso de óbitos ou infartos no grupo com stent farmacológico (ambos os eventos combinados 5,2% *versus* 3,7%, respectivamente; $p = 0,5$) ou de trombose do vaso-alvo (2,6% *versus* 1,6%, respectivamente; $p = 0,7$).

Uma metanálise com quatro estudos randomizados comparativos entre stents farmacológicos (sirolimus ou paclitaxel) e braquiterapia, incluindo um total de 1.230 pacientes com reestenose intra-stent, demonstrou menor taxa de reintervenção para os pacientes tratados com stents recobertos (OR 0,35; IC95%: 0,25-0,49; $p < 0,01$).⁹² Não houve diferença entre os dois grupos de tratamento com relação à taxa de óbito ou infarto durante um tempo de evolução mínima de nove meses (OR 1,04; IC95%: 0,54-2,03; $p = 0,6$).⁹²

Pontos fundamentais do capítulo

- O efeito anti-reestenose dos stents farmacológicos é usualmente inferido a partir da análise dos seguintes parâmetros:
 - Perda luminal tardia (redução absoluta no diâmetro mínimo da luz no segmento do stent desde o implante até o reestudo)
 - Reestenose binária (obstrução > 50% no segmento do vaso tratado com stent em reestudo)
 - Volume de hiperplasia intimal
 - Obstrução neointimal
 - Eventos cardíacos decorrentes da reestenose (revascularização da lesão-alvo e revascularização do vaso-alvo, cirúrgica ou percutânea)
- O perfil angiográfico dos pacientes incluídos nos principais estudos que consolidaram a eficácia dos stents farmacológicos envolve pacientes com lesões únicas em coronárias nativas, com extensão entre 10 e 40 mm, em vasos com diâmetro de referência entre 2,5 e 3,5-3,75 mm.
- Uma grande metanálise com mais de 18 mil pacientes confirmou o não-incremento de mortalidade dos stents farmacológicos comparados com stents convencionais associado a uma importante redução da reestenose clínica. Neste mesmo estudo, a eficácia do stent com sirolimus foi superior à do stent com paclitaxel.
- Em diabéticos, tanto o stent eluidor de sirolimus (subgrupo dos estudos RAVEL e SIRIUS e do protocolo DIABETES) quanto o stent eluidor de paclitaxel (subgrupo do estudo TAXUS-IV) mostraram diminuição de reestenose quando comparados ao stent convencional.

- Apesar do benefício dos stents farmacológicos para pacientes com infarto agudo do miocárdio, verificado na maior parte dos ensaios clínicos randomizados, as evidências advindas de estudos observacionais ainda são conflitantes.
- Em vasos de pequeno calibre (diâmetro de referência < 2,5 mm), o stent revestido com sirolimus mostrou um índice de reestenose aproximada de 5% a 10% e o stent com paclitaxel, de 10%. Ambos são benéficos em relação ao stent convencional. Comparando sirolimus com paclitaxel, as evidências sugerem melhor evolução nos pacientes tratados com o primeiro.
- O subgrupo de pacientes com vasos de grande calibre (diâmetro de referência > 3,75 mm) apresenta pequena propensão a complicações reestenóticas. A utilização de stents farmacológicos possivelmente apresenta pequeno impacto clínico.
- Diversos estudos não randomizados e randomizados demonstram benefício tanto dos stents recobertos com sirolimus quanto dos recobertos com paclitaxel para o tratamento de lesões longas (comprimento > 40 mm), existindo uma pequena, porém significativa, vantagem para o stent com sirolimus.
- O tratamento de bifurcações coronárias com stents convencionais associa-se a maior risco de reestenose tardia do que em lesões não bifurcadas. O conjunto das evidências sugere que o uso de stents farmacológicos reduz o risco de complicações reestenóticas em lesões de bifurcações, sem elevar a incidência de complicações trombóticas.
- A taxa de reestenose intra-stent observada após o tratamento de oclusões totais é elevada. Diversos estudos observacionais têm demonstrado o efeito benéfico do uso de stents farmacológicos para oclusões totais, reduzindo significativamente a taxa de reestenose angiográfica e a necessidade de reintervenção subsequente.
- Apesar dos resultados favoráveis obtidos em estudos observacionais, não há estudos randomizados que comparem a evolução de pacientes com lesão de tronco esquerdo não protegido tratados com stent farmacológicos com a evolução de pacientes tratados cirurgicamente, o que ainda deve ser o tratamento de referência para esse subgrupo.

- Atualmente, pacientes multiarteriais devem ser avaliados pormenorizadamente com relação a suas características angiográficas para melhor selecionar os candidatos ideais ao tratamento percutâneo em relação ao tratamento cirúrgico.
- Os stents com sirolimus e paclitaxel mostram significativa redução em nova reestenose quando comparados à redilatação com balão isolado ou braquiterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE 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.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23.
3. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M et al. The canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1110-5.
4. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093-9.
5. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356:998-1008.
6. Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. TAXUS-I: six and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107:38-42.
7. Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. Two-year-plus follow-up of a paclitaxel-eluting stent in de novo coronary narrowings (TAXUS-I). *Am J Cardiol* 2005; 96:79-82.
8. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108:788-94.
9. Tanabe K, Serruys PW, Grube E et al. TAXUS-III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107:559-64.
10. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-31.
11. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV Trial. *Circulation* 2004; 109:1942-7.

12. Stone GW, Ellis SG, Cannon L 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.
13. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112:3306-13.
14. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Study. *Circulation* 2004; 109:1366-70.
15. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R et al. First-in-human study of the ENDEAVOR ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: ENDEAVOR I Trial. *EuroInterv* 2005; 1:157-64.
16. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II Trial. *Circulation* 2006; 114:798-806.
17. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2440-7.
18. Serruys PW, Ong ATL, Piek JJ et al. A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *EuroInterv* 2005; 1:58-65.
19. Tsuchida K, Piek JJ, Neumann FJ et al. One-year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary narrowings: the SPIRIT first trial). *EuroInterv* 2005; 1:266-72.
20. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT second trial. *EuroInterv* 2006; 2:286-94.
- 20a. Stettler C, Wandel S, Cillemann S, Kastrati A et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007 15; 370(9591):937-48.
21. Regar E, Serruys PW, Bode C et al. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting x velocity balloon-expandable stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002; 106:1949-56.
22. Holmes Jr DR, Leon MB, Moses JW 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; 109:634-40.
23. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ 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.

24. Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007; 28:1946-52.
25. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353:663-70.
26. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:2109-17.
27. Spaulding C, Henry P, Teiger E et al. Investigators ffT. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 335:1093-104.
28. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355:1105-13.
29. Menichelli M, Parma A, Pucci E et al. Randomized trial of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1924-30.
30. Diaz de la Llera LS, Ballesteros S, Nevado J et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J* 2007; 154:164 e1-6.
31. Chechi T, Vittori G, Biondi Zoccai GG et al. Single-center randomized evaluation of paclitaxel-eluting versus conventional stent in acute myocardial infarction (SELECTION). *J Interv Cardiol* 2007; 20:282-91.
32. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C et al. Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa inhibitor infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:138-45.
33. Lemos PA, Saia F, Hofma SH et al. Short and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:704-8.
34. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ et al. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98:1875-80.
35. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries (MUSIC) trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1067-74.
36. Mercado N, Boersma E, Wijns W et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:645-52.
37. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol* 2004; 93:633-6.

38. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:2727-34.
39. Meier B, Sousa E, Guagliumi G et al. Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; 151:1019 e1-7.
40. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Randomized trial of paclitaxel and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006; 27:260-6.
41. de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999; 100:1777-83.
42. Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA et al. Clinical and angiographic outcomes after overdilatation of undersized sirolimus-eluting stents with largely oversized balloons: an observational study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61:455-60.
43. Iakovou I, Stankovic G, Montorfano M et al. Is overdilatation of 3.0 mm sirolimus-eluting stent associated with a higher restenosis rate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64:129-33.
44. Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA et al. Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2004; 93:826-9.
45. Kim YH, Park SW, Lee CW et al. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67:181-7.
46. Kim YH, Park SW, Lee SW et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006; 114:2148-53.
47. Petronio AS, De Carlo M, Branchitta G et al. Randomized comparison of sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents for long lesions in the left anterior descending artery: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:539-46.
48. Tanabe K, Hoye A, Lemos PA et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol* 2004; 94:115-8.
49. Ge L, Tsagalou E, Iakovou I et al. In-hospital and nine-month outcome of treatment of coronary bifurcational lesions with sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol* 2005; 95:757-60.
50. Thuesen L, Kelbaek H, Klovgaard L et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the stenting coronary arteries in non-stress/benestent disease trial (SCANDSTENT). *Am Heart J* 2006; 152:1140-5.
51. Pan M, de Lezo JS, Medina A et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J* 2004; 148:857-64.
52. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the nordic bifurcation study. *Circulation* 2006; 114:1955-61.
53. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y et al. Stenting in chronic coronary occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1444-51.

54. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:90-6.
55. Buller CE, Dzavik V, Carere RG et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the total occlusion study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999; 100:236-42.
56. Lotan C, Rozenman Y, Hendler A et al. Stents in total occlusion for restenosis prevention: the multicentre randomized STOP study. Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1960-6.
57. Serruys PW, Hamburger JN, Koolen JJ et al. Total occlusion trial with angioplasty by using laser guidewire. The TOTAL trial. *Eur Heart J* 2000; 21:1797-805.
58. Hoyer A, Tanabe K, Lemos PA et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1954-8.
59. Hoyer A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience, 1992-2002. *Eur Heart J* 2005; 26:2630-6.
60. Werner GS, Schwarz G, Prochnau D et al. Paclitaxel-eluting stents for the treatment of chronic total coronary occlusions: a strategy of extensive lesion coverage with drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67:1-9.
61. Migliorini A, Moschi G, Vergara R et al. Drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67:344-8.
62. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ et al. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1611-8.
63. Suttrop MJ, Laarman GJ, Rahel BM et al. Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006; 114:921-8.
64. Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:507-14.
65. Park SJ, Kim YH, Lee BK et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:351-6.
66. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation* 2007; 116:158-62.
67. Sanmartin M, Baz JA, Lozano I et al. One-year results of unprotected left main disease treatment with paclitaxel-eluting stents: results of a multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:372-7.

68. Sheiban I, Meliga E, Moretti C et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of treatment of unprotected left main coronary artery stenosis with sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol* 2007; 100:431-5.
69. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:491-7.
70. Lee MS, Kapoor N, Jamal F et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:864-70.
71. Chieffo A, Morici N, Maisano F et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; 113:2542-7.
72. Shammas NW, Dippel EJ, Avila A et al. Long-term outcomes in treating left main trifurcation coronary artery disease with the paclitaxel-eluting stent. *J Invasive Cardiol* 2007; 19:77-82.
73. Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1530-7.
74. Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez Granillo GA et al. Single-vessel versus bifurcation stenting for the treatment of distal left main coronary artery disease in the drug-eluting stenting era: clinical and angiographic insights into the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *Am Heart J* 2006; 152:896-902.
75. Arampatzis CA, Hoyer A, Lemos PA et al. Elective sirolimus-eluting stent implantation for multivessel disease involving significant LAD stenosis: one-year clinical outcomes of 99 consecutive patients – the Rotterdam experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63:57-60.
76. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the arterial revascularisation therapies study part II (ARTS II). *Heart* 2004; 90:995-8.
77. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1117-24.
78. Serruys PW, Ong ATL, Morice MC et al. Arterial revascularisation therapies study part II (ARTS II): sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroInterv* 2005; 1:147-56.
79. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP et al. The SYNTAX core: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroInterv* 2005; 1:219-27.

80. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the SYNTAX score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99:1072-81.
81. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 107:24-7.
82. Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA et al. Routine sirolimus-eluting stent implantation for unselected in-stent restenosis: insights from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Heart* 2004; 90:1183-8.
83. Saia F, Lemos PA, Hoye A et al. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent implantation and vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62:283-8.
84. Feres F, Munoz JS, Abizaid A et al. Comparison between sirolimus-eluting stents and intracoronary catheter-based beta radiation for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96:1656-62.
85. Iofina E, Radke PW, Skurzewski P et al. Superiority of sirolimus eluting stent compared with intracoronary beta radiation for treatment of in-stent restenosis: a matched comparison. *Heart* 2005; 91:1584-9.
86. Neumann FJ, Desmet W, Grube E et al. Effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 2005; 111:2107-11.
87. Lee SW, Park SW, Park DW et al. Comparison of six-month angiographic and three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation versus brachytherapy for bare metal in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2007; 100:425-30.
88. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:165-71.
89. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the restenosis intrastent: balloon angioplasty versus elective sirolimus-eluting stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2152-60.
90. Holmes Jr DR, Teirstein P, Satler L et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1264-73.
91. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS-V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1253-63.
92. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:616-23.

Segurança dos stents farmacológicos

Expedito E. Ribeiro
Mateus S. Viana
Rodrigo C. Quintão

INTRODUÇÃO

Os stents farmacológicos têm sido progressivamente utilizados no tratamento das obstruções arteriais coronárias, pois eles provaram sua eficácia reduzindo drasticamente a reestenose quando comparados aos stents convencionais.

Apesar de uma redução de até 70% nos níveis de reestenose, têm crescido as inquietações referentes a possíveis aumentos de eventos adversos sérios e raros, como a trombose tardia. A reestenose pode estar associada à apresentação clínica de angina instável ou infarto agudo do miocárdio (IAM),¹ embora a mais comum manifestação clínica seja angina progressiva.

A trombose dos stents, entretanto, é usualmente associada com infarto agudo do miocárdio e mortalidade significativa.

Enquanto a incidência e os preditores da manifestação clínica de reestenose são razoavelmente bem entendidos, o risco de trombose tardia e, principalmente, muito tardia (após o primeiro ano do tratamento) foram apenas recentemente avaliados.

Neste capítulo, serão revisados os dados mais recentes da literatura, para tentarmos entender os mecanismos da trombose tardia e muito tardia após o implante dos stents farmacológicos, e definir regras da melhor decisão na indicação dos mesmos e no manuseio clínico pós-implante.

DEFINIÇÕES

A trombose dos stents é definida como a oclusão trombótica do segmento arterial que recebeu a endoprótese e ocorre mais frequentemente nos primeiros dias. Ela pode ser:²

- a. **Precoce** (0-30 dias pós-implante)
 - **Aguda:** Quando ocorre no primeiro dia
 - **Subaguda:** Quando ocorre entre o primeiro e o trigésimo dia
- b. **Tardia:** Quando ocorre entre o primeiro mês e o primeiro ano
- c. **Muito tardia:** Quando ocorre após o primeiro ano

A trombose dos stents tem sido reconhecida como um importante complicador desde o período inicial da utilização dessas endopróteses. Serruys et al.³ relataram no início dos anos 1990 uma incidência de trombose de 20% nos stents convencionais, fato que quase levou à inviabilização do seu emprego na prática clínica diária.

Na evolução dos conhecimentos surgiram dois fatos importantes: o conceito de liberação ótima dos stents utilizando balões para hiperinsuflação com a utilização do ultra-som intracoronário, e o conceito de esquema antiplaquetário duplo (ácido acetilsalicílico e tienopiridínico). A utilização desses recursos possibilitou a redução da trombose precoce dos stents convencionais a 0,9%,⁴ e os colocou no cenário da moderna cardiologia intervencionista como representantes de um grande avanço.

A trombose dos stents pode ser identificada na avaliação angiográfica ou na autópsia, o que não é possível em todos os pacientes. Como resultado, as definições de trombose nos estudos clínicos não têm sido uniformes. Em grandes estudos randomizados com stents farmacológicos, os protocolos de definição de trombose têm exigido a comprovação angiográfica e, assim, subestimam os reais valores do mesmo. Por outro lado, não podemos atribuir todos os óbitos e infartos ocorridos à trombose dos stents, pois pode ocorrer progressão da doença aterosclerótica em outro segmento arterial que não aquele que recebeu o stent, o que pode ser mais freqüente quanto maior for o tempo de evolução tardia desses pacientes.⁵

Com o objetivo de estabelecer um padrão uniforme nas definições por meio de vários estudos, além de definir um sistema de classificação hierár-

quico quanto ao nível de certeza, o Academic Research Consortium (ARC) propôs uma classificação para trombose dos stents.¹ Na Tabela 6.1 estão resumidas essas definições.

A trombose definitiva necessita de confirmação angiográfica ou do exame de anatomia patológica. A classificada como provável incorpora pacientes que se apresentam com manifestações clínicas semelhantes de trombose do stent (infarto no território arterial que recebeu o stent e morte não explicada nos primeiros trinta dias), embora possa não ter confirmação angiográfica. A trombose denominada possível refere-se a pacientes que apresentam mortes não explicadas após o trigésimo dia pós-implante do stent.

É importante lembrar que, em estudos prévios, tromboses do stent que ocorriam subsequentemente à nova revascularização eram excluídas como caso de trombose. Esse fato não incluía os casos que necessitaram de nova intervenção, por apresentarem reestenose. As novas definições do ARC consideram todos os eventos na evolução clínica, respeitando princípio da análise baseado na intenção inicial do tratamento.

Tabela 6.1. Definições de trombose de stent segundo o Academic Research Consortium

Definitiva	Presença de síndrome coronária aguda cuja evidência é angiográfica ou por autópsia de trombo ou oclusão do vaso
Provável	Morte inexplicada em menos de trinta dias após a realização do procedimento, ou infarto agudo do miocárdio envolvendo o território do vaso-alvo, sem confirmação angiográfica.
Possível	Morte inexplicada que ocorra em pelo menos trinta dias após o procedimento.
Tempo	Aguda: 0 a 24 horas após o implante
	Subaguda: > 24 horas até trinta dias após o implante do stent
	Tardia: > 30 dias até um ano após o implante do stent
	Muito tardia: mais de um ano após o implante do stent
*Eventos que ocorrem após a revascularização da lesão-alvo são incluídos.	

Tabela adaptada de Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115:2344-51.

CONSEQÜÊNCIAS CLÍNICAS

Apesar de ser um evento raro, a trombose dos stents é associada a significativa morbidade e mortalidade. Na literatura, a mortalidade relacionada com trombose dos stents varia de 9% a 45%, dependendo da definição de trombose dos stents.^{4,6-10}

A maioria dos pacientes (60% a 85%) que apresentam trombose do stent evolui com infarto,^{4,6-10} e significativa proporção desses pacientes (até 37%) apresenta infarto com onda Q.¹⁰ A evolução clínica após trombose dos stents farmacológicos ou convencionais parece ser similar,¹⁰ e não parece ser diferente daqueles pacientes que se apresentam com trombose precoce ou tardia.⁶

INCIDÊNCIA DE TROMBOSE DOS STENTS

Desde os primeiros estudos clínicos com stents farmacológicos existem preocupações com a trombose dos stents, que poderia ocorrer mais frequentemente ou mais tardiamente do que com o uso dos stents convencionais. Isso acontece porque os stents farmacológicos retardam o processo de re-entotelização da parede arterial no local do implante do stent, mantendo o metal exposto por mais tempo e com maior chance eventual de trombose.¹¹

Ao final de um ano, no entanto, os estudos fundamentais randomizados, que foram a base para a aprovação dos stents farmacológicos, não mostraram nenhuma diferença na incidência de trombose.^{12,13}

Devido ao baixo poder que os estudos têm individualmente para mostrar diferenças em eventos raros, foram realizadas metanálises para esclarecer esse aspecto.¹⁴⁻¹⁶ Em uma análise conjunta de estudos randomizados seguidos por nove a doze meses, a incidência de trombose dos stents foi a mesma para os stents farmacológicos e convencionais (0,58% *versus* 0,54%; OR 1,05 (0,51-2,15); $p = 1,0$). A incidência de trombose dos stents farmacológicos não foi diferente entre os pacientes que receberam stents recobertos com sirolimus (0,57%) ou recobertos com paclitaxel (0,58%) ($p = 1,0$).¹⁶

Grandes estudos tipo registro com stents farmacológicos, que refletem o chamado “mundo real”, não mostraram nenhum aumento significativo do risco de trombose comparado a registros históricos com os stents convencionais ao final de trinta dias ou um ano.¹⁷⁻²⁰

Trombose tardia e muito tardia (após o primeiro ano) relacionadas ao uso de stents farmacológicos foram inicialmente relatadas em casos esporádicos.^{21,22} Posteriormente foram apresentados estudos^{23,24} comparando stents farmacológicos e convencionais após o primeiro ano do implante.

Em uma apresentação oral no Congresso Europeu de Cardiologia em 2006, Carmenzind et al.²³ apresentaram a análise conjunta dos estudos randomizados com stents farmacológicos (dados dos artigos publicados em vez de dados evolutivos dos pacientes) e encontraram uma pequena, porém significativa, diferença de eventos combinados de óbito e infarto com onda Q. Esse achado refere-se ao final da última publicação disponível para os pacientes que haviam recebido stents farmacológicos. As implicações e inquietações decorreram do fato de que o incremento da chance de óbito poderia ser causada pela trombose dos stents que não era diagnosticada.

Na evolução tardia do estudo prospectivo BASKET, a incidência de óbito cardíaco ou infarto do miocárdio não fatal foi de 4,9% para os stents farmacológicos e de 1,3% para os stents convencionais ($p = 0,04$) reportados para o período entre sete e dezoito meses.²⁵ Entretanto, no momento da publicação dos resultados completos (ao final de dezoito meses) a incidência de óbito ou infarto não foi significativamente diferente como mostrado na apresentação oral.²⁴

Esses estudos receberam uma atenção especial e foram possíveis porque o FDA Americano reuniu um painel acadêmico e com o suporte da indústria para revisar os dados disponíveis da análise conjunta dos múltiplos estudos randomizados e dos vários estudos observacionais. O painel evidenciou que, apesar de os dados sugerirem um pequeno incremento do risco de trombose dos stents farmacológicos após o primeiro ano, isso não foi associado com a incidência total de óbito ou infarto do miocárdio comparado com os stents convencionais. Assim, quando os stents farmacológicos são utilizados nas indicações aprovadas (*on label*), os riscos de trombose dos stents farmacológicos não são superiores aos benefícios deles em reduzir reestenose e nova revascularização.²⁶

Em relação aos subgrupos que não foram incluídos nos estudos randomizados (*off label*), as chances de trombose são maiores tanto para os stents farmacológicos como para os convencionais. As indicações denominadas *on label* envolvem as situações dos pacientes que participam dos estudos randomizados principais, que são lesões conhecidas como “de novo” em vasos coronários nativos, em pacientes com angina estável; e, para o stent

Cypher®, diâmetro de referência do vaso de 2,5 a 3,5 mm e comprimento de lesão de até 30 mm, e para o stent Taxus®, diâmetro de referência do vaso de 2,5 a 3,75 mm e comprimento de lesão de até 28 mm. As situações ditas *off label* envolvem todos os pacientes restantes: lesões longas, vasos finos, lesões em bifurcação, vasos com oclusões totais, reestenose dos stents convencionais, lesões de tronco de artéria coronária esquerda, lesões em múltiplos vasos, pontes de safena, infarto agudo do miocárdio etc.

ESTUDOS RANDOMIZADOS

Os dados dos estudos randomizados foram apresentados ao painel do FDA e, recentemente, várias publicações foram feitas.^{10,27-29} Mauri et al.¹⁰ avaliaram 4.545 pacientes em oito estudos randomizados com os dois stents aprovados, sirolimus (Cypher®) e paclitaxel (Taxus®) *versus* stents convencionais, com o protocolo original e com a classificação do ARC de trombose dos stents. A análise conjunta desses estudos mostrou diferenças não significativas na incidência de trombose em nenhuma dessas definições no período de quatro anos de seguimento. (Figura 6.1).

A incidência cumulativa de trombose definitiva ou provável no período de quatro anos foi de 1,5% no grupo sirolimus *versus* 1,7% no grupo stent convencional ($p = 0,70$), e 1,8% no grupo paclitaxel *versus* 1,4% no grupo stent convencional ($p = 0,52$). O número absoluto de eventos ocorridos entre um e quatro anos após o implante foi maior no grupo sirolimus (0,9%), quando comparado com o grupo stent convencional (0,4%); e no grupo paclitaxel (0,9%), quando comparado com stent convencional (0,6%). A evolução tardia após quatro anos ainda está em andamento.

Não existe diferença significativa na incidência cumulativa de óbitos ou infarto ao final de quatro anos de evolução. Entretanto, verificou-se significativo benefício na redução da necessidade de revascularização da lesão-alvo com os stents farmacológicos, quando comparados com os stents convencionais, em ambos os grupos ao final de quatro anos.²⁷

ESTUDOS OBSERVACIONAIS TIPO REGISTRO

Duas publicações recentes sugerem que existe maior chance de riscos tardios de trombose com os stents farmacológicos. Na publicação conjunta

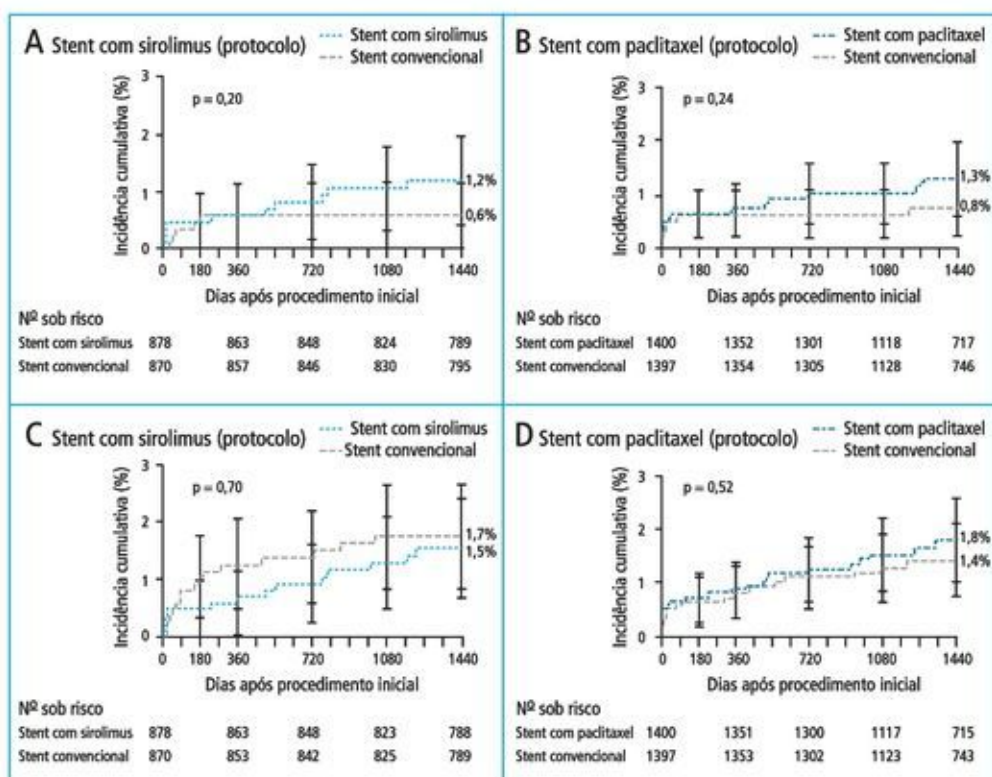


Figura 6.1. Incidência cumulativa de trombose dos stents ao final de quatro anos, de acordo com as definições utilizadas nos protocolos e as definições definitiva ou provável segundo o Academic Research Consortium. Figura adaptada de Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007; 356:1020-9.

da experiência Berna-Rotterdam e que envolve 8.146 pacientes tratados com esses stents, a incidência cumulativa de trombose angiograficamente provada foi de 2,9% ao final de três anos. A trombose tardia ocorreu em 0,6% dos casos ao ano, constantemente, até o final de três anos.⁶ É importante, todavia, lembrar que não foram realizadas comparações com os stents convencionais, e que a evolução tardia de dois e três anos estava disponível em apenas 29% e 19% dos pacientes, respectivamente.

O outro estudo é o registro sueco com 6.033 pacientes tratados com stent farmacológico e 13.738 pacientes tratados com stent convencional e que evidenciou não existirem diferenças significativas nos eventos combinados de óbito e infarto entre os dois grupos ao final de três anos.

Entretanto, o risco de óbito e infarto com stent farmacológico era maior (RR 1,20: 1,05-1,37) se a comparação era feita após os primeiros seis meses da evolução clínica (após a suspensão do clopidogrel, conforme a recomendação vigente).³⁰ Curiosamente, este mesmo grupo sueco apresentou no Congresso Europeu de 2007 os resultados envolvendo mais pacientes tratados no ano de 2005, e a diferença se inverteu, passando a favorecer os stents farmacológicos.³¹ Na análise do benefício, tanto na publicação quanto no tema livre, a vantagem dos stents farmacológicos é marcante.

No nosso “mundo real” no InCor, foram comparados no banco de dados 2.290 pacientes que receberam stents convencionais com 910 pacientes tratados com stents farmacológicos. Os pacientes que receberam stents farmacológicos eram mais idosos e constituíam a maior porcentagem de diabéticos e de cirurgia de RM e ICP prévias. A utilização desses stents foi significativamente menor nos pacientes com infarto agudo do miocárdio. Os resultados mostram que, analisando todos os pacientes, a mortalidade ao final de um ano e seis meses foi maior no grupo de stents convencionais (RR 0,66; IC95%: 0,45-0,95) ($p = 0,025$). Entretanto, quando foram analisados os pacientes, excluindo aqueles tratados por infarto agudo do miocárdio, os resultados foram semelhantes quanto à mortalidade (RR 1,06; IC95%: 0,73-1,55) ($p = 0,8$). Na nossa realidade, portanto, os stents farmacológicos não incrementam a mortalidade e são tão seguros quanto os stents convencionais.

PATOGÊNESE E FATORES DE RISCO PARA TROMBOSE DOS STENTS

Foram identificados múltiplos fatores no procedimento e no pós-procedimento, sendo que os fatores de risco dos próprios pacientes estão associados com incremento do risco de trombose dos stents. Na Figura 6.2 é apresentado um diagrama com os elementos mais importantes neste processo.

A trombose precoce parece ser mediada por fatores técnicos em ambos os tipos de stent. A trombose tardia pode ser influenciada pelo retardo no processo de reendotelização do segmento arterial que recebeu a endoprótese e pela grande dependência da terapia antiplaquetária. A reendotelização retardada ou incompleta tem sido bem documentada em estudos de autópsia e estudos de angioscopia.³²⁻³⁴ No clássico estudo de Kotani et al.³⁴ sobre angioscopia, treze de quinze pacientes com stents farmacológicos

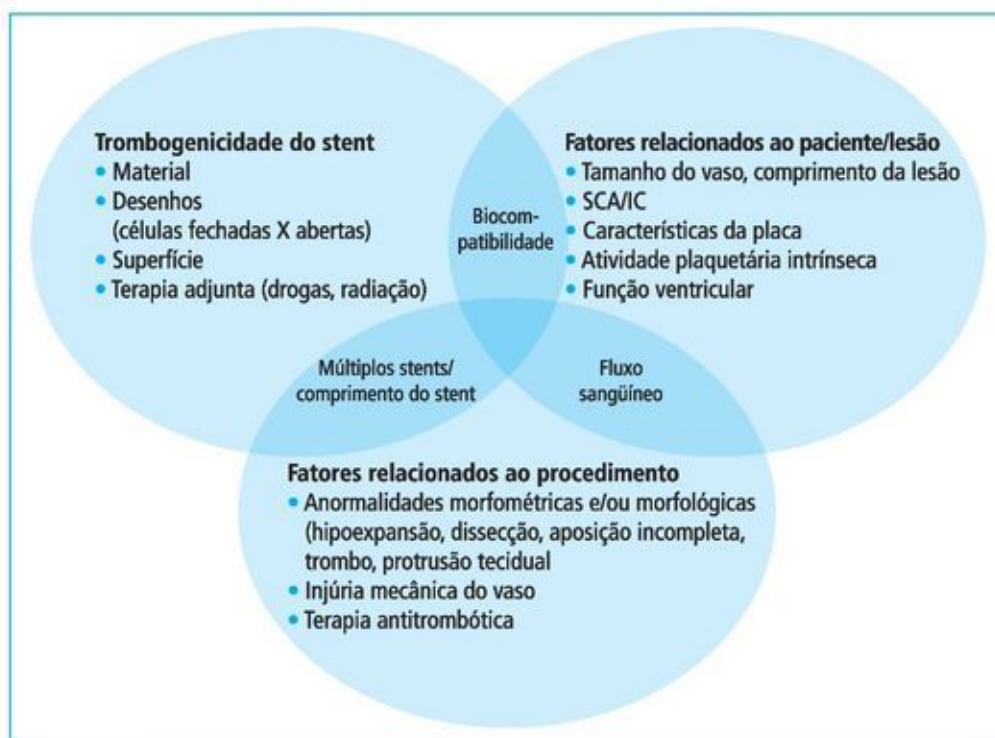


Figura 6.2. Possíveis fatores etiológicos associados à trombose de stent (etiologia multifatorial).

com sirolimus mostravam recobrimento endotelial incompleto ou nulo no período de três a seis meses após o implante, enquanto todos os 22 pacientes com stent convencional implantado mostravam cobertura completa do mesmo. A reação de hipersensibilidade tardia com stent farmacológico também pode contribuir para o mecanismo de trombose tardia dos stents.

Virmani et al.^{35,36} têm demonstrado dilatações aneurismáticas no segmento arterial com stent, com uma severa e localizada reação de hipersensibilidade caracterizada por predomínio de linfócitos T e eosinófilos na autópsia de espécimes de pacientes com trombose tardia.

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Vários fatores clínicos têm sido relatados em associação com o aumento do risco de trombose, entre eles idade avançada,¹⁹ diabetes,^{6,7,19,28} insuficiência renal,^{7,8} função ventricular reduzida⁷ e implante de stents em pacientes com síndrome coronária aguda.^{6,19}

Características da lesão e do procedimento

Os fatores de risco relacionados à lesão com chances de incrementar a trombose são: vasos pequenos, lesões longas, lesões em bifurcação e implante de novo stent para tratamento de lesão reestenótica.⁸ Os fatores relacionados ao procedimento e associados ao incremento das chances maiores de trombose são: segmento de stent longo ou múltiplos stents, hi-poexpansão do stent (ou implante do stent subótimo), dissecções residuais nas bordas do stent e stents em bifurcação.^{4,7,17}

Enquanto a liberação subótima do stent é um fator de risco para trombose aguda e subaguda, a aposição incompleta adquirida dos stents pode ser um elemento importante para a trombose tardia. Duas recentes publicações^{37,38} evidenciam que esse achado é altamente prevalente em pacientes com trombose muito tardia dos stents farmacológicos.

Características dos stents

Os stents farmacológicos são variáveis de acordo com a droga, o polímero e a estrutura. É importante ressaltar que os diferentes stents não têm o mesmo risco de trombose, nem a mesma eficácia.

A supressão da hiperplasia neointimal é o mecanismo pelo qual o stent farmacológico reduz efetivamente a reestenose clínica comparada com o stent convencional. A perda luminal tardia e a diferença entre o diâmetro luminal mínimo (DLM) após o implante e o DLM na avaliação angiográfica tardia (tipicamente 6 a 9 meses) são os parâmetros utilizados para a medida da hiperplasia neointimal.^{39,40}

Tem sido dito em teoria que a perda luminal menor pode estar associada com aumento da predisposição de trombose tardia dos stents,^{41,42} no entanto, não é possível confirmar a evidência clínica dessa observação, visto que a maioria dos pacientes que obtêm sucesso na prevenção de reestenose não apresenta trombose.

Pós-procedimento e terapia antiplaquetária

Clopidogrel em adição a aspirina tem mostrado benefício nos pacientes com síndrome coronária aguda e intervenção coronária percutânea.⁴³⁻⁴⁶

A interrupção da terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel (< 3 meses para os pacientes que receberam SF com sirolimus; < 6 meses para aqueles com SF com paclitaxel) tem mostrado ser o mais importante fator de desenvolvimento da trombose tardia e muito tardia. Esse fato está associado com o incremento do risco de óbito e infarto após o implante dos stents farmacológicos.^{6-9,47,48} Em recente publicação de estudo observacional com 4.666 pacientes tratados com SF ou SC e seguidos por dois anos, o uso do clopidogrel foi estendido em ambos os grupos por mais de seis e doze meses, fato que levou à redução do risco de óbito e eventos combinados de óbito ou infarto, apesar de não ter havido benefício nos pacientes que receberam implante de stent convencional.⁴⁷

Os resultados do Registro Premier, que envolveu 500 pacientes com infarto agudo do miocárdio que foram tratados com stents farmacológicos, evidenciam que a descontinuação prematura da terapia antiplaquetária com tienopiridínicos não é incomum, ocorrendo em 13,6% dos pacientes.⁴⁸ Esse fato, entretanto, foi associado com significativo aumento de mortalidade ao final de um ano.

Recentemente, baseando-se nas evidências atuais do benefício do efeito combinado de aspirina e clopidogrel em um período de tempo maior, um comitê comissionado pelo American Heart Association recomendou a continuação da dupla terapia antiplaquetária por pelo menos um ano, além da postergação de cirurgias eletivas que eventualmente implicariam na suspensão dos medicamentos.⁴⁹

Entretanto, é importante lembrar que não é completamente certo que a conduta de estender o tempo do esquema antiplaquetário duplo seria suficiente para abolir totalmente a trombose dos stents farmacológicos. A evidência mais importante para se manter o esquema duplo antiplaquetário por um ano decorre de grandes estudos randomizados com SC em síndromes coronárias agudas.^{43,44} A trombose tardia dos stents tem sido notada com ambos os tipos de stents, mesmo na presença do esquema antiplaquetário duplo.¹⁰ Estender o esquema medicamentoso por mais de um ano não significa necessariamente ausência de riscos, pois em grandes estudos recentes tem sido relatado discreto incremento da chance de sangramento.^{44,45,50} Por essa razão, o risco de sangramento deve ser avaliado em relação à probabilidade de chance de trombose tardia em pacientes que receberam os SFs, até que estudos definitivos determinem o tempo recomendado para esse esquema medicamentoso duplo.

Também é importante comentar que o impacto de estender esse tratamento pode ser benéfico por prevenir infarto em outros territórios que não receberam o stent, e também por reduzir a progressão da doença aterosclerótica na árvore coronária, mais que o próprio risco da trombose dos stents.

CONCLUSÕES

A trombose dos stents, embora seja uma complicação rara, é associada a grandes conseqüências clínicas, pois é um evento infreqüente comparada à reestenose ou ao infarto miocárdio de segmentos sem stent. Portanto, é difícil determinar a real incidência ou os preditores da trombose dos stents com certeza absoluta. Os dados atuais sugerem que as taxas de trombose dos SCs e dos SFs são semelhantes na população estudada pelos estudos randomizados até o primeiro ano. Após o primeiro ano até a evolução completa de quatro anos (alguns dados sugerem até cinco anos), existe um mínimo incremento da chance de trombose muito tardia, mas sem diferenças quanto à mortalidade e a chance de infarto ao final da avaliação. A razão para não haver diferenças dos eventos maiores, apesar desse incremento, é que a reestenose nos pacientes que receberam SC (significativamente maior que nos SF) também pode se apresentar em um terço dos pacientes como SCA e evoluir com eventos maiores. Pacientes com lesões mais complexas e que, portanto, têm maiores chances de reestenose são os que mais se beneficiam da prevenção da reestenose (diabéticos, pacientes com lesões longas e vasos finos), mas, por outro lado, são os mais predispostos a trombose do stent.

Entretanto, maiores informações são necessárias para entender se os benefícios são similares na população de pacientes que não foi incluída nos estudos randomizados e com evolução tardia ampliada.

Em tempo, o risco de trombose dos stents pode ser minimizado pela atenção a fatores relacionados ao procedimento (a aposição completa do stent, evitando dissecções de borda) e a certeza da utilização adequada dos medicamentos pré e pós-procedimento.

Estudos estão em andamento para elucidar a duração e os preditores do risco de trombose dos stents e a identificação de tecnologias que podem aumentar a efetividade e a segurança dos implantes dos stents farmacológicos.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- A trombose dos stents pode ser aguda (primeiro mês), tardia (primeiro ano) ou muito tardia (após o primeiro ano).
- A trombose aguda e tardia dos stents farmacológicos é semelhante à trombose dos stents convencionais.
- A trombose muito tardia é discretamente superior nos pacientes que receberam stents farmacológicos (0,2% ao ano nos estudos randomizados).
- A avaliação global de eventos adversos maiores (óbito e infarto) ao final de quatro anos mostra números semelhantes entre os stents convencionais e os stents farmacológicos, mostrando que a eficácia dos stents farmacológicos ao reduzir novas intervenções neutraliza o discreto incremento de trombose muito tardia.
- A recomendação atual é prolongar por um ano o esquema antiplaquetário duplo. Para os pacientes que recebem stents farmacológicos por lesões de maior complexidade, possivelmente deve-se prolongar por mais tempo esta terapia medicamentosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151:1260-4.
2. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115:2344-51.
3. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324:13-17.
4. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103:1967-71.
5. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110:1226-30.

6. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369:667-78.
7. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-30.
8. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:1108-13.
9. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2088-92.
10. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1020-9.
11. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: part II. *Circulation* 2002; 106:2859-66.
12. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23.
13. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-31.
14. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:941-6.
15. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. Risk of thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention (from registry and clinical trial data). *Am J Cardiol* 2005; 95:1469-72.
16. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:954-9.
17. Ong AT, Hoye A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:947-53.
18. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, Hoye A, van Mieghem CA, Rodriguez-Granillo GA et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1135-41.

19. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J et al. e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113:1434-41.
20. Williams DO, Abbott JD, Kip KE. Discover Investigators. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the Discover Registry. *Circulation* 2006; 114:2154-62.
21. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003; 108:1701-6.
22. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364:1519-21.
23. Camenzind E. Safety of drug-eluting stents: a meta-analysis of 1st generation DES programs. Oral presentation at World Cardiology Congress 2006, Barcelona, Spain, 2006.
24. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C et al. For the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2584-91.
25. Pfisterer M, Kaiser CA, Bder F et al. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel (BASKET LATE): prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. In: Program and abstracts from ACC 55th Annual SCIENTIFIC Session. Atlanta ACC 2006. Abstract 422-11.
26. Maisel WH. Unanswered questions – drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356:981-4.
27. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356:998-1008.
28. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:989-97.
29. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1030-9.
30. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356:1009-19.
31. Serruys PW, Daemen J. The SCAAR registry or the Swedish yo-yo. *EuroInterv* 2007; 3:297-300.
32. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115:2435-41.

33. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:193-202.
34. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2108-11.
35. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109:701-5.
36. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:175-81.
37. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115:2426-34.
38. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JR, Feres F, Mattos LA, Staico R et al. Late incomplete apposition after drug eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J* 2007; 28:1304-1309.
39. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation* 2005; 112:2833-9.
40. Mauri L, Orav EJ, O'Malley AJ, Moses JW, Leon MB, Holmes DR Jr. et al. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111:321-7.
41. Camenzind E. Treatment of in-stent restenosis – back to the future? *N Engl J Med* 2006; 355:2149-51.
42. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115:1440-1455.
43. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. 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.
44. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. CREDO Investigators – Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
45. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.

46. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106:1622-6.
47. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297:159-68
48. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113:2803-9.
49. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:734-9.
50. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17.

Intervenção coronária percutânea nos pacientes portadores de angina estável: impacto dos estudos MASS II e COURAGE

Henrique B. Ribeiro
Eulógio E. Martinez
Exedito E. Ribeiro

INTRODUÇÃO

Desde a primeira angioplastia transluminal coronária (ATC), realizada por Andréas Grüntzig no ano de 1977 em Zurique, as técnicas de intervenção coronária percutânea (ICP) vêm se desenvolvendo rapidamente. Hoje são obtidos índices de sucesso superiores a 90%, com baixíssimos níveis de complicações, mesmo em pacientes não selecionados, conferindo ao método um importante papel entre os recursos disponíveis para a revascularização miocárdica.

Pode-se destacar como um dos fatores responsáveis pelo sucesso da ICP o desenvolvimento dos stents – próteses metálicas expansíveis que praticamente eliminaram, durante os procedimentos, as complicações decorrentes de oclusões arteriais agudas. Além disso, as complicações hemorrágicas no local da punção arterial também foram drasticamente reduzidas, graças ao desenvolvimento de cateteres-guia de menor perfil e, principalmente, por conta dos progressos na terapêutica antitrombótica adjunta. Além disso, situações anatômicas de maior complexidade podem atualmente ser abordadas com altos índices de sucesso, com o uso de fios condutores especiais e de balões e stents de alta flexibilidade.

Em recente avaliação do banco de dados do InCor HC-FMUSP, foram analisados os resultados de 9.938 pacientes submetidos a três fases distintas de ICP: a primeira quando se utilizava apenas o balão, a segunda

intermediária com stents e a terceira com stents de nova geração. Os resultados mostraram aumento do sucesso primário para patamares próximos a 97%, redução significativa das taxas de oclusão aguda e de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) de urgência para 0,7% e redução da mortalidade global para 2% (comunicação pessoal).

Recentemente surgiram os stents eluídos em medicamentos, sendo os agentes farmacológicos sirolimus e paclitaxel (antiproliferativos com propriedades antiinflamatórias) os mais utilizados. Os stents farmacológicos representam grande evolução da cardiologia intervencionista, pois reduzem significativamente os índices de reestenose coronária, como nunca antes observado em estudos clínicos de ICP.⁵

Julgamos que esta conquista tenha determinado profundas mudanças nas indicações e nos resultados da ATC. Os progressos obtidos na prevenção da reestenose intra-stent representam um exemplo eloqüente do valor do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos para a solução de problemas clínicos.

Em nosso “mundo real” no InCor, entre 13.807 procedimentos de ICP entre setembro de 1998 e agosto de 2007, 36,2% dos pacientes tratados tinham o diagnóstico de angina estável ou isquemia silenciosa, 33,8% apresentavam angina instável e 29,8% apresentavam diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM). Esses números mostram que, na realidade, 2/3 dos pacientes são representados por pacientes “agudos”. A seguir serão discutidas as indicações e os resultados da ICP no grupo de pacientes com angina estável.

ANGINA ESTÁVEL

A população de pacientes com síndromes coronárias clinicamente estáveis é extremamente heterogênea, englobando desde casos em que as manifestações clínicas decorrem da presença de placa de ateroma isolada, em ramo arterial pouco desenvolvido, até casos de pacientes assintomáticos, com placas gravemente obstrutivas, localizadas em duas ou três artérias coronárias principais, ou mesmo no tronco da artéria coronária esquerda. As recomendações tradicionais para o tratamento da angina estável baseiam-se em estudos comparativos entre o tratamento clínico, a ICP e a cirurgia de revascularização miocárdica, os quais apresentam sérias limitações.

Por exemplo, os pacientes que compõem os estudos representam em geral uma proporção muito pequena da população inicialmente selecionada, o que não reflete a população geral. Em consequência, há nesses estudos o predomínio de pacientes com lesões coronárias focais e função ventricular preservada, o que impede a aplicação desses resultados em lesões difusas e em pacientes com disfunção ventricular. Entre os pacientes submetidos a revascularização cirúrgica, predominou a utilização de veias safenas, que apresentam permeabilidade tardia muito inferior à dos enxertos arteriais. Pacientes submetidos a angioplastia não receberam os potentes agentes antitrombóticos modernos (clopidogrel e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa), além de terem sido predominantemente tratados por angioplastia com balão, uma vez que muitos desses estudos foram desenvolvidos antes do advento dos stents.

Angina estável com lesão em um único vaso

O estudo ACME comparou os resultados da angioplastia com balão em relação ao tratamento clínico em 212 pacientes com teste ergométrico positivo para isquemia e lesão coronária obstrutiva em apenas um vaso.^{7,8} Não houve diferenças na ocorrência de morte ou de infarto não fatal. Houve maior necessidade de nova revascularização miocárdica nos primeiros seis meses entre os pacientes submetidos a ATC em comparação aos mantidos em tratamento clínico. Essa diferença, contudo, não foi mais significativa aos três anos de seguimento. Aos seis meses e após três anos, a proporção de pacientes livres de sintomas anginosos era maior entre os pacientes tratados por angioplastia em relação àqueles mantidos em tratamento clínico (64% *versus* 46% e 62% *versus* 47%, respectivamente). Além disso, os pacientes tratados por angioplastia obtiveram melhor desempenho ao teste ergométrico, permanecendo por mais tempo executando o exercício.

No estudo MASS coordenado no InCor pelo Prof. Whady Hueb, 214 pacientes estáveis, que apresentavam função ventricular preservada e lesão isolada provocando estenose > 80% em artéria descendente anterior proximal, foram randomizados para tratamento clínico, cirurgia de revascularização com implante de mamária ou ATC por balão.^{9,10} Em acompanhamento de três e de cinco anos não houve diferença de mortalidade ou de ocorrência de infartos entre as três estratégias. Ambas as técnicas

de revascularização se mostraram mais eficazes do que o tratamento clínico no que se refere à melhora da angina e à diminuição dos sinais de isquemia ao teste ergométrico. A cirurgia foi superior à ATC e ao tratamento clínico em relação à ocorrência de angina refratária determinante de novas revascularizações. Entre os pacientes submetidos a ATC, houve maior necessidade de nova revascularização em comparação aos outros dois grupos de pacientes.

Angina estável com lesões em múltiplos vasos tratados com ATC convencional com balão

No estudo RITA-2, 1.018 pacientes foram randomizados para tratamento clínico ou intervenção coronária percutânea.¹¹ Quarenta por cento dos pacientes apresentavam lesões em dois ou mais vasos coronários. Em seguimento médio de 2,7 anos houve menor incidência de eventos combinados de morte e infarto não fatal no grupo de pacientes mantido em tratamento clínico (3,3% *versus* 6,3%; $p = 0,02$), principalmente pela maior ocorrência de infarto não fatal pouco tempo após a ICP. Aos sete anos de acompanhamento não havia mais diferença significativa na incidência de morte ou infarto entre os dois grupos de pacientes (12,3% *versus* 14,5%; $p = 0,21$).¹² Houve necessidade de nova revascularização em 19% dos pacientes do grupo tratado por ATC e em 23% dos pacientes mantidos em tratamento clínico. Aos sete anos as porcentagens de nova revascularização foram 27% e 35%, respectivamente. O alívio da angina e o aumento do tempo de exercício ao teste ergométrico foram superiores entre os pacientes submetidos a ATC. Essa superioridade não foi mais observada aos três anos de acompanhamento, provavelmente em decorrência do fato de 27% dos pacientes do grupo mantido em tratamento clínico terem sido submetidos, no período, a revascularização miocárdica por angioplastia, a cirurgia ou a ambos os métodos.

No estudo AVERT, 341 pacientes com angina estável foram randomizados para intervenção percutânea ou tratamento clínico com agressiva terapêutica hipolipemiante (80 mg de atorvastatina por dia).¹³ Os pacientes constituíam população de baixo risco, com lesões obstrutivas em um ou dois vasos, função ventricular preservada e angina leve ou ausente. Como critério de inclusão, os níveis de LDL colesterol sérico tinham que ser su-

periores a 115 mg/dL. Aos 18 meses, houve redução dos níveis de LDL nos dois grupos de pacientes (tratamento clínico: de 140 para 77 mg/dL; intervenção percutânea: de 140 para 119 mg/dL). O tempo decorrido entre a randomização e a ocorrência de um primeiro evento coronário foi mais longo entre os pacientes mantidos em tratamento clínico; além disso, houve nesse grupo tendência a ocorrer menor número de eventos.

A metanálise publicada por Bucher et al., que envolveu seis estudos randomizados desenvolvidos entre 1979 e 1998, comparou os resultados da ATC aos do tratamento clínico em 1.904 pacientes com angina estável.¹⁵ A angioplastia determinou redução da incidência de angina, mas se associou a maior incidência de novas intervenções de revascularização, sem que se observassem diferenças significativas em relação à mortalidade e à incidência de infarto.

Angina estável com lesões em múltiplos vasos tratados com stent

No estudo MASS II, também desenvolvido no InCor, foram randomizados 611 pacientes estáveis com doença multiarterial para tratamento clínico, cirurgia de revascularização e ATC.¹⁶ Entre os pacientes tratados por angioplastia, 72% receberam pelos menos um stent. Após um ano, os resultados da ATC foram inferiores aos dos tratamentos clínico e cirúrgico quando se compararam as taxas de sobrevida livre de eventos (morte, infarto do miocárdio e angina refratária com nova revascularização), respectivamente 76% *versus* 88% *versus* 93%. A mortalidade ao fim do primeiro ano foi inferior entre pacientes mantidos em tratamento clínico quando comparada à dos pacientes submetidos a angioplastia e a cirurgia (1,5% *versus* 4,5% *versus* 4,0%, respectivamente). A ocorrência de infartos com onda Q foi superior no grupo tratado por angioplastia quando comparado ao grupo mantido em tratamento clínico e ao grupo cirúrgico (8,3% *versus* 5,0% e 2,0%, respectivamente). Finalmente, a necessidade de nova revascularização foi maior no grupo tratado por ATC do que no grupo cirúrgico e no grupo mantido em tratamento clínico (13,3% *versus* 8,3% e 0,5%, respectivamente).

Quando se avaliou a evolução de cinco anos dos pacientes do estudo MASS II, não houve diferenças estatísticas nas taxas de mortalidade entre os três grupos. Entretanto, 9,4% dos pacientes do grupo clínico e 11,2%

dos do grupo ATC foram submetidos a nova revascularização em relação a 3,9% do grupo cirúrgico ($p = 0,021$).¹⁷ Além disso, a incidência de infartos não fatais foi menor no grupo submetido a cirurgia (8,3% *versus* 15,3% no grupo clínico e 11,2% no grupo ATC; $p < 0,001$). Quando se avaliou a taxa de eventos combinados de óbito, reintervenção e IAM não fatal, a cirurgia em relação ao tratamento clínico foi protetora (risco relativo 0,53; IC95%: 0,36-0,77), não havendo diferença significativa entre os grupos clínico e ATC (risco relativo 0,93; IC95%: 0,76-1,30). No entanto, deve-se levar em consideração que em apenas 41% dos pacientes tratados por angioplastia a revascularização foi completa (contra 74% no grupo cirúrgico), além do que não foram utilizados stents farmacológicos nem os potentes agentes antiplaquetários atualmente incorporados à farmacoterapia adjunta das intervenções percutâneas. Por fim, vale ressaltar que os pacientes do grupo ATC tinham menos angina do que aqueles do grupo tratamento clínico ($p < 0,001$).

No estudo COURAGE, recentemente publicado, compararam-se os resultados do tratamento clínico aos da ICP em população de 2.287 pacientes randomizados, portadores de doença coronária obstrutiva, com angina estável e evidência objetiva de isquemia miocárdica.¹⁸ Os pacientes foram incluídos no estudo entre 1999 e 2004, separados em dois grupos: terapêutica farmacológica ideal e terapêutica farmacológica ideal associada a ICP. Analisaram-se as taxas de ocorrência de morte e de infarto do miocárdio não fatal em período de observação de 2,5 a 7,0 anos (mediana = 4,6 anos). Houve 211 eventos primários no grupo ICP e 202 eventos no grupo tratamento clínico. As porcentagens de ocorrência de eventos primários aos 4,6 anos foram 19,0% no grupo intervenção e 18,5% no grupo tratamento clínico ($p = ns$). Não houve diferença significativa entre o grupo intervenção e o grupo tratamento clínico na incidência somada de morte, infarto e acidente vascular cerebral (20,0% *versus* 19,5%), na ocorrência de internação hospitalar por síndromes coronárias agudas (12,4% *versus* 11,8%) ou na incidência de infarto agudo do miocárdio (13,2% *versus* 12,3%). Os autores concluíram que no tratamento inicial da angina estável a ICP associada à terapia clínica não reduziu o risco de morte, infarto e outros eventos cardiovasculares graves, quando comparada à terapêutica otimizada não associada a revascularização.

Várias publicações se sucederam com comentários a favor e contra o estudo COURAGE.^{19,20} O fato mais importante é que a ICP não foi rea-

lizada com os mesmos cuidados dispensados ao tratamento clínico, cuja utilização média dos vários medicamentos ao longo dos cinco anos foi de mais de 85%. A ICP realizada nesse estudo foi abaixo dos padrões atuais dos grandes serviços de hemodinâmica, com taxa de sucesso inferior a 90% e baixa utilização de stents farmacológicos (apenas 3%). O clopidogrel em dose de ataque de 300 mg em tempo adequado antes do procedimento não foi utilizado; além disso, a utilização dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foi esporádico. Ademais, 69% dos pacientes eram multiarteriais e, destes, quase a metade não recebeu tratamento percutâneo adequado e sofreu revascularização incompleta, o que representa um importante preditor de nova revascularização percutânea ou cirúrgica na evolução clínica dos pacientes. Também vale ressaltar que se esperava no estudo apenas 7% de cruzamento do tratamento clínico para angioplastia na evolução clínica, mas isso ocorreu em 32% dos pacientes, contra 22% daqueles randomizados para ICP e que necessitaram de nova intervenção coronária ($p < 0,001$). Entre os pacientes do grupo ATC submetidos a nova angioplastia, não se sabe se isso se deveu a reestenose ou ao elevado índice de revascularização incompleta. Em conclusão, o estudo COURAGE não evidenciou diferenças quanto a óbito e infarto do miocárdio na evolução, mas, mesmo com os comentários anteriormente descritos, foi observada menor incidência de angina na evolução até três anos, menor utilização de nitratos e de bloqueadores dos canais de cálcio, bem como melhor qualidade de vida nos pacientes tratados por angioplastia.

Em metanálise recentemente publicada, que envolveu quase 3 mil pacientes, foram comparados os resultados da intervenção percutânea aos do tratamento clínico em pacientes estáveis.²¹ Conclui-se mais uma vez que, caso não tenha havido infarto recente, a ICP não reduz a mortalidade, a ocorrência de infartos ou a necessidade de revascularizações subseqüentes. Por outro lado, a ICP em muitos dos estudos reduziu a frequência de angina, melhorou a qualidade de vida e, em quatro estudos, melhorou também a capacidade de realizar exercícios físicos. Se acrescentarmos o estudo COURAGE nesta análise, não haverá qualquer nova informação àquilo que já se sabia, sendo que os mesmos autores dessa metanálise publicaram a extensão da análise inicial, que pode ser verificada na Figura 7.1.²²

Por outro lado, a aplicação desses resultados na prática clínica não está ainda completamente definida, uma vez que, por exemplo, nos estudos

**Angina/qualidade de vida (QV) \geq 1 ano:
Tratamento médico X ICP**

Nove estudos randomizados

Estudo	QV	Angina	Exercício
ACME	ICP melhor	ICP melhor	ICP melhor
ACME 2	N	N	N
MASS		ICP melhor	
ACIP		ICP melhor	ICP melhor
RITA 2	ICP melhor	ICP melhor	
AVERT	ICP melhor	ICP melhor	ICP melhor
MASS II	ICP melhor	ICP melhor	
TIME	ICP melhor	ICP melhor	ICP melhor
COURAGE	ICP melhor	ICP melhor	

↓

< necessidade de revascularização tardia

Figura 7.1. Metanálise avaliando angina, qualidade de vida (QV) e capacidade de exercício físico em nove estudos randomizados (ICP = intervenção coronária percutânea; N = neutro).²²

envolvidos na metanálise há alta proporção de revascularização incompleta, poucos pacientes receberam stents, nenhum paciente recebeu stent farmacológico e não foram administrados os potentes agentes antiplaquetários atualmente disponíveis.

Pelo exposto, acreditamos que na angina estável, especialmente quando a função ventricular é relativamente preservada, a análise comparativa entre a ICP e o tratamento médico moderno permite concluir que as duas modalidades terapêuticas oferecem resultados semelhantes em longo prazo. Além disso, a ICP é mais eficaz no alívio dos sintomas anginosos e na melhora da qualidade de vida. Apesar disso, é importante frisar que a opção terapêutica deverá ser sempre individualizada para cada paciente.

Angioplastia no contexto de angina grave com ou sem disfunção ventricular

Em pacientes com angina importante, apesar de estável, há possivelmente melhor evolução em longo prazo quando eles são submetidos a revascularização, uma vez que no registro do estudo CASS,²³ entre pacientes

com angina de classes funcionais III e IV, a sobrevida foi menor em pacientes mantidos em tratamento clínico quando comparados àqueles submetidos a revascularização cirúrgica. O mesmo foi observado em pacientes portadores de lesões obstrutivas nos territórios vasculares das três artérias coronárias principais, tanto com função ventricular preservada quanto em pacientes com disfunção ventricular. Esse estudo foi observacional e não testou especificamente a ATC, mas mostrou que a revascularização pode beneficiar esses pacientes.

Muitas vezes, a disfunção ventricular grave da doença coronária aterosclerótica é causada pelo fenômeno da hibernação miocárdica, que pode acometer extensas áreas musculares gravemente isquêmicas, representando uma indicação precisa para a revascularização cirúrgica ou percutânea. Portanto, é importante a utilização de métodos para a detecção de miocárdio viável, antes da revascularização, quando se verificam áreas acinéticas ou gravemente hipocinéticas, perfundidas por vasos em que se observam lesões gravemente obstrutivas. Demonstraram-se expressivos aumentos da fração de ejeção em repouso após cirurgia de revascularização em pacientes com fração de ejeção pré-operatória inferior a 30%, a maioria com doença multiarterial.²⁴

A extensão da área de risco é um fator a ser levado em conta na decisão da estratégia terapêutica de pacientes estáveis. Em uma análise retrospectiva de mais de 10 mil pacientes submetidos a cintilografia miocárdica após exercício ou durante infusão endovenosa de adenosina, comparou-se a evolução de 671 pacientes submetidos a revascularização miocárdica dentro do intervalo de dois meses após o teste, em relação aos demais, mantidos em tratamento clínico.²⁵ Após dois anos, a mortalidade foi significativamente menor entre os pacientes revascularizados quando a área de isquemia induzida era superior a 10% da massa miocárdica total, enquanto a mortalidade foi significativamente menor para o tratamento clínico entre pacientes com área de isquemia induzida inferior a 10%.

Ressalta-se também que os pacientes com disfunção ventricular são aqueles que mais apresentam alto risco e, apesar de altas taxas de sucesso do procedimento percutâneo, há menores taxas de revascularização completa, o que sabidamente é um fator importante na evolução desses pacientes.²⁶ Além disso, tanto intra-hospitalar quanto no seguimento a longo prazo, verificam-se resultados menos favoráveis (incluindo sobrevida) quando

comparados aos pacientes com função ventricular preservada.²⁶ Em registro publicado pelo National Heart, Lung and Blood Institute (NHBLI), norte-americano, a mortalidade em um ano de pacientes com fração de ejeção menor de 40% foi de 11%, entre 40-50% foi de 4,5%, e de 1,9% em pacientes com valor maior que 50% ($p < 0,001$).²⁶

CONCLUSÃO

Uma mensagem importante que deve ser lembrada na tomada de decisão em pacientes com angina estável, e que exemplifica a questão da individualização de cada caso, pode ser fornecida através de publicação recente referente ao estudo MASS II. Esse subestudo avaliou o julgamento clínico no processo de decisão médica e comparou as possíveis decisões clínicas com aquelas baseadas na randomização. Quando as decisões médicas eram concordantes, especialmente no grupo de pacientes submetidos a ATC, os resultados eram superiores e a incidência de eventos, menor em relação aos discordantes (Figura 7.2). Fica claro, então, que a decisão médica é fundamental e soberana no melhor manuseio de pacientes com angina estável.²⁷

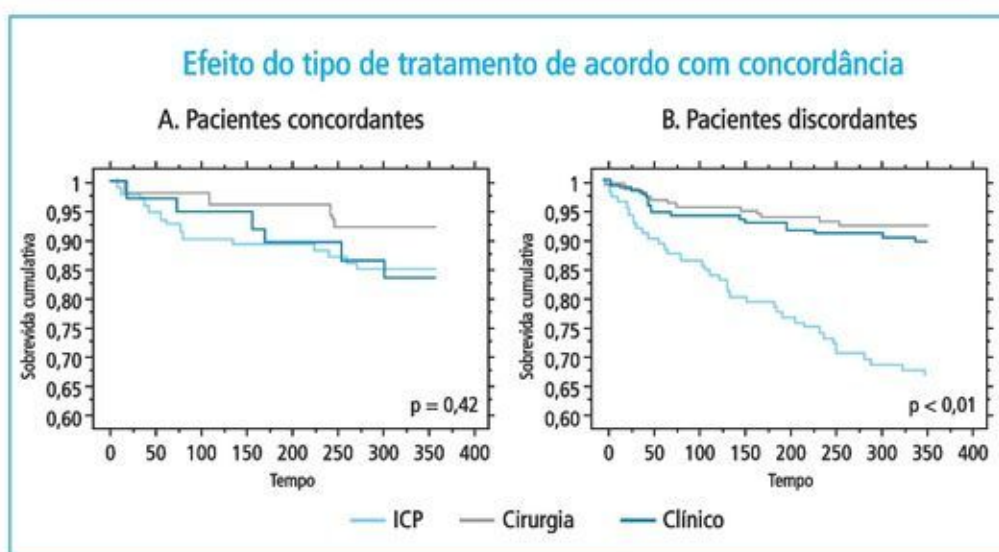


Figura 7.2. Julgamento clínico no processo de decisão médica do estudo MASS II, comparando as possíveis decisões clínicas com as decisões baseadas na randomização (ICP = intervenção coronária percutânea).

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- A ICP no contexto da angina estável não reduz a incidência de morte ou infarto do miocárdio quando comparada ao tratamento clínico.
- A ICP melhora a qualidade de vida e a angina, reduzindo a necessidade de nitratos e de bloqueadores dos canais de cálcio.
- A capacidade de realizar exercícios também pode ser melhorada em alguns pacientes.
- Em pacientes que apresentam maior alto risco com disfunção ventricular, a revascularização, apesar de sujeita a menores taxas de sucesso, pode beneficiar muitos pacientes. A indicação de cirurgia, angioplastia e/ou tratamento clínico deve ser individualizada para cada paciente, uma vez que há muitas variáveis que influenciam diretamente os resultados das diferentes modalidades terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43.
2. Meireles GC, Lemos PA, Ambrose JA et al. Luminal recovery from six to twelve months after implantation of "thicker strut" coronary stents. *Am J Cardiol* 2004; 93:210-3.
3. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247-54.
4. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2082-9.
5. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE 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.
6. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:937-48.
7. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326:10-6.
8. Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). *Veterans Affairs Cooperative Studies*

- Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. *Am J Cardiol* 1998; 82:1445-50.
9. Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999; 100:II107-13.
 10. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1600-5.
 11. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350:461-8.
 12. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1161-70.
 13. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:70-6.
 14. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109:1371-8.
 15. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2000; 321:73-7.
 16. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743-51.
 17. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115:1082-9.
 18. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16.
 19. Diamond GA, Kaul S. COURAGE under fire: on the management of stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1604-9.
 20. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1598-603.
 21. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111:2906-12.
 22. Katritsis DG, Ioannidis JP. PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 357:414-5; author reply 417-8.
 23. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:513-24.

24. Elefteriades JA, Morales DL, Gradel C, Tollis G, Jr., Levi E, Zaret BL. Results of coronary artery bypass grafting by a single surgeon in patients with left ventricular ejection fractions $\leq 30\%$. *Am J Cardiol* 1997; 79:1573-8.
25. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107:2900-7.
26. Keelan PC, Johnston JM, Koru-Sengul T et al. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with left ventricular ejection fractions $\leq 40\%$, 41% to 49%, and $\geq 50\%$ having percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2003; 91:1168-72.
27. Pereira AC, Lopes NH, Soares PR et al. Clinical judgment and treatment options in stable multivessel coronary artery disease: results from the one-year follow-up of the MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:948-53.

Tratamento da doença arterial coronária no paciente diabético

Carlos A. H. M. Campos
Ricardo M. Ghetti Cabral
Expedito E. Ribeiro

INTRODUÇÃO

As patologias cardiovasculares, particularmente a doença arterial coronária (DAC), são a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes portadores de diabetes melito (DM), sendo responsável por cerca de 75% dos óbitos nessa população.¹

O tratamento da DAC nos diabéticos é muitas vezes similar ao dos pacientes não diabéticos. No entanto, várias particularidades devem ser consideradas no manejo clínico e na realização das terapias de revascularização (percutânea ou cirúrgica), já que os resultados de todas as modalidades terapêuticas são piores nos portadores de DM.

Neste capítulo, serão abordadas as diferentes modalidades de tratamento da DAC nos diabéticos, discutindo suas potenciais complicações e a terapia clínica adjunta.

DIABETES MELITO COMO MARCADOR DE PIOR PROGNÓSTICO

Os pacientes diabéticos estão mais sujeitos à progressão da DAC, e, quando acometidos por um evento coronário agudo, apresentam maior mortalidade. Estudos de angiografia coronária demonstram que esses pacientes têm maior incidência de doença multivascular e de tronco de coronária esquerda, assim como maior acometimento distal, com maior

carga de placa, menor diâmetro de referência do vaso e menor formação de colaterais.²⁻⁴ Um estudo de Rozenman et al. evidenciou que, quando comparado com não diabéticos, os portadores de DM, ao longo de dois anos, estão sujeitos a maior progressão de estenoses coronárias preexistentes como também ao aparecimento de novas estenoses (22% *versus* 12%; $p < 0,004$).⁵ No registro OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), o seguimento de dois anos de 8.013 pacientes com síndrome coronária aguda, dos quais 1.718 eram diabéticos (21%), revelou que o DM foi preditor independente de mortalidade total (risco relativo [RR], 1,57; IC95%: 1,38-1,81; $p < 0,001$), mortalidade cardiovascular, novo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e surgimento de insuficiência cardíaca congestiva.⁶

Além de um padrão de acometimento coronário mais difuso, os diabéticos possuem mais freqüentemente outras comorbidades em relação a pacientes não diabéticos, tais como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, insuficiência renal, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca, como mostrado no registro NHLBI (The National Heart Lung and Blood Institute).⁷

O paciente diabético possui anormalidades metabólicas que contribuem para tais achados. Entre elas estão a resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia, inflamação e trombofilia. As plaquetas expressam mais receptores de glicoproteína IIb/IIIa e têm maior tendência para agregação, principalmente na presença de hiperglicemia. Juntas, estas anormalidades contribuem para o desenvolvimento de hipertensão, disfunção celular endotelial, aceleração da aterogênese e, eventualmente, trombose coronária (Figura 8.1).^{8,9}

INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP)

Nos pacientes submetidos a ICP, os índices de sucesso do procedimento são similares em pacientes diabéticos e não diabéticos. Como exemplo, uma série que acompanhou mais de 10.433 pacientes (1.133 com DM) submetidos à angioplastia convencional (ou seja, ainda sem a utilização de stent) não encontrou diferença no sucesso angiográfico ou complicações entre não diabéticos e diabéticos. Vale ressaltar que os portadores de DM tinham maior freqüência de insuficiência cardíaca, hipertensão e doença multivascular.¹⁰

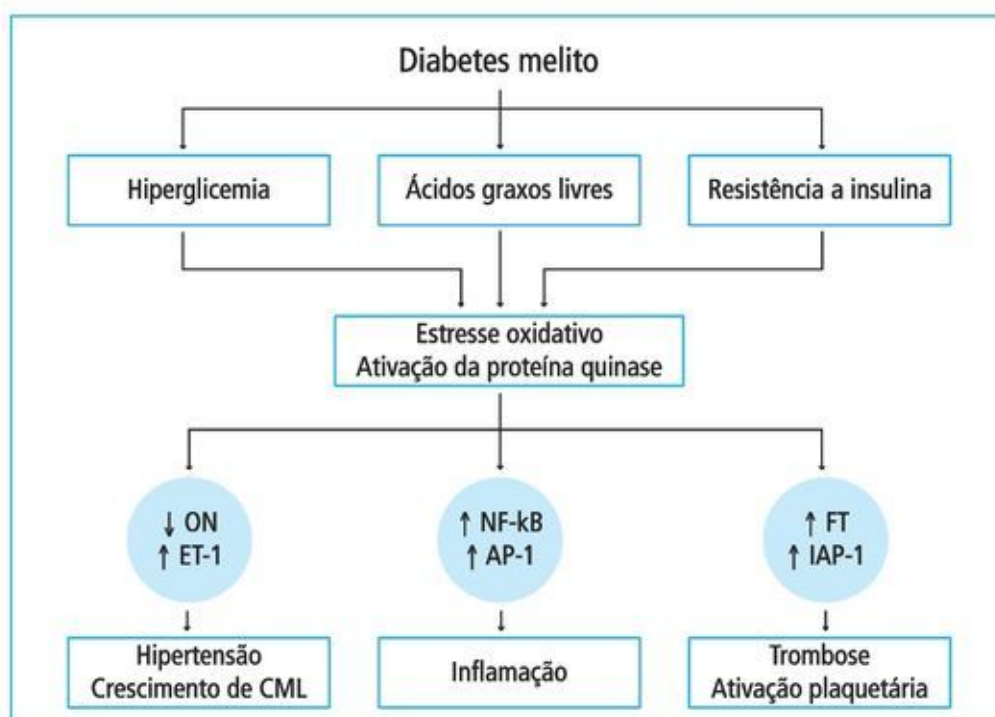


Figura 8.1. As alterações metabólicas que caracterizam o diabetes: particularmente hiperglicemia, ácidos graxos livres e resistência a insulina, levam a alterações moleculares que modificam a função e a estrutura dos vasos. Estas incluem o estresse oxidativo e distúrbios de transdução de sinais (como ativação da proteína quinase). Como consequência, há uma diminuição da disponibilidade de óxido nítrico (ON), maior produção de endotelina (ET-1), crescimento de células musculares lisas (CML), ativação de fatores de transcrição (NF-kB e AP-1) e aumento de fatores pró-trombóticos, como fator tissular (FT) e inibidor da ativação do plasminogênio (IAP-1). Modificado de Creager et al. *Circulation*. 2003; 108:1527-1532

Apesar desses índices de sucesso iniciais do tratamento percutâneo, os pacientes com diabetes apresentaram pior evolução do que não diabéticos ainda no seguimento precoce. Em uma série com 3.554 pacientes submetidos a implante de stent (sendo 715 diabéticos), aqueles portadores de DM apresentaram menor sobrevida livre de eventos (óbito, infarto e revascularização do vaso-alvo) ao final de um ano (89,9 *versus* 94,4% nos não diabéticos, $p < 0,001$).¹¹ Essa tendência se mantém no seguimento tardio. Dados de outro estudo com 3.220 pacientes (24% com DM) portadores de DAC multiarterial e submetidos a ICP mostram maior mortalidade ajustada ao final de cinco anos (14% com DM *versus* 8% sem DM).¹²

Comparada com a angioplastia com balão, na qual taxas de reestenose eram próximas a 40%, a implantação de stent coronário levou a uma redução da reestenose na população geral a valores próximos de 20%.¹⁶ O stent diminui a reestenose por prevenir o recuo elástico e por inibir a diminuição do vaso em seu período de “recuperação”, ou seja, remodelamento negativo. Para otimizar ainda mais os resultados obtidos após implante do stent, foram desenvolvidas drogas com ação local e capacidade de interromper a replicação celular. Duas drogas com esse conceito já mostraram seus benefícios em estudos clínicos randomizados com milhares de pacientes: o sirolimus e o paclitaxel, conforme discutido no Capítulo 5.

Grande parte dos eventos a que os diabéticos estão sujeitos após a ICP podem ser atribuídos à reestenose. A reestenose sempre foi o “calcanhar de Aquiles” da intervenção coronária percutânea, desde seu advento, e o diabético sempre foi o “paciente problema” para o procedimento. O principal mecanismo da reestenose após ICP com stent é a hiperplasia da íntima, e os pacientes com DM possuem hiperplasia intimal exacerbada, reposta fibrótica acelerada e mais frequentemente apresentam conhecidos preditores angiográficos para reestenose (vasos com menor diâmetro e lesões com mais longas).^{2-4,13,14} Essa hiperplasia não pode ser vista como um processo benigno, principalmente quando promove oclusão do vaso, fato que ocorre com maior frequência nos diabéticos. Van Belle et al. avaliaram 604 pacientes diabéticos por um período médio de cerca de seis anos após angioplastia coronária, evidenciando maior mortalidade naqueles que apresentavam reestenose (24% no grupo sem reestenose *versus* 35% no grupo com reestenose não oclusiva *versus* 59% no grupo com reestenose oclusiva; $p < 0,0001$).¹⁵

Sirolimus

O sirolimus atua sobre a enzima TOR (do inglês target of rapamicin – alvo da rapamicina), que tem um papel fundamental na conexão de sinais celulares que modulam a divisão e proliferação celular (Figura 8.2).¹⁷ Na experiência inicial do estudo RAVEL, que utilizou stent eluído com sirolimus (SES) ou rapamicina (Cypher® – Cordis Cardiology, Miami Lakes, FL), houve benefício na redução de reestenose angiográfica binária (> 50%) na coorte de diabéticos (0% *versus* 41,7%, respectivamente; $p = 0,002$) para o Cypher® contra o stent BX Velocity (stent metálico convencional).¹⁸

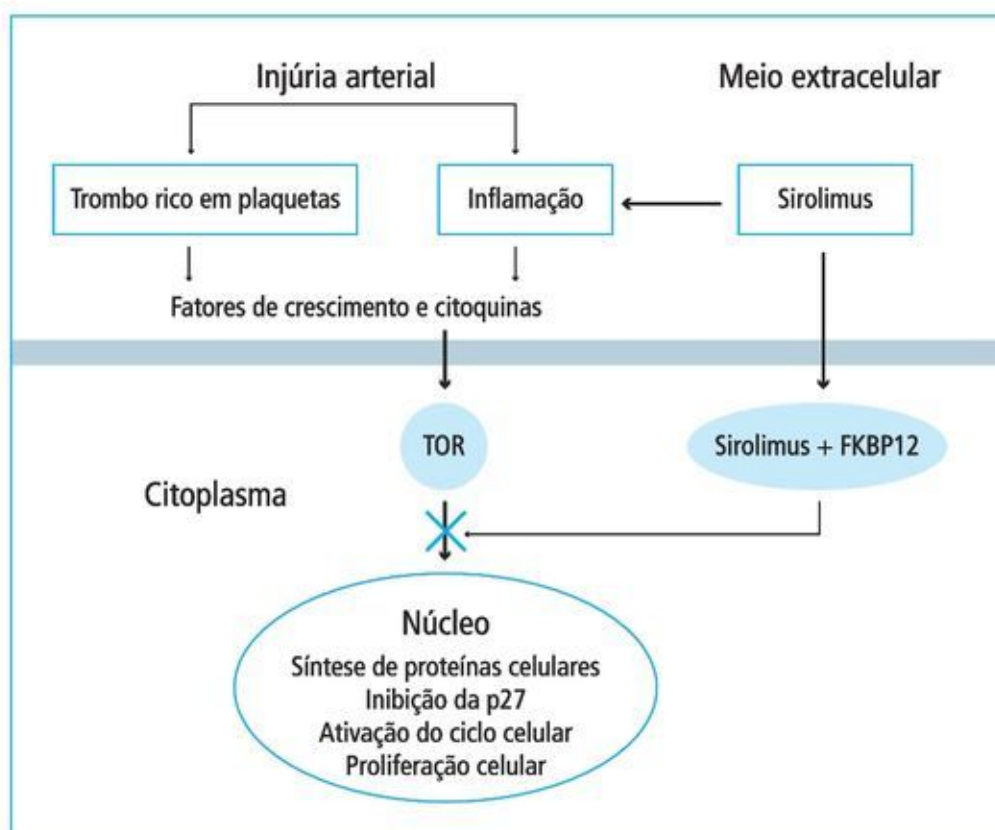


Figura 8.2. Papel da TOR na proliferação celular e atuação do complexo FKBP12-sirolimus.

Esses resultados foram confirmados na população de diabéticos ($n = 279$) do estudo SIRIUS, no qual houve uma redução de reestenose angiográfica binária na lesão (17,6% *versus* 50,5%; $p < 0,001$), e redução do índice de revascularização da lesão-alvo em um ano (8,4% *versus* 26,5%; $p = 0,0002$) em favor do Cypher® comparando com o stent não farmacológico. O emprego do stent Cypher® (contra o BX Velocity) foi associado com similar redução, de 70% a 80%, na taxa de revascularização do vaso-alvo em um ano, independentemente do comprimento da lesão, do tamanho de referência do vaso ou do diabetes. Os diabéticos demonstraram incidência aumentada de eventos adversos clínicos e angiográficos, a qual foi significativamente reduzida com stent Cypher® (Figura 8.3).¹⁹

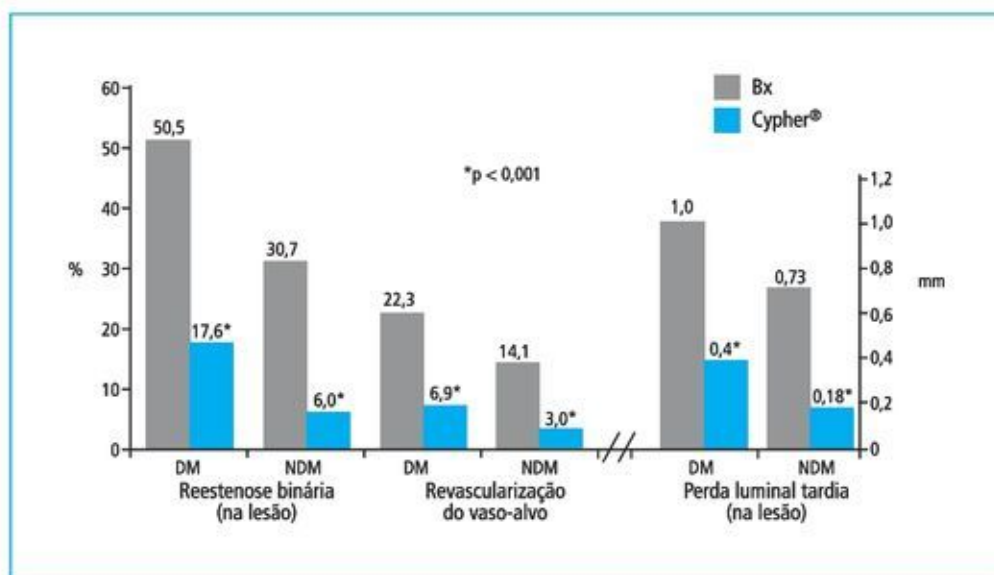


Figura 8.3. Resultados angiográficos tardios pela presença ou não de diabetes de acordo com o tratamento aplicado no estudo SIRIUS (stent Bx *versus* Cypher®). Legenda: DM = diabetes melito, NDM = não diabéticos.

O estudo DIABETES (Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent Trial) foi o primeiro a analisar exclusivamente diabéticos, e mostrou uma redução significativa na perda luminal tardia e reestenose quando se utilizam stents farmacológicos em vez de stents convencionais. Esse foi um estudo randomizado, prospectivo do stent eluído com sirolimus (Cypher®) em diabéticos com reestenoses coronárias, e incluiu 160 pacientes (221 lesões) tratados em quatro centros da Espanha, randomizados para receber SES ou stent convencional. O objetivo primário foi a perda luminal tardia no segmento (intra-stent + 5 mm proximal e distal à lesão) obtida pela angiografia quantitativa com nove meses de seguimento. Houve uma redução altamente significativa na perda luminal tardia no segmento em nove meses no grupo tratado com SES (0,06 mm *versus* 0,47 mm no grupo controle; $p = 0,0001$), o que correspondeu a uma redução de 84% na reestenose no segmento (de 31% para 4,9%; $p < 0,001$) e uma queda de 76% na revascularização do vaso-alvo (de 31,3% para 7,3%; $p < 0,0001$). Os eventos clínicos combinados em nove meses foram também reduzidos de 36,3% para 11,3% ($p < 0,0001$). O estudo confirmou, portanto, a eficácia do stent farmacológico eluído com sirolimus no contexto dos pacientes exclusivamente diabéticos e em estudo randomizado.²⁰

Paclitaxel

O paclitaxel é um agente antiproliferativo que foi escolhido para utilização farmacológica no implante de stents graças à sua possibilidade de modificar vários mecanismos implicados na cascata reestenótica, como descrito na Figura 8.4.²¹ O stent eluído paclitaxel com polímero, com liberação lenta (Taxus®, Boston Scientific, Natick, MA) também já demonstrou sua eficácia para o tratamento de pacientes diabéticos. No estudo TAXUS IV foi feita a comparação do stent farmacológico TAXUS com o stent convencional, de mesma plataforma não farmacológica, Express (Boston Scientific).³⁶ O acompanhamento tardio (9 meses) com angiografia quantitativa do estudo mostrou uma significativa redução na reestenose binária (> 50%) no segmento, de 34,5% *versus* 6,4% ($p = 0,0001$), em todos os diabéticos. Nos pacientes dependentes de insulina foi de 42,9% no stent convencional e de 7,7% para o stent eluído com paclitaxel ($p = 0,0065$). A reestenose clínica, refletida pela revascularização do vaso-alvo, em um

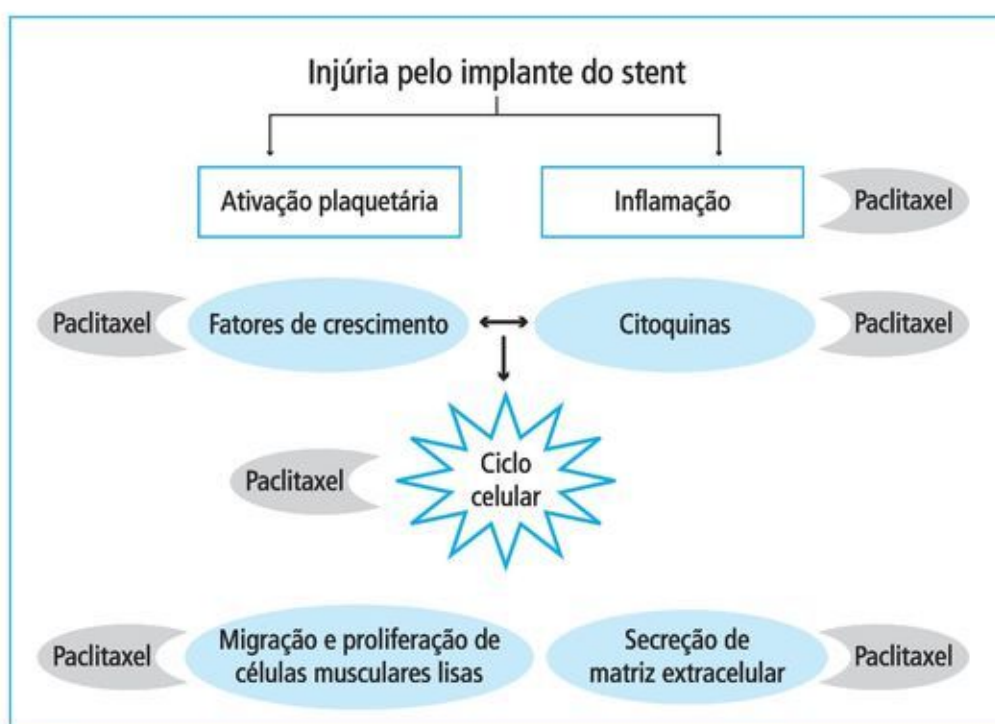


Figura 8.4. Papel do paclitaxel na resposta arterial à injúria provocada pelo stent.

ano foi reduzida tanto no grupo tratado com insulina (19,4% no grupo Express para 6,2% no grupo TAXUS; $p = 0,07$) como nos de tratamento oral (21,6% no grupo Express para 7,9% no grupo TAXUS; $p = 0,005$). Na análise do estudo TAXUS IV, no grupo que recebeu o stent farmacológico houve uma progressão na frequência de eventos cardiovasculares maiores dos pacientes não diabéticos, para os diabéticos tratados com medicação oral e para os diabéticos que necessitavam de insulina (13,4% *versus* 19,6% *versus* 26,2%, respectivamente; $p = 0,0003$). Houve um comportamento similar no grupo controle, que recebeu stent convencional. No entanto, a reestenose no grupo que recebeu stent com paclitaxel foi similar a dos grupos independente da presença ou não do diabetes ou do tipo de tratamento (7,7% nos não diabéticos *versus* 5,8% no grupo de diabéticos com medicação oral *versus* 8,5% no grupo insulino-dependente; $p = 0,81$).²² Os resultados do estudo TAXUS IV estão sumarizados na Figura 8.5.

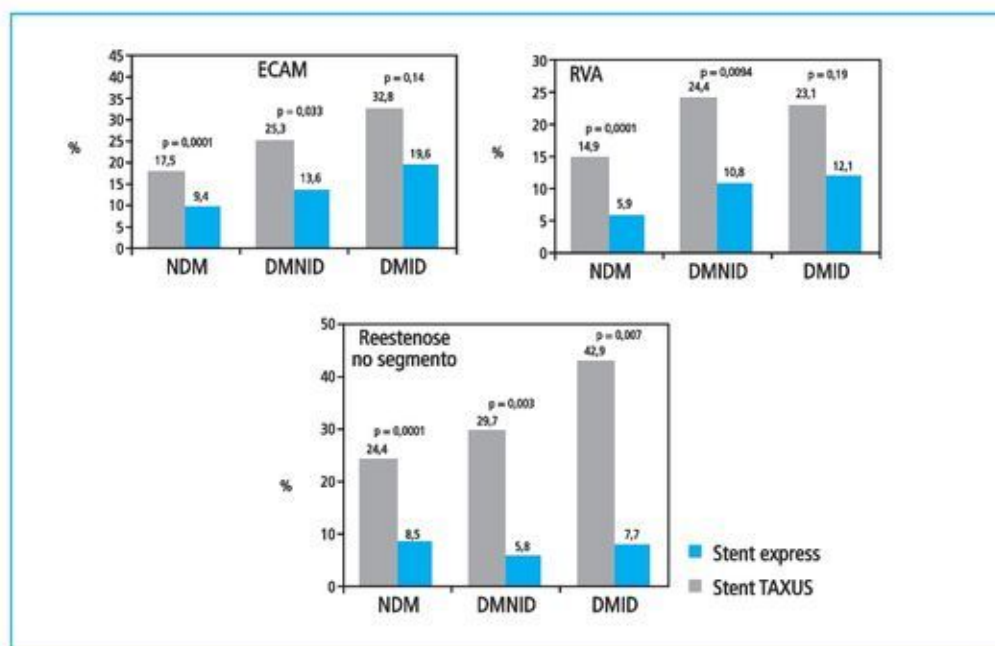


Figura 8.5. Resultados do estudo TAXUS IV com análise de subgrupos. Legenda: ECAM = eventos cardiovasculares maiores; RVA = revascularização do vaso-alvo; NDM = pacientes não diabéticos; DMNID = diabéticos não insulino-dependentes; DMID = diabéticos insulino-dependentes.

Sirolimus *versus* paclitaxel no paciente diabético

Não existem na literatura grandes evidências de benefício de uma droga sobre outra no paciente diabético. Uma metanálise que incluiu dez protocolos, com um total de 4.513 pacientes, sendo destes 1.146 diabéticos (25%), não conseguiu demonstrar diferenças de reestenose, revascularização do vaso-alvo e eventos cardiovasculares maiores entre sirolimus e paclitaxel no subgrupo de pacientes portadores de DM.²³ Estudo randomizado com este fim foi realizado por Dibra et al. no ensaio ISAR-DIABETES, utilizando 250 pacientes diabéticos portadores de doença arterial coronária. Destes, 125 foram randomizados para tratamento com stent eluído com paclitaxel e 125 para receberem stent eluído com sirolimus, sendo que somente 12% do total receberam tratamento em mais de uma lesão. O seguimento angiográfico médio foi de 196 dias. O objetivo primário (perda luminal tardia) foi melhor no grupo tratado com sirolimus do que no grupo paclitaxel (0,43 mm *versus* 0,67 mm, respectivamente; $p = 0,001$). A reestenose angiográfica no segmento, por consequência, teve menor incidência no braço sirolimus do que no braço paclitaxel (6,9% *versus* 16,5%, respectivamente; $p = 0,03$). Apesar do melhor resultado angiográfico do sirolimus, esse estudo não conseguiu demonstrar benefício clínico entre as drogas, já que os índices de revascularização do vaso-alvo apesar de serem quase o dobro no grupo paclitaxel, não alcançaram significância estatística (6,4% no sirolimus *versus* 12% no paclitaxel; $p = 0,13$). É importante ressaltar que o desenho do estudo não foi para avaliação clínica, mas angiográfica.²⁴

Segurança dos stents farmacológicos no paciente diabético

A trombose do stent é um evento raro, mas quando ocorre pode ter consequências sérias, como óbito ou infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. A presença de DM é um conhecido preditor de risco de trombose dos stents eluídos em medicação.^{25,26} Os stents farmacológicos já foram associados a maior mortalidade no subgrupo de pacientes diabéticos.²⁷ Uma importante metanálise publicada recentemente, que avaliou 38 estudos randomizados, com um total de 18.023 pacientes (sendo 3.679 diabéticos) e seguimento médio de quatro anos, comparou mortalidade e infarto entre pacientes tratados com stent convencional, stent eluído

com sirolimus e stent eluído com paclitaxel. Na análise do subgrupo de pacientes diabéticos não houve diferença de mortalidade e infarto do miocárdio entre os grupos, conforme ilustrado na Figura 8.6.²⁸

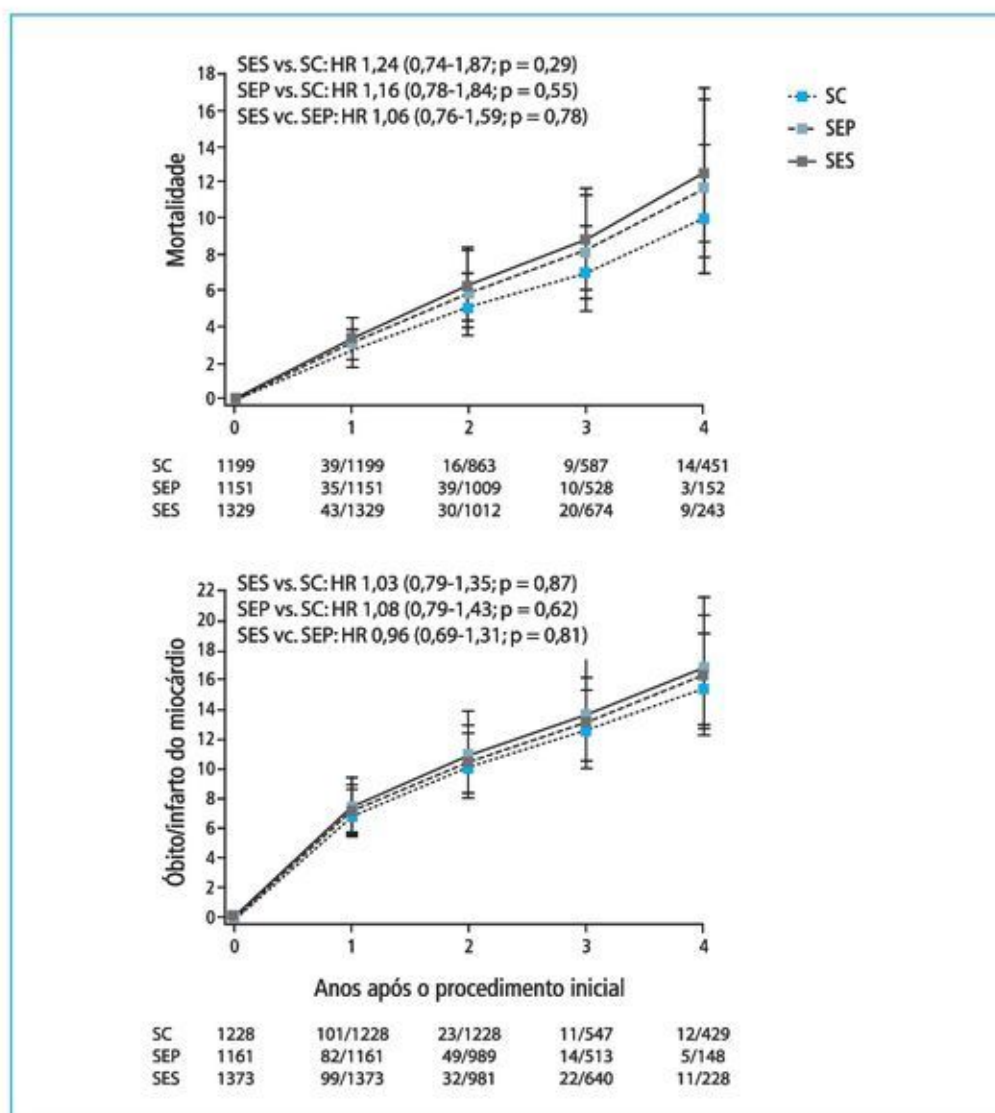


Figura 8.6. Incidência cumulativa de óbito e óbito/infarto no subgrupo de pacientes diabéticos ao longo de 4 anos de seguimento. SES = stent eluído com sirolimus; SEP = stent eluído com paclitaxel; SC = stent convencional. Modificado da referência 28.

COMPARAÇÕES ENTRE AS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA NO PACIENTE DIABÉTICO

Cirurgia de revascularização miocárdica no paciente diabético

A presença de DM não parece afetar a mortalidade intra-hospitalar dos pacientes submetidos à CRM. No entanto, este subgrupo de pacientes está exposto a uma maior morbidade peri-operatória, como insuficiência renal e infecção de feridas cirúrgicas.²⁹⁻³¹ Como na ICP, a sobrevida após CRM é influenciada negativamente pela presença do diabetes. Em diferentes estudos observacionais, os pacientes diabéticos apresentaram maior mortalidade em 30 dias (5% *versus* 2,5%), em cinco anos (22% *versus* 12%) e em dez anos (50% *versus* 29%) quando comparados com não diabéticos.^{32,33}

Revascularização cirúrgica *versus* percutânea

A maioria dos estudos randomizados que comparam ICP com CRM mostram resultados similares entre esses dois métodos de revascularização. No entanto, tendo em vista que o subgrupo de pacientes diabéticos apresenta piores resultados para qualquer modalidade de revascularização, a escolha do tipo de tratamento merece uma análise cuidadosa.

O estudo BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) randomizou 1.829 pacientes portadores de DAC multiarterial para o tratamento por CRM ou ICP convencional (sem emprego do stent). Após 10 anos, houve um benefício significativo do tratamento cirúrgico sobre o percutâneo, em termos de sobrevida, na população de diabéticos (45,5% *versus* 57,8%; $p = 0,025$).³⁴ No entanto, na análise do registro BARI os resultados foram diferentes. Nesse registro, no qual constam 339 pacientes portadores de DM, a mortalidade tardia não foi diferente entre os grupos: 14,4% para ICP *versus* 14,9% para CRM ($p = 0,86$).³⁵ Esses resultados ressaltam a importância do julgamento clínico na escolha do tratamento, já que no registro coube ao médico, e não à randomização, a determinação do tipo de tratamento a ser realizado.

Na era dos stents, uma metanálise de quatro estudos randomizados (ARTS-1, SoS, ERACI-2, MASS-2) para cirurgia ou ICP avaliou a incidência de óbito, infarto não fatal e acidente vascular cerebral ao longo de um

ano em 3.051 pacientes multiarteriais. No subgrupo de portadores de DM (18% da população em estudo) não houve diferença de mortalidade: 5,6% no grupo ICP *versus* 3,5% (HR = 1,61 [IC95%: 0,72-3,61]; $p = 0,245$). Um dado deste estudo que merece atenção é o fato de que os pacientes alocados para o tratamento com stent tiveram uma chance quatro vezes maior de novos procedimentos de revascularização (18,0% *versus* 4,4%; $p < 0,001$).³⁶

Bravata et al. publicaram recentemente uma metanálise mais ampla, que incluiu 23 estudos randomizados para CRM ou ICP com um total de 5.019 pacientes, dos quais 20% eram diabéticos. Após cinco anos, a sobrevida no subgrupo de diabéticos submetidos a revascularização cirúrgica foi superior à percutânea em somente 0,2%, não alcançando significância estatística.⁶⁴ Considerando tais dados, Flaherty et al. propuseram um algoritmo para guiar o tipo de revascularização no paciente diabético (Figura 8.7).³⁷

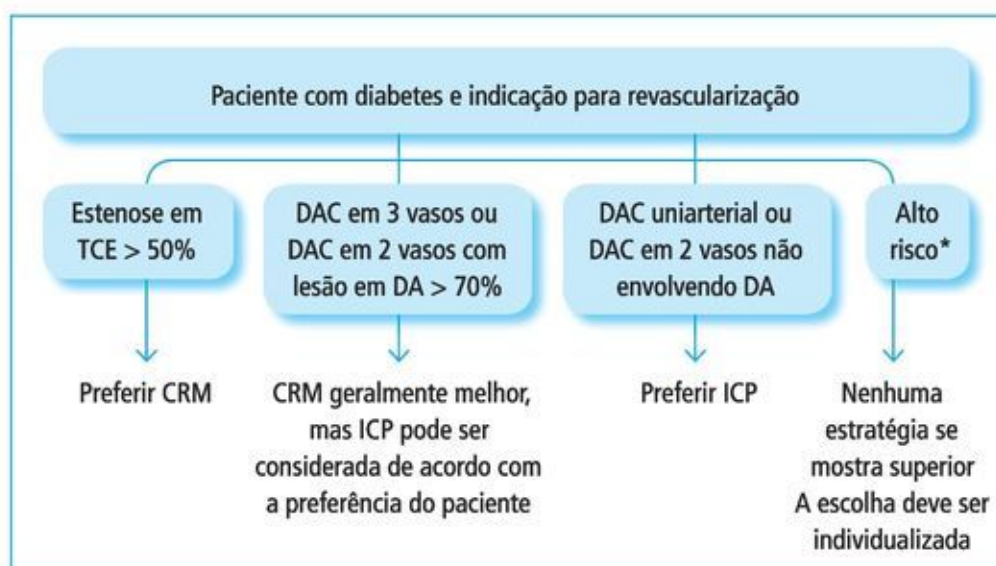


Figura 8.7. Revascularização coronária no paciente diabético. Legenda: TCE = tronco da coronária esquerda; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DAC = doença arterial coronária; DA = artéria coronária descendente anterior; ICP = intervenção coronária percutânea. * Baseado no critério do AWESOME (Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation trial), pacientes com um ou mais dos seguintes achados: CRM prévia, idade acima de 70 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%, IAM de sete dias, necessidade de balão intra-aórtico. Adaptado de Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. JAMA 2005; 293: 1501–828.

Esses achados podem nos ajudar a guiar a terapia clínica, mas não utilizam o arsenal terapêutico disponível atualmente. Estudos em andamento, como o protocolo FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease), que incluem novas tecnologias (utilização de stents farmacológicos combinados com tratamento medicamentoso otimizado) podem ser esclarecedores em relação às perspectivas futuras. No InCor, esse estudo coordenado pelo Prof. Dr. Whady Hueb é atualmente líder mundial de randomização, com mais de cem pacientes envolvidos.

Tratamento medicamentoso *versus* terapias de revascularização

Na população geral de portadores de DAC estável e função ventricular preservada, a sobrevida se mantém inalterada independentemente da terapia realizada (tratamento medicamentoso, CRM ou ICP), mesmo na presença de doença multiarterial.³⁸ Porém, no contexto do DM, as terapias de revascularização (cirúrgica ou percutânea) mostraram benefício significativo em relação ao tratamento medicamentoso na sobrevida tardia, conforme avaliado no seguimento dos pacientes do estudo MASS II.³⁹ Nesse estudo, já havia uma terapia medicamentosa mais moderna, sendo o AAS prescrito para mais de 90% dos pacientes, betabloqueadores para mais de 70% e estatinas para mais de 70%. Ainda assim, ao final de cinco anos os pacientes submetidos a revascularização tiveram menor mortalidade do que no grupo de tratamento clínico, não havendo vantagem entre as estratégias invasivas (cirúrgica *versus* percutânea) (Figura 8.8). Esses achados reforçam os dados de que os diabéticos constituem uma população de alto risco e sugerem que devemos considerar uma terapia mais agressiva. Em relação a esse tema, um importante estudo em andamento é o protocolo BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetics). O BARI 2D constitui-se em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, com cinco anos de seguimento e com objetivo primário de testar duas hipóteses de eficácia de tratamento em relação à mortalidade em mais de 2 mil pacientes com DM tipo 2 e DAC estável documentada, que tenham controle adequado da glicemia e de todos os fatores de riscos. A primeira hipótese testada é a de que a estratégia da revascularização eletiva inicial (ICP ou CRM), combinada a uma terapia clínica agressiva, resulta

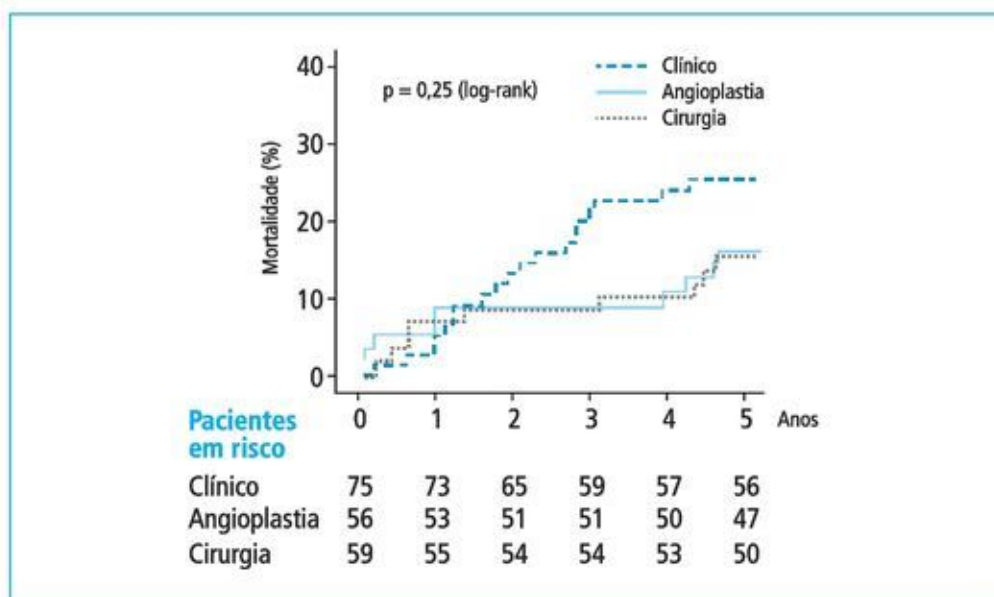


Figura 8.8. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para pacientes diabéticos randomizados para tratamento clínico, cirurgia ou angioplastia. Note-se que os pacientes diabéticos alocados para tratamento clínico apresentam maior mortalidade após um ano e durante todo o seguimento. Não foi evidenciada diferença de mortalidade entre as terapias de revascularização. Modificado de Soares et al; *Circulation*. 114(1 Suppl): I420-4, 2006.

em uma mortalidade menor quando comparada à estratégia de tratamento clínico agressivo apenas. A segunda hipótese testada é a de que a estratégia de controle glicêmico com diminuição da resistência à insulina, utilizando sensibilizadores de insulina, tem um impacto na redução da mortalidade em cinco anos quando comparado ao mesmo nível de controle glicêmico alcançado pelas drogas secretadoras de insulina. Os resultados desse protocolo poderão nos auxiliar a estabelecer a melhor estratégia na abordagem da DAC estável do paciente diabético.

TERAPÊUTICA CLÍNICA ADJUNTA

Controle rigoroso dos fatores de risco

O controle sistemático dos fatores de risco para DAC no pacientes com DM pode mudar seu prognóstico. O grupo do estudo UKPDS (United

Kingdom Prospective Diabetes Study) procurou determinar fatores de risco para DAC que poderiam ser incluídos em um modelo de regressão, utilizando dados de 2.693 pacientes com diabetes. Utilizando um modelo de Cox foram identificadas as variáveis que poderiam influenciar o risco de desenvolvimento da DAC como unidade de incremento. Foi encontrado que cada aumento de 39 mg/dL no LDL inicial associou-se com um aumento de 57% no risco de DAC, cada aumento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica com risco 15% maior de DAC e cada incremento de 1% na HbA1c foi associado com um risco 11% maior de DAC. Por outro lado, cada 3,9 mg/dL, em que o HDL aumentou em relação ao valor inicial, foi associado com uma diminuição de 15% no risco de DAC.⁴⁰

Hipertensão arterial sistêmica

O protocolo HOT (Hypertension Optimal Treatment) foi desenhado para determinar se eventos cardiovasculares maiores estavam relacionados com controle da pressão arterial diastólica (com níveis ≤ 90 , ≤ 85 ou 80 mmHg), servindo-se de um total de 1.501 pacientes portadores de DM. No grupo com pressão diastólica ≤ 80 , o risco de eventos cardiovasculares maiores (AVC, infarto do miocárdio fatal e não fatal e todas outras mortes cardiovasculares) foi reduzido em 50% e 30%, respectivamente, em relação ao grupo com pressão diastólica ≤ 90 ($p = 0,005$).⁴¹ Considerando tais achados, o sétimo JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) recomenda como objetivo terapêutico para pressão arterial no diabético sendo menor que 130/80 mmHg.

Dislipidemia

A utilização de estatinas diminuiu a incidência de DAC tanto em diabéticos como em não diabéticos. Nos portadores de DM, o estudo HPS (Heart Protection Study) mostrou uma redução de eventos cardiovasculares de 33% na prevenção primária e de 15% na prevenção secundária com a utilização de 40 mg de sinvastatina.⁴² Com a utilização da mesma droga, o estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) evidenciou uma diminuição de 55% na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes diabé-

ticos.⁴³ A pravastatina foi avaliada na prevenção secundária e mostrou redução em eventos cardiovasculares de 19% a 25% na coorte de diabéticos.^{44,45}

Controle glicêmico

O controle glicêmico inadequado já demonstrou piorar a evolução do paciente diabético coronariopata, sendo preditor de reestenose e de progressão da doença aterosclerótica. Após ICP em pacientes diabéticos, um controle glicêmico ótimo (hemoglobina glicosilada $\leq 7\%$) está associado a uma redução significativa em re-hospitalizações cardíacas e recorrência da angina.⁴⁶⁻⁴⁸ Também no paciente diabético submetido à CRM há benefício do controle rigoroso da glicemia, com diminuição significativa dos índices de infecção de feridas cirúrgicas para níveis próximos aos de não diabéticos.⁴⁹

AAS

O ácido acetil salicílico é a droga de maior custo-efetividade para reduzir eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos. O protocolo Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study é o único grande estudo randomizado do uso de AAS em pacientes diabéticos ($n = 3.711$), mas incluiu indivíduos com e sem doença cardiovascular. O risco relativo entre os pacientes tratados com AAS foi de 0,91 (IC99%: 0,75-1,11) para óbito e 0,83 (IC99%: 0,66-1,04) para infarto do miocárdio fatal e não fatal.⁵⁵ Além disso, uma metanálise de estudos randomizados de terapia antiplaquetária para a prevenção de doença cardiovascular em pacientes de alto risco encontrou uma redução não significativa de 7% de eventos cardiovasculares sérios no subgrupo de pacientes diabéticos. A maioria dos pacientes não tinha história prévia de IAM ou AVC.⁵⁶ De forma similar, o estudo The Primary Prevention Project, com a utilização de 100 mg de aspirina, mostrou uma redução não significativa de 10% de eventos cardiovasculares maiores no subgrupo de diabéticos.⁵⁷ Baseada em tais achados, a Associação Americana de Diabetes recomenda a seguinte abordagem nos portadores de DM:⁵⁸

- AAS (75-162 mg/dia) é recomendado para prevenção secundária em diabéticos com história de infarto do miocárdio, *bypass* vascular, AVC ou ataque isquêmico transitório, claudicação ou angina.

- AAS (75-162 mg/dia) é recomendado para prevenção primária de qualquer paciente diabético com um fator de risco cardiovascular adicional, como idade superior a 40 anos, tabagismo, hipertensão, obesidade, albuminúria, hiperlipidemia ou história familiar de doença arterial coronária. O AAS não é recomendado para pacientes com idade inferior a 21 anos pelo risco aumentado de síndrome de Reye.
- Pacientes diabéticos impossibilitados de receber aspirina podem se beneficiar de outros agentes antiplaquetários.

Tienopiridínicos

A ticlopidina e o clopidogrel inibem a agregação plaquetária induzida por ADP. A ticlopidina já mostrou seus benefícios na doença microvascular do diabético no estudo Ticlopidine in Microangiopathy of Diabetes, no qual um total de 435 pacientes com retinopatia diabética não proliferativa foram randomizados para receber ticlopidina ou placebo. Após um seguimento de três anos, a ticlopidina reduziu significativamente a progressão anual de microaneurismas em 67%.⁶⁵ Já o clopidogrel mostrou ser um agente antiplaquetário eficiente na prevenção secundária do paciente diabético. Na análise retrospectiva do estudo CAPRIE (Clopidogrel *versus* Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) – no qual pacientes com AVC ou IAM recentes ou doença arterial periférica estabelecida foram randomizados para AAS ou clopidogrel –, no subgrupo de diabéticos (n = 1.952), o desfecho primário de eventos vasculares compostos foi favorável ao clopidogrel (15,6% *versus* 17,7%; p = 0,042); no entanto, o AAS foi mais custo-efetivo.⁶⁶

Na intervenção coronária percutânea com stent, a utilização da terapia com aspirina e clopidogrel mostrou uma redução significativa de mortalidade, infarto do miocárdio e AVC com tratamento prolongado (9-12 meses), conforme demonstrado nos protocolos CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) e PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention – The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events).^{67,68} Baseada nesses estudos, a sétima Conferência da ACCP de Terapia Antitrombótica e Trombolítica recomenda a utilização de aspirina e tienopiridínico por 9 a 12 meses após implante do stent, e sugere o clopidogrel em vez da ticlopidina por causa da menor incidência de efeitos colaterais.⁶⁹

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

O paciente diabético possui um estado de hipercoagulabilidade com maior chance de eventos trombóticos, cenário em que os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa exibem seus benefícios. Em uma metanálise de todos os estudos avaliando a eficácia do abciximab em pacientes diabéticos ($n = 1.462$), a associação entre esta droga e implante do stent reduziu a mortalidade em um ano de 4,5% para 2,5% ($p = 0,03$).⁵⁰ Em outra grande metanálise, com mais de 6 mil pacientes diabéticos, a inibição do receptor IIb/IIIa foi associada a uma redução significativa de mortalidade em 30 dias (6,2% para 4,6%; $p = 0,007$).⁵¹ A utilização dos inibidores de IIb/IIIa já foi testada com a hipótese de redução de reestenose. No estudo randomizado realizado em pacientes diabéticos – ISAR-SWEET⁵², ao final de um ano, houve uma significativa diminuição nas taxas de reestenose a favor do grupo que recebeu o inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. O protocolo EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitors for Stenting) também conseguiu demonstrar uma redução nos índices de revascularização do vaso-alvo em diabéticos tratados com abciximab. No entanto, dois outros estudos randomizados especificamente desenhados para avaliar reestenose (o estudo DANTE – Diabetes Abciximab steNT Evaluation – e o estudo ASIAD – Abciximab in Stenting Inhibits restenosis Among Diabetics) falharam em demonstrar redução de revascularização do vaso-alvo quando utilizado abciximab *versus* placebo.^{53,54} Pode-se concluir, portanto, que esta classe de anti-agregantes plaquetários é benéfica na ICP no diabético quanto à redução de mortalidade, mas os dados para sua utilização visando reduzir reestenose são inconsistentes.

Prevenção de nefropatia induzida por contraste

No manejo clínico do paciente diabético submetido ao tratamento percutâneo, alguns aspectos merecem uma atenção especial. Uma das complicações mais comuns nesses pacientes quando submetidos à angiografia coronária é a nefropatia induzida por contraste (aumento na creatinina sérica de 25% ou de 0,5 mg/dL). Sempre que possível, deve-se suspender drogas nefrotóxicas (por exemplo, alguns antibióticos, antiinflamatórios não hormonais, ciclosporina e metformina) 48 horas antes e 48 horas depois do procedimento percutâneo.⁵⁹ A utilização de hidratação é recomendada para

diminuir a possibilidade de desenvolvimento da nefropatia (habitualmente solução salina a 0,9%, 1 mL/kg/h por 24 horas, ou de bicarbonato de sódio, iniciando 2-12 horas antes do procedimento). A associação de n-acetilcisteína e bicarbonato de sódio pode ser benéfica em pacientes portadores insuficiência renal crônica.⁶⁰

Intervenção percutânea e acidose láctica

O desenvolvimento de acidose láctica induzida por metformina após uso de contraste intravascular é controverso. Não existem evidências conclusivas de que o uso de contraste intravascular precipite o desenvolvimento da acidose láctica induzida por insulina em pacientes com creatinina normal.⁶² Esta complicação foi mais vista em pacientes diabéticos não insulino-dependentes com função renal prejudicada antes da injeção de contraste.⁶³ Portanto, recomenda-se que nos pacientes com disfunção renal e em uso de metformina deve-se interromper esta substância e controlar o DM usando-se terapia alternativa antes da angiografia. Por outro lado, os pacientes com função renal normal usando metformina não estão em risco de acidose láctica por uso de contraste iodado para angiografia.⁶¹

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- O diabetes melito, como doença vascular, aumenta o risco de DAC e é reconhecido como um preditor independente de piores resultados após qualquer método de revascularização coronária.
- O desenvolvimento de stents farmacológicos diminuiu a necessidade de nova revascularização após ICP, e os dados disponíveis atualmente mostram que tais dispositivos são seguros quando comparados aos stents convencionais.
- O diabético submetido a ICP apresenta sobrevida tardia semelhante ao submetido a CRM, mas com maior probabilidade de reintervenção na revascularização percutânea convencional (o estudo randomizado FREEDOM, que inclui novas tecnologias – utilização de stents farmacológicos combinados com tratamento medicamentoso otimizado –, deve definir a melhor estratégia).

- O portador de DM e DAC provavelmente se beneficia de tratamento mais agressivo da coronariopatia com controle metuculoso dos fatores de risco.
- O AAS é a droga com melhor custo-efetividade na prevenção secundária de eventos cardiovasculares no portador de DM, e deve ser usado na prevenção primária se houver mais de um fator de risco para DAC.
- O clopidogrel apresenta evidências consistentes de sua eficácia na prevenção secundária da doença aterosclerótica do diabético, e pode ser utilizado na prevenção primária como alternativa ao AAS.
- Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa mostraram ser uma terapêutica adjunta valiosa na ICP do portador de DM, com evidências de diminuição de mortalidade a curto e a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*, 48: 937-942
2. Kip KE, Faxon DP, Detre KM et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94:1818-25.
3. Mercado N, Boersma E, Wijns W et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38: 645-652.
4. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99:2239-2242.
5. Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M et al. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1420-25.
6. Malmberg et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102:1014-19
7. Kip KE, Faxon DP, Detre KM et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94:1818-25. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al.
8. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *AmJMed*. 2004; 116(suppl 5A):11S-22S.

9. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation*. 2003; 108:1527-1532.
10. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, Smith PK, Anderson RD, Jones RH, Mark DB, Califf RM. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997 96(8):2551-6.
11. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998 Dec; 32(7):1866-73.
12. Barsness et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997; 96:2551-65.
13. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997 18; 95(6):1366-9.
14. Moreno PR, Fallon JT, Murcia AM, Leon MN, Simosa H, Fuster V, Palacios IF. Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999 Oct;34(4):1045-9.
15. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, Perie M, Abolmaali K, Richard F, Lablanche JM, McFadden EP, Bertrand ME. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001 Mar 6; 103(9):1218-24.
16. Burke SE, Chou TM, Serruys PW, Gershlick AH. The prevention and treatment of in-stent restenosis – the current challenge for coronary intervention. *Handbook of Drug-eluting Stents*. Taylor&Francis, 2005.
17. Carter AJ, Tsao P, Serruys PW, Gershlick AH. Histopathology of restenosis. *Handbook of Drug-eluting Stents*. Taylor&Francis, 2005.
18. Regar E, Serruys PW, Bode C et al. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002; 106:1949-1956.
19. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW 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; 109:634-640.
20. Sabaté M, Quevedo PJ, Angiolollo DJ 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. Russel ME, Bermudez EA, Cipra S, Serruys PW, Gershlick AH. Local vascular delivery of paclitaxel: background, mechanisms, and pharmacodynamic properties. *Handbook of Drug-eluting Stents*. Taylor&Francis, 2005.

22. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al for the TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109:1942-1947.
23. Stettler, Allemann, Egger et al. Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials. *Heart* 2006; 92:650-657.
24. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N et al. for the ISAR-DIABETES study investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353:663-670.
25. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, Seth A, Sousa JE, Wijns W, Berge C, Deme M, Stoll HP. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006 21; 113(11):1434-41. Epub 2006 Mar 13.
26. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005 4; 293(17):2126-30.
27. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007 8; 356(10):989-97.
28. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007 15; 370(9591):937-48.
29. Salomon NW, Page US, Okies JE, Stephens J, Krause AH, Bigelow JC. Diabetes mellitus and coronary artery bypass. Short-term risk and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983 Feb; 85(2):264-71.
30. Whang W, Bigger JT Jr. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators. *J Am Coll Cardiol* 2000 Oct; 36(4):1166-72.
31. Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, David TE. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998 Apr; 65(4):1050-6.
32. Cohen Y, Raz I, Merin G, Mozes B. Comparison of factors associated with 30-day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with *versus* without diabetes mellitus. Israeli Coronary Artery Bypass (ISCAB) Study Consortium. *Am J Cardiol* 1998 1; 81(1):7-11.
33. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999 Apr; 67(4):1045-52.
34. The Final 10-year follow up results from the Bari randomized Trial. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *JACC* 2007:1.600-6
35. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, Brooks MM, Bourassa MG, Shemin RJ, Rosen AD, Krone RJ, Frye RL, Feit F. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components

- of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99(5):633-40.
36. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH, O'Neill WW, Rodriguez A, Lemos PA, Hueb WA, Gersh BJ, Booth J, Boersma E. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery *versus* percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Aug; 130(2):512-9.
 37. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293:1501-8.
 38. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1743-1751.
 39. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N, Martinez EE, Cesar LA, Oliveira SA, Ramires JA. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 114(1 Suppl):I420-4, 2006 Jul 4.
 40. Turner RC et al, for the UKPDS Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316:823-828.
 41. Hansson L et al for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
 42. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5.963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-2016.
 43. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20:614-620.
 44. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98:2513-2519.
 45. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
 46. Corpus RA, George PB, House JA et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetics patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:8-14.

47. Nathan DM, Lachin J, Cleary P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-303.
48. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM et al. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:922-8.
49. Zerr KJ, Furnary AP et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Annals of Thoracic Surgery*. 1997; 63(2):356-61.
50. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM et al. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:922-8.
51. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetics with non ST segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:2767-71.
52. Mehilli J, Kastrati A, Dibra A et al. Intracoronary stenting and antithrombotic regimen: is abciximab a superior way to eliminate elevated thrombotic risk in Diabetes (ISAR-SWEET) Study Investigations. *Circulation* 2004; 110(24): 3627-3635.
53. Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab steNT Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation* 2004; 109:861-6.
54. Chen WH, Kaul U, Leung SK et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of abciximab for prevention of in-stent restenosis in diabetic patients after coronary stenting: results of the ASIAD (Abciximab in Stenting Inhibits restenosis Among Diabetics) trial. *J Invasive Cardiol* 2005; 17:534-8.
55. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992; 268:1292.
56. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71.
57. Sacco, M, Pellegrini, F, Roncaglioni, MC et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26:3264.
58. Buse, JB, Ginsberg, HN, Bakris, GL et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115:114.
59. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-86.
60. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115(10):1211-7.
61. Quevedo PJ, Tenas MS. Treatment of coronary artery disease in diabetic patients. *Common Clinical Problems in Percutaneous Interventions*. Taylor & Francis, 2007.
62. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. *Eur Radiol* 1999; 9:738-40.

63. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol* 1998; 53:342-4.
64. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med.* 2007 20; 147(10):732-4.
65. TIMAD Study Group: Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1577-1583.
66. Bhatt D, Marso S, Hirsch A, Ringleb P, Hacke W, Topol E. Amplified benefit of clopidogrel *versus* aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625- 628.
67. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
68. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS. 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.
69. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):576S-599S.

Intervenção coronária percutânea em multiarteriais

Breno A. A. Falcão
Fábio S. F. Souza
A. Esteves Filho
Exedito E. Ribeiro

Os multiarteriais compreendem um subgrupo de pacientes clínica e anatomicamente mais complexo, com elevada proporção de idosos, diabéticos, portadores de insuficiência renal e de outras comorbidades. Esses pacientes muitas vezes necessitam de revascularização miocárdica, em adição ao tratamento clínico, para aliviar angina, tratar isquemia e, em alguns casos, prolongar a sobrevida. Para pacientes multiarteriais selecionados, a intervenção coronária percutânea pode representar uma forma de revascularização miocárdica alternativa à cirurgia, capaz de oferecer resultados equivalentes em relação à sobrevida precoce e tardia com menor morbidade precoce. Dessa forma, cerca de 40% a 60% dos procedimentos de intervenção coronária percutânea são realizados para o tratamento dos multiarteriais.¹ Apesar de beneficiar um grande número de pacientes, existem ainda algumas limitações para o tratamento percutâneo quando comparado à cirurgia. Essas limitações relacionam-se a menores taxas de revascularização completa por razões anatômicas e a maior necessidade de novos procedimentos de revascularização, principalmente por conta da reestenose. A disponibilidade dos stents farmacológicos, dos inibidores plaquetários potentes, dos dispositivos para tratamento de oclusão crônica e das drogas hipolipemiantes capazes de atuar na progressão da aterosclerose tem permitido melhorar os resultados da intervenção coronária percutânea e ampliar o número de pacientes que podem se beneficiar dessa modalidade de tratamento. Comparações randomizadas atuais entre revascularização

miocárdica percutânea e cirúrgica, incorporando avanços das duas técnicas como stents farmacológicos e uso de enxertos arteriais, encontram-se em andamento. Na prática, o julgamento clínico permanece essencial para a seleção dos pacientes que se beneficiam do tratamento percutâneo e para a definição da estratégia de revascularização a ser utilizada. Este capítulo discute os estudos clínicos disponíveis para orientar o tratamento dos multiarteriais, com ênfase nas comparações entre tratamento percutâneo e cirurgia, e enfoca os pontos mais importantes a serem considerados para individualizar essa decisão.

DEFINIÇÃO DE MULTIARTERIAIS

A doença coronária multiarterial pode ser definida pela presença de lesões obstrutivas importantes em pelo menos dois dos três territórios coronários de irrigação miocárdica: artérias coronária direita, descendente anterior e circunflexa. Entretanto, não há uniformidade entre os estudos quanto ao grau de obstrução das lesões a serem valorizadas como importantes. Lesões com obstrução do diâmetro luminal superior a 50% limitam a reserva de fluxo coronário, sendo valorizadas na maioria dos estudos. Outros estudos valorizam apenas as obstruções superiores a 70%, pois são habitualmente as que produzem isquemia clinicamente importante e que requerem revascularização.²

INDICAÇÕES DE REVASCULARIZAÇÃO

As principais indicações de revascularização miocárdica em pacientes multiarteriais são as condições agudas – como infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST e as síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento de ST de alto risco –, e as condições crônicas – como angina refratária ao tratamento clínico e grande área isquêmica de miocárdio em risco, especialmente diante de disfunção ventricular isquêmica e diabetes.

ESTUDOS COMPARANDO REVASCULARIZAÇÃO PERCUTÂNEA COM CIRÚRGICA

A cirurgia representa a forma clássica de revascularização, e baseia-se na confecção de vias alternativas de fluxo, anastomosadas no terço médio ou

distal das artérias coronárias com obstrução proximal. Oferece uma proteção teórica ao território distal para eventual progressão da doença coronária proximal, além da possibilidade de revascularizar a maioria dos territórios coronários, salvo em casos com doença difusa, vasos muito finos ou com obstruções distais. Entretanto, o procedimento requer anestesia geral, toracotomia, parada cardíaca com instalação de circulação extracorpórea e clampeamento da aorta em muitos casos, motivando complicações clínicas e tempo de internação e de recuperação prolongado, com custos elevados. Por sua vez, o tratamento percutâneo consiste, na maioria dos casos, na dilatação das lesões obstrutivas com implante de stent, e apresenta resultados muito favoráveis para lesões focais em vasos calibrosos. Além disso, representa uma forma de revascularização bastante rápida, sem a morbidade relacionada à anestesia e à toracotomia, e que pode ser estagiada ou repetida sem maior dificuldade.

Diversos estudos randomizados e não randomizados compararam intervenção percutânea com cirurgia no tratamento dos pacientes multiarteriais. Os estudos randomizados incluem os pacientes com possibilidade de revascularização por ambas as técnicas e fornecem as comparações mais confiáveis dos desfechos, porém selecionam um pequeno subgrupo de pacientes. Os grandes registros não randomizados oferecem informações sobre segmentos maiores da população que habitualmente não são incluídos nos estudos randomizados; no entanto, apesar das metodologias de ajuste de risco, são limitados por vários vieses. O registro de New York foi publicado com o seguimento de três anos dos pacientes revascularizados cirúrgica e percutaneamente no período de 1997 a 2000 nesse estado, sugerindo maiores taxas de revascularização completa com o tratamento cirúrgico e maior benefício para cirurgia, sobretudo para os pacientes mais graves, como os triarteriais com lesão proximal na artéria descendente anterior.³

Intervenção percutânea com balão isolado *versus* cirurgia

Os primeiros grandes estudos comparando tratamento percutâneo com cirurgia em multiarteriais foram realizados na década de 1990, utilizando balão isolado, e antecederam a utilização dos stents e dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Apesar de não representarem a prática clínica atual, esses estudos oferecem importantes informações relativas ao seguimento tardio dos pacientes. Cinco grandes estudos compararam angioplastia com

balão isolado com cirurgia para multiarteriais, sendo que nenhum deles isoladamente mostrou diferença em mortalidade. Da mesma forma, uma metanálise desses estudos mostrou não haver diferença em mortalidade ou infarto do miocárdio no seguimento, variando de um a oito anos.⁴ Ambas as estratégias de revascularização mostraram-se altamente efetivas no alívio da angina, e em cinco anos nenhuma diferença foi observada entre os grupos. Entretanto, todos os estudos mostraram que a angioplastia com balão foi associada a maior necessidade de nova revascularização, variando de 20% a 40% no primeiro ano, em decorrência da reestenose.

O estudo BARI foi o maior dos estudos e o único a ter amostragem suficiente para avaliar mortalidade. No seguimento clínico de um, sete e dez anos não houve diferença significativa em sobrevida ou infarto do miocárdio (10 anos: PTCA 71% *versus* CABG 73,5%; $p = 0,18$).^{4,6} Entretanto, na população pré-definida de pacientes diabéticos em tratamento medicamentoso incluídos no estudo BARI, houve benefício da cirurgia em relação à angioplastia com balão isolado, em termos de mortalidade, no seguimento de sete e dez anos (7 anos: 76,4% *versus* 55,7%; $p = 0,0011$; 10 anos: 57,8% *versus* 45,5%; $p = 0,025$). Esse benefício foi restrito àqueles que receberam pelo menos um enxerto da artéria torácica interna, habitualmente para a artéria descendente anterior, e decorreu da redução na mortalidade cardíaca (5,8% *versus* 20,6%; $p = 0,0003$) diante de novo infarto do miocárdio. Na análise de subgrupo, os diabéticos tratados com insulina obtiveram o maior benefício, assim como aqueles com doença mais extensa (mais de quatro lesões), enquanto nos diabéticos sem tratamento medicamentoso não houve diferença na mortalidade. Aqueles revascularizados apenas com enxertos de veia safena também não apresentaram diferença de sobrevida em relação à angioplastia. É importante destacar os resultados do registro BARI (pacientes possíveis de serem randomizados e que não o foram por decisão do paciente ou do médico), no qual a decisão entre tratamento percutâneo e cirurgia foi baseada no julgamento clínico. Observou-se, como esperado, que os pacientes com anatomia coronária mais grave foram submetidos a cirurgia, enquanto os com anatomia mais favorável foram tratados por via percutânea. Não houve diferença significativa nos desfechos tardios dos dois grupos, sugerindo que o tratamento percutâneo, mesmo com balão isolado, é uma alternativa segura para pacientes diabéticos selecionados e que o julgamento clínico nessa seleção pode ser um fator muito importante.^{7,8}

Intervenção percutânea com stent convencional *versus* cirurgia

Vários estudos compararam stents convencionais com cirurgia no tratamento dos pacientes multiarteriais. O estudo ARTS foi o maior deles, com 1.205 pacientes de 69 centros, e demonstrou não haver diferença de mortalidade em um, três e cinco anos entre os pacientes a despeito do tratamento inicial utilizado.⁹⁻¹¹ Entretanto, o desfecho primário desse estudo, definido como sobrevida livre de infarto do miocárdio, nova revascularização miocárdica e AVC em um ano, foi significativamente favorável a cirurgia (73,8% *versus* 87,8%; $p < 0,001$), em decorrência da maior necessidade de reintervenção no grupo tratado com stent (21,0% *versus* 3,8%; $p < 0,001$). É importante observar que nova revascularização em ambos os grupos não foi associada a maior mortalidade. No seguimento de cinco anos do ARTS, a mortalidade entre diabéticos também foi semelhante entre os grupos, bem como a sobrevida livre de AVC e infarto do miocárdio (eventos combinados: 18,2% stent *versus* 14,9% cirurgia; $p = 0,14$). Por outro lado, a incidência de nova revascularização persistiu significativamente maior no grupo stent (30,3%) comparado ao grupo cirúrgico (8,8%; $p < 0,001$; RR: 3,46; IC95%: 2,61-4,60), particularmente entre diabéticos (42,9% *versus* 10,9%; $p = 0,001$), e a sobrevida livre de eventos combinados foi de 58,3% para stent e de 78,2% para cirurgia ($p < 0,0001$; RR: 1,91; IC95%: 1,60-2,28).¹¹ É importante observar que ao se comparar o resultado do grupo stent do estudo ARTS com controles históricos de tratamento percutâneo com balão isolado em multiarteriais, houve redução de 50% da necessidade de nova revascularização.

No estudo AWESOME, 454 pacientes com isquemia miocárdica refratária e características de alto risco para desfechos cirúrgicos adversos foram randomizados para angioplastia (54% receberam stents) ou cirurgia. As características de alto risco incluíram cirurgia cardíaca prévia, idade maior que 70 anos, fração de ejeção do VE menor que 35%, infarto nos últimos 7 dias ou necessidade de balão intra-aórtico. Sobrevida comparável foi observada entre angioplastia e cirurgia em três anos (80% *versus* 79%), com maior necessidade de nova revascularização no grupo percutâneo. Além disso, a sobrevida livre de angina instável no grupo percutâneo foi 90% daquele alcançado pelo grupo cirúrgico.¹²

O estudo MASS II randomizou 611 pacientes com angina estável e função ventricular preservada para um dos três grupos: tratamento clínico, intervenção percutânea (70% receberam stents) ou cirurgia. Não houve diferença entre os grupos na mortalidade após um e cinco anos.^{13,14} No seguimento de cinco anos, o desfecho primário definido como mortalidade total, infarto do miocárdio com onda Q e angina refratária necessitando de revascularização foi significativamente menor no grupo cirúrgico (21,2%) quando comparado aos grupos de intervenção percutânea (32,7%) e de tratamento clínico (36%), principalmente por conta de novas revascularizações. Em cinco anos, 9,4% dos pacientes do grupo clínico e 11,2% dos pacientes do grupo percutâneo foram submetidos a nova revascularização e comparados a 3,9% dos pacientes do grupo cirúrgico ($p = 0,021$). A taxa de infarto não fatal do miocárdio foi de 15,3%, 11,2% e 8,3% para os grupos clínico, percutâneo e cirúrgico, respectivamente, com significância estatística na comparação entre tratamento clínico e cirurgia (risco relativo 0,53; IC95%: 0,36-0,77).¹⁵ Em relação à população de diabéticos do estudo MASS II, analisando a sobrevida após o primeiro até o quinto ano de seguimento, os pacientes alocados no grupo clínico apresentaram maior mortalidade quando comparados àqueles randomizados para angioplastia ou cirurgia ($p = 0,039$), sugerindo um benefício de mortalidade obtido com a revascularização desses pacientes.¹⁵ Uma subanálise do estudo MASS II avaliou a importância do julgamento clínico na escolha do tratamento dos pacientes multarteriais. Confrontando o tratamento ideal proposto anteriormente pelo clínico com o tratamento de fato instituído após a randomização, os pacientes foram classificados como de tratamento concordante ou discordante, sendo comparada a incidência do desfecho primário entre os dois grupos. Houve uma diferença significativa na incidência de eventos combinados, maior no grupo de tratamento discordante ($p = 0,02$). O julgamento clínico foi um preditor importante de desfecho clínico, mesmo após o ajuste para outras variáveis de risco. O tratamento discordante foi significativamente pior para os pacientes submetidos ao tratamento percutâneo ($p = 0,003$), e deveu-se principalmente a variáveis anatômicas, com o número de vasos acometidos representando um preditor independente ($p = 0,001$).¹⁶ Esses achados reforçam a importância da avaliação clínica judiciosa e individualizada na seleção dos pacientes multarteriais para tratamento percutâneo.

De modo geral, os estudos comparando intervenção percutânea com cirurgia sugerem não haver diferença em termos de mortalidade e infarto do miocárdio entre as formas de tratamento. Entretanto, a cirurgia proporciona maior alívio da angina a longo prazo e menor necessidade de novos procedimentos de revascularização. Uma metanálise com quatro grandes estudos na era dos stents convencionais confirmou essas informações. Recentemente, outra metanálise incluindo 26 estudos e cerca de 10 mil pacientes confirmou a equivalência dos tratamentos em termos de mortalidade após seguimento de 10 anos, inclusive para os pacientes diabéticos.¹⁷

Intervenção percutânea com stent farmacológico *versus* cirurgia

Estudos randomizados, metanálises e registros mostraram que, comparados aos stents convencionais, os stents farmacológicos reduziram as taxas de reestenose e de necessidade de nova revascularização em vários cenários clínicos e anatômicos.¹⁸⁻²⁰ Entretanto, ainda não há resultados disponíveis de estudos randomizados comparando especificamente intervenção coronária percutânea utilizando stents farmacológicos com cirurgia em pacientes multiarteriais. Os dados disponíveis para essa comparação são provenientes de registros e estudos não randomizados.

O estudo tipo registro ARTS II comparou cerca de 600 pacientes multiarteriais tratados de forma prospectiva com múltiplos stents farmacológicos revestidos com sirolimus com os pacientes multiarteriais incluídos no estudo ARTS I randomizados para cirurgia (ARTS I – CRM) ou angioplastia com stent convencional (ARTS I – ICP). Em relação ao ARTS I, o ARTS II incluiu pacientes com maior complexidade clínica (diabetes melito) e anatômica; no entanto, em relação ao procedimento, observou-se taxa de sucesso clínico excelente, sem mortes relacionadas e com menor taxa de infarto perioperatório. Deve-se observar que no ARTS II um maior número de lesões por paciente foi tratada, implantando-se maior número de stents por paciente e utilizando-se mais frequentemente a técnica de stent direto e o emprego de inibidores da GP IIb/IIIa.²¹ No seguimento de três anos desses pacientes, não houve diferença significativa na mortalidade entres os grupos. A sobrevida livre de eventos combinados definidos por óbito, AVC e infarto foi favorável ao grupo tratado com stents farmacológicos, sem atingir significância estatística em relação ao grupo tratado com

cirurgia do ARTS I – CRM, porém com diferença significativa em relação ao grupo tratado com stent convencional do ARTS I – ICP. A sobrevida livre de reintervenção foi significativamente maior para o grupo tratado com stent farmacológico ARTS II (85,5%) quando comparado ao grupo tratado com stent convencional do ARTS I – ICP (73,3%), encurtando a diferença favorável ao grupo tratado com cirurgia do ARTS I – CRM (93,4%). Em relação aos pacientes diabéticos, também não houve diferença na taxa de eventos hierarquizados incluindo óbito, AVC, infarto do miocárdio e revascularização cirúrgica; entretanto, houve maior taxa de nova revascularização percutânea no grupo ARTS II comparada ao ARTS I – CRM (14,5% *versus* 4,2%). Apesar do perfil de maior risco dos pacientes ARTS II, a taxa de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos maiores e a taxa de trombose de stent foi menor neste registro comparada ao ARTS I – ICP.²² Apesar dos resultados animadores para o tratamento percutâneo, deve-se ressaltar que o estudo ARTS II tem a limitação de não ser um estudo randomizado. Várias comparações randomizadas entre intervenção percutânea utilizando stents farmacológicos com cirurgia encontram-se em andamento. Os principais estudos são o FREEDOM, que incluiu pacientes diabéticos multiarteriais; o Syntax, que incluiu triarteriais e pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda; e outros estudos como o CARDia e o COMBAT. Além dos pacientes randomizados, os estudos FREEDOM e Syntax contam com registros para seguimento dos pacientes multiarteriais considerados candidatos a apenas uma das formas de revascularização, portanto não incluídos no estudo. Esses dados certamente fornecerão informações importantes para o tratamento dos pacientes multiarteriais.

Limitações dos estudos

Apesar do grande número de pacientes incluídos nos estudos randomizados que abordam a revascularização miocárdica em multiarteriais, esses pacientes compreendem uma amostra extremamente selecionada da prática clínica com validade externa restrita. Pacientes com comorbidades clínicas graves, condição clínica instável ou revascularização miocárdica cirúrgica prévia, por exemplo, foram excluídos da maioria dos estudos. Nos vários estudos, assim como na prática clínica, não há uniformidade em relação à definição de doença multiarterial. Também há diferenças entre

os conceitos da revascularização completa anatômica e funcional (guiada por isquemia e viabilidade miocárdica), bem como nos desdobramentos desses conceitos na condução dos casos e nas estratégias de revascularização empregadas.^{1,2} Lesões intermediárias representam um dilema quanto à necessidade de revascularização em multiarteriais. Essas lesões são habitualmente revascularizadas pelo tratamento cirúrgico, enquanto com o tratamento percutâneo muitas vezes reserva-se a intervenção nessas lesões para casos de persistência de isquemia ou angina após o tratamento das lesões mais graves (gerando eventos).²³ As diferenças nas taxas de revascularização completa entre os grupos, favorável à cirurgia, poderiam ser minimizadas com avaliação funcional invasiva para lesões intermediárias, com técnicas atuais para tratamento percutâneo de oclusão crônica e de bifurcação e com seleção de candidatos com potencial de revascularização miocárdica equivalente entre os métodos, definindo os vasos e as lesões a serem abordadas antes da randomização. O fato de ser impossível não saber o tratamento realizado também pode influenciar o seguimento dos pacientes e o limiar para solicitar reestudo angiográfico nos pacientes submetidos a ICP geradora de reintervenção, interferindo na taxa de eventos. Com esses conceitos e os dados reforçando o valor do julgamento clínico, fica claro que o tratamento dos pacientes multiarteriais deve ser individualizado à luz dos estudos e das informações clínicas disponíveis.

INDIVIDUALIZANDO O TRATAMENTO

A decisão sobre a forma de revascularização miocárdica baseia-se na reflexão comparativa entre os resultados iniciais e tardios, em termos de revascularização miocárdica, alcançáveis com a cirurgia e com o tratamento percutâneo, além da estimativa dos riscos envolvidos em ambos os procedimentos. Deve-se estimular a participação do paciente na decisão. Em relação ao potencial de revascularização, a análise de fatores anatômicos coronários conjugados às informações anatomofuncionais de isquemia e viabilidade miocárdica permitem planejar a revascularização miocárdica mais adequada para o caso. Deve-se considerar não apenas o potencial imediato de revascularização do procedimento, mas também seus resultados tardios – no caso da angioplastia, o risco de reestenose para cada uma das lesões e a disponibilidade de stents farmacológicos; e no caso da cirurgia, a disponibilidade

de utilizar enxertos arteriais, considerando a patência tardia mais limitada dos enxertos venosos. Finalmente, é essencial avaliar as comorbidades do paciente e os fatores locais do serviço, como a experiência do cirurgião e do cardiologista intervencionista, a qualidade do suporte peri-operatório e a disponibilidade de material adequado para o procedimento (Tabelas 9.1 e 9.2).

Tabela 9.1. Resumo dos pontos fundamentais a serem considerados na revascularização do paciente multiarterial

Intervenção percutânea	
Avaliar	
Área de miocárdio em risco por lesão	
Potencial para revascularização funcional ou completa	
Número de lesões e vasos acometidos	
Complexidade anatômica das lesões	
Condição clínica instável com necessidade de revascularização rápida, como no IAM com supradesnivelamento de ST	
Experiência do operador	
Risco de reestenose	
Disponibilidade de stents farmacológicos e de dispositivos para oclusão crônica	
Limitação para terapia antiplaquetária dupla prolongada	
Comorbidades desfavoráveis para intervenção	
Diabetes melito	
Disfunção ventricular	
Insuficiência renal	
Doença vascular periférica	
Coagulopatia	
Cirurgia	
Avaliar	
Número de vasos a tratar para revascularização funcional ou completa	
Complexidade anatômica das lesões e dos vasos acometidos	
Potencial para uso de enxertos arteriais (ATIE – DA), cirurgia sem CEC e cirurgia “sem manuseio da aorta”	
IAM com choque cardiogênico devido a complicações mecânicas	
Indicações para cirurgia cardíaca não coronária	
Experiência do operador e qualidade do suporte pós-operatório	

(continua)

Tabela 9.1. Resumo dos pontos fundamentais a serem considerados na revascularização do paciente multiarterial

Comorbidades desfavoráveis para cirurgia
Idade avançada/condição funcional ruim
Revascularização cirúrgica prévia
Doença cerebrovascular ou neurológica
Doença pulmonar
Hepatopatia
Insuficiência renal

Tabela 9.2. Estratégias para intervenção percutânea

Hidratar o paciente e utilizar contraste de baixa osmolaridade ou preferencialmente isosmolar
Limitar a dose de contraste e de radiação
Pré-tratar o paciente com AAS e clopidogrel
Considerar inibidor GP IIb/IIIa individualmente
Tratar primeiro a oclusão crônica, se houver, seguido pela lesão da maior área miocárdica em risco
Estagiar o procedimento, se necessário
No IAM com supradesnivelamento de ST, tratar apenas a lesão culpada, salvo diante de choque cardiogênico
Considerar suporte hemodinâmico com balão intra-aórtico

Aspectos clínicos a serem considerados

Algumas variáveis clínicas são desfavoráveis tanto para a cirurgia como para a angioplastia, orientando o prognóstico. Outras variáveis são desfavoráveis para apenas um dos métodos, auxiliando na escolha da forma de tratamento.

Diabetes melito

O diabetes melito tem impacto negativo no prognóstico, especialmente naqueles que necessitam de insulina. Tipicamente, predispõe a doença coronária difusa em vasos de fino calibre, marcados pelo remodelamen-

to negativo. Além do aspecto anatômico desfavorável, o diabetes propicia disfunção endotelial e trombose. Os pacientes que apresentam diabetes também são vulneráveis a intercorrências clínicas não cardíacas (como infecções, eventos vasculares agudos e complicações metabólicas) que podem desequilibrar condições coronárias supostamente estáveis, além de representarem um subgrupo que se beneficia da revascularização. Apesar dos resultados semelhantes em termos de mortalidade, a cirurgia proporciona menores taxas de reintervenção coronária quando comparada aos stents convencionais. Comparações randomizadas entre cirurgia e stents farmacológicos são aguardadas (FREEDOM).

Apresentação clínica aguda e condição hemodinâmica instável

No infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST, no choque cardiogênico e na insuficiência mitral por isquêmica de músculo papilar, o tratamento percutâneo permite uma revascularização mais rápida e sem a morbidade relacionada à anestesia, à toracotomia e à instalação de circulação extracorpórea. Entretanto, nos casos de choque cardiogênico decorrente de complicações mecânicas do infarto, como comunicação interventricular, ruptura de músculo papilar da valva mitral e ruptura de parede livre do ventrículo, o tratamento cirúrgico está indicado. No infarto agudo, é comum observar lentificação do fluxo coronário em artérias não culpadas, bem como superestimar as lesões não culpadas em pacientes multiarteriais, em decorrência da vasoconstrição não completamente responsiva a nitrato.^{24,25} A estratégia de intervenção percutânea difere entre o IAM com supradesnivelamento de ST e síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento de ST. No IAM com supra, o tratamento de outras lesões (não culpadas), mesmo em procedimento estagiado durante a internação, associa-se a maiores taxas de reinfarto em um ano quando comparado ao tratamento exclusivo da lesão culpada. Nesses casos, recomenda-se o tratamento apenas da lesão culpada, salvo no paciente em choque cardiogênico refratário. Na síndrome sem supradesnivelamento de ST, o tratamento de várias lesões (favoráveis), comparado ao tratamento isolado da lesão culpada, associou-se a menores taxas de novos procedimentos de revascularização no seguimento, sendo uma alternativa segura e eficaz para casos selecionados.^{26,27}

Idade avançada e condição funcional ruim

A idade avançada e uma condição funcional ruim são fatores importantes. Nos octogenários, o risco cirúrgico é bastante elevado (mortalidade hospitalar 9% e acidente vascular cerebral 5%), e os benefícios da revascularização completa são menos evidentes, considerando as limitações e o nível de atividade desempenhada pelos pacientes. Por outro lado, as lesões coronárias são mais complexas nos idosos, e o risco de sangramento e complicações relacionados à intervenção percutânea também é mais elevado.

Cirurgia de revascularização miocárdica prévia

Este é um importante fator de risco para várias complicações em nova revascularização cirúrgica. O implante de enxerto de mamária esquerda para descendente anterior, caso não tenha sido utilizado na primeira cirurgia, seria a principal motivação para a reoperação. Em relação ao tratamento percutâneo, existe a possibilidade de abordagem do leito nativo ou dos enxertos. A preferência deve ser para o leito nativo, quando possível. Nesses pacientes o tratamento percutâneo é bastante atrativo diante do risco da re-operação.

Insuficiência renal crônica

A insuficiência renal crônica é um marcador prognóstico desfavorável a despeito do tratamento utilizado. O tratamento percutâneo pode ser complicado por agudização da insuficiência renal relacionada ao contraste e, mais raramente, a ateroembolismo ou a alterações hemodinâmicas. Algumas medidas podem ser adotadas para minimizar o risco, como hidratar adequadamente o paciente, utilizar contrastes de baixa osmolaridade ou isosmolares, limitar o volume de contraste e estagiar o procedimento. Além disso, o risco de sangramento relacionado às medicações e à intervenção percutânea é mais elevado nesses pacientes, com impacto negativo no prognóstico. Em relação à cirurgia, a insuficiência renal crônica é um preditor de agudização renal perioperatória e de necessidade de diálise, afetando o prognóstico precoce e tardio.

Doença pulmonar crônica

A doença pulmonar crônica não representa um fator limitante importante para o tratamento percutâneo. Em contrapartida, em relação ao tratamento cirúrgico, dificulta o manuseio ventilatório no perioperatório e predispõe a infecções pulmonares.

Doença neurológica cognitiva e doença cerebrovascular

As doenças neurológica obstrutiva e cerebrovascular podem ser agravadas com a cirurgia. Obstruções carotídeas graves no contexto das alterações hemodinâmicas impostas pela cirurgia, como hipotensão arterial relacionada a anestesia e instalação de circulação extracorpórea, podem predispor a acidentes vasculares cerebrais. O próprio manuseio cirúrgico da aorta durante o seu clampeamento ou na realização da anastomose proximal dos enxertos, em aortas muito calcificadas, pode propiciar ateroembolismo cerebral. Também em relação a alterações cognitivas, pode haver deterioração neurológica pós-operatória imediata e tardia persistente, especialmente com o uso da circulação extracorpórea.

Terapia antiagregante plaquetária adequada

A terapia adequada afeta diretamente os resultados imediatos e tardios da intervenção percutânea. A interrupção prematura da terapia antiagregante plaquetária dupla eleva o risco de trombose do stent com complicações clínicas graves. Dessa forma, situações como intervenções cirúrgicas não admissíveis que apresentem necessidade de suspensão dos antiagregantes, condições hematológicas que contra-indiquem essas medicações e antecedentes de hemorragias graves são muito desfavoráveis ao tratamento percutâneo.

Aspectos anatômicos a serem considerados

O potencial de revascularização completa deve ser considerado. A presença de lesão no tronco da coronária esquerda, o número de lesões importantes, a localização das lesões no vaso (proximal, média e distal), a presença de oclusões crônicas e as características morfológicas das lesões (lesões

em bifurcação, lesões ostiais, calcificação, presença de trombo, lesões longas e vasos finos) devem ser avaliadas. Outros fatores, como calcificação extensa na aorta ascendente e arco (“aorta em porcelana”) e obstruções em artérias subclávias, também têm importância no tratamento. A angiografia coronária deve ser discutida com o cardiologista intervencionista e com o cirurgião cardíaco, que fornecerão considerações técnicas importantes a respeito da viabilidade e dos riscos do procedimento, permitindo estimar os resultados tanto da revascularização percutânea como da cirúrgica.

Revascularização miocárdica completa

A revascularização miocárdica completa pode ser definida com base em critérios anatômicos ou funcionais. Não há uniformidade entre estudos clínicos e mesmo nos consensos em relação à definição; entretanto, a despeito da definição utilizada, a maioria dos estudos mostrou maiores taxas de revascularização completa para os multiarteriais tratados cirurgicamente em comparação àqueles tratados de forma percutânea. Evidências do estudo ARTS I sugerem que a sobrevida livre de eventos combinados em um ano é maior para os pacientes submetidos a revascularização completa que para aqueles submetidos a revascularização incompleta. Entretanto, não foi observada diferença significativa em termos de mortalidade e infarto, sendo a diferença decorrente da maior necessidade de nova revascularização cirúrgica para os pacientes tratados de forma percutânea com revascularização miocárdica incompleta.²⁸

Lesão no tronco da coronária esquerda

A lesão no tronco da coronária esquerda, isolada ou associada a doenças em múltiplos vasos, é habitualmente abordada de forma cirúrgica. O tratamento percutâneo com stents convencionais, apesar do alto percentual de sucesso imediato, é limitado pelo risco de reestenose, e tem sido reservado para pacientes instáveis (procedimento de salvamento de emergência) ou com risco cirúrgico inaceitável (comorbidades múltiplas e graves), comprometendo seus resultados tardios. Os stents farmacológicos reduziram as taxas de reestenose e de eventos cardiovasculares adversos, estimulando comparações com a cirurgia.²⁹ Para o tratamento percutâneo, a localização

da lesão no tronco (óstio, corpo ou distal) tem importância prática. Lesões distais, acometendo os óstios da descendente anterior e da circunflexa, tornam o procedimento mais complexo (bifurcação ou trifurcação), elevando tanto o risco imediato como a chance de reestenose. Doença associada em múltiplos vasos também aumenta o risco do procedimento percutâneo, e pode ser motivo para realizá-lo em várias etapas (estagiar). Suporte com balão intra-aórtico deve ser considerado individualmente.

Oclusões totais crônicas

As oclusões totais crônicas representam a principal limitação para revascularização miocárdica completa por via percutânea. Ocorrem em cerca de um terço dos portadores de doença arterial coronária,³⁰ sendo ainda mais frequentes em multiarteriais. A angioplastia de uma oclusão crônica tem taxas de sucesso menores (73% a 78%).³⁰ Seu insucesso é um marcador importante de mau prognóstico e constitui uma das indicações para revascularização cirúrgica. A impossibilidade de ultrapassar a lesão com o fio-guia é a causa de insucesso mais frequente (11,7% das tentativas).³¹ Perfurações coronárias não são incomuns, embora raramente provoquem complicações maiores. Além dos problemas no procedimento, as taxas de reestenose, reoclusão e reintervenção no vaso-alvo são elevadas. Contudo, os stents farmacológicos reduziram esses eventos, com taxas de reestenose significativamente menores (7% a 9%) que aquelas observadas com os stents convencionais (32% a 55%).³² O tempo do procedimento, a exposição à radiação e o volume de contraste dificultam o tratamento de uma oclusão crônica. Portanto, diante de um paciente multiarterial, a presença de oclusões crônicas representa motivo frequente para estagiar o procedimento percutâneo, sendo que a oclusão crônica deve ser preferencialmente a primeira lesão a ser tratada.

Características morfológicas da lesão e do vaso-alvo

Essas características morfológicas influenciam no sucesso da angioplastia. A classificação morfológica tradicional da AHA/ACC, proposta na era do balão, estratifica as lesões quanto ao risco de sucesso da intervenção e quanto ao risco de reestenose em baixo, moderado e alto. Diante dos maiores índices de sucesso possibilitados pelos stents, a Sociedade

Americana de Cardiologia Intervencionista (SCAI) propôs uma nova classificação para identificar as lesões de alto risco, baseada na presença de pelo menos uma característica tipo C (alto risco AHA/ACC) e de oclusão total do vaso (Tabela 9.3).³²

Tabela 9.3. Características de lesões de alto risco (tipo C – AHA/ACC)

Lesão difusa (comprimento maior que 20 mm)
Tortuosidade excessiva no segmento proximal a lesão
Lesão localizada em segmento extremamente angulado (superior a 90°)
Lesão em bifurcação com impossibilidade de proteger ramo lateral importante
Oclusão total crônica
Lesão friável em enxerto venoso degenerado

Lesões em bifurcações ou em óstio

Lesões em bifurcações ou em óstio de artérias importantes aumentam a complexidade da angioplastia coronária e sua chance de insucesso. Ambas representam preditores importantes de reestenose de stents convencionais. Novas técnicas e dispositivos e o uso de stents farmacológicos reduziram a taxa de reestenose e de revascularização do vaso-alvo dessas lesões, embora a prevenção da reestenose do óstio do ramo lateral persista como um desafio.³³

Condições anatômicas desfavoráveis à revascularização cirúrgica

As condições anatômicas desfavoráveis à revascularização cirúrgica devem ser avaliadas. Diante do acometimento dos segmentos mais distais das coronárias, com ou sem acometimento proximal, o tratamento percutâneo, através da dilatação de cada segmento estenótico, aumenta a chance de revascularização completa. A presença de calcificação extensa da aorta ascendente (“aorta em porcelana”) pode dificultar a confecção de anastomoses na aorta. Nesses casos, o uso das artérias mamárias internas esquerda e/ou direita é praticamente obrigatório, muitas vezes com anastomoses sequenciais ou “em Y” com enxertos venosos, visando a revascularização com-

pleta. Isso aumenta o tempo cirúrgico e a complexidade da cirurgia, além de aumentar o risco de oclusões dos enxertos no pós-operatório. Lesões ateroscleróticas obstrutivas em artérias subclávias podem inviabilizar o uso das mamárias. A confecção de uma anastomose da mamária esquerda para a artéria descendente anterior nesse contexto pode ser causa de isquemia miocárdica provocada pela síndrome do roubo de fluxo de subclávia.

Syntax Score

O Syntax Score foi desenvolvido pelos investigadores do estudo Syntax, e representa uma ferramenta angiográfica para graduar objetivamente a complexidade anatômica da doença coronária, permitindo facilitar a decisão em relação à escolha da estratégia de revascularização inicial, percutânea ou cirúrgica. O escore será pontuado retrospectivamente com base na taxa de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos maiores de um e cinco anos para otimizar o seu valor prognóstico. Recentemente, o Syntax Score foi aplicado na população de pacientes do ARTS II, dividindo-se essa população em tercís. Os pacientes do primeiro (escore < 18) e segundo tercíl (escore de 18 a 26) evoluíram de forma bastante favorável ao final de um ano, com sobrevida livre de eventos de 97% e 96%, respectivamente. Por outro lado, o tercíl de anatomia mais complexa (escore > 26) apresentou evolução clínica significativamente pior com sobrevida livre de eventos de 85% em um ano, maior taxa de nova revascularização e maior taxa de eventos combinados que os demais pacientes. A análise multivariada identificou o Syntax Score > 26, ao lado de diabetes, revascularização completa e apresentação como angina estável com os preditores importantes de eventos clínicos em um ano.³⁴

CONCLUSÃO

Os avanços tecnológicos na cardiologia intervencionista têm possibilitado o tratamento de pacientes e lesões cada vez mais complexas. Os pacientes multiarteriais ainda representam um desafio. São aguardadas comparações consistentes e atuais entre tratamento cirúrgico e percutâneo, visando revascularização miocárdica completa e utilizando stents farmacológicos e dispositivos para oclusão crônica. Até o momento, o tratamento desses pacientes deve ser individualizado, considerando a apresentação clí-

nica, o potencial de revascularização miocárdica, as comorbidades, a disponibilidade de recursos locais e a preferência do paciente. Nas Figuras 9.1 e 9.2 são apresentados exemplos de situações clínicas complexas, nas quais a decisão foi individualizada. O clínico tem um papel central nesse processo, realizando a interface entre o cardiologista intervencionista, o cirurgião cardíaco, o paciente e seus familiares.

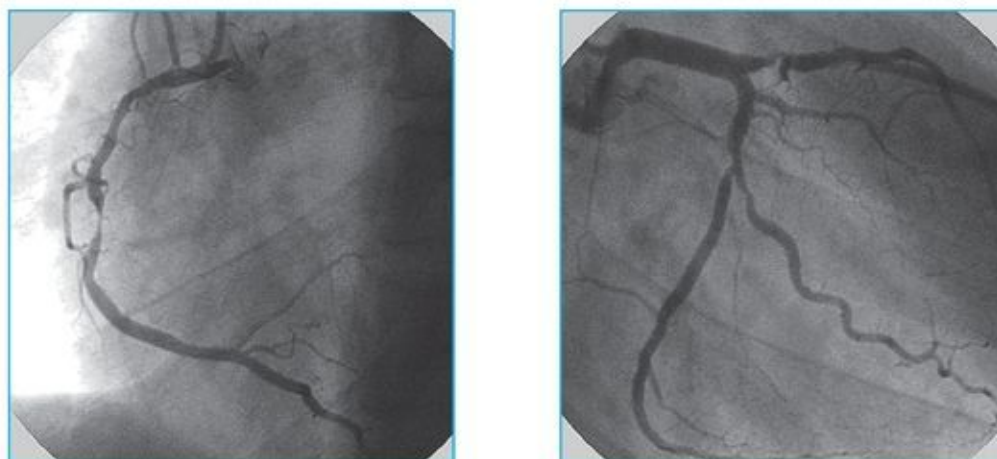


Figura 9.1. Paciente de 57 anos, tabagista, portador de hipertensão arterial, com quadro de angina estável aos esforços habituais. A angiografia mostrou lesões obstrutivas importantes nos três leitos arteriais, sendo que na circumflexa com acometimento de uma bifurcação. Optou-se por tratamento percutâneo, por conta da existência de apenas uma lesão complexa e pela disponibilidade de uso de stents farmacológicos.

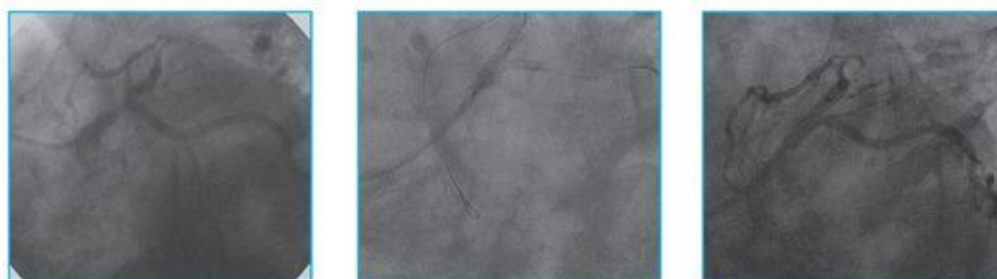


Figura 9.2. Paciente de 83 anos, sexo feminino com angina instável, cuja angiografia coronária mostrou TCE com lesão obstrutiva de 90% distal, acometendo óstio do ramo descendente anterior (DA) e da CX. Por conta de várias comorbidades e do risco cirúrgico elevado, optou-se por revascularização percutânea, realizada com implante de um stent direcionado para a DA, com sucesso imediato. A angioplastia foi realizada com suporte hemodinâmico por balão intra-aórtico.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

1. Os pacientes multiarteriais representam um subgrupo complexo e de maior risco, que muitas vezes necessita de revascularização.
2. Para pacientes selecionados, a revascularização miocárdica percutânea com balão ou stents, como estratégia de revascularização inicial, oferece resultados semelhantes à cirurgia em termos de sobrevida e infarto do miocárdio, no seguimento precoce e tardio. Entretanto, a intervenção percutânea associa-se à maior necessidade de novos procedimentos de revascularização miocárdica, por conta da revascularização incompleta e principalmente da reestenose.
3. Os stents convencionais reduziram o risco de reestenose em relação ao balão isolado, encurtando a diferença em relação à cirurgia. Estudos randomizados com stents farmacológicos são aguardados, em decorrência de seu potencial de reduzir ainda mais a reestenose.
4. A necessidade de novos procedimentos de revascularização miocárdica não está associada a maior mortalidade.
5. O tratamento do paciente multiarterial deve ser individualizado, confrontando o potencial de revascularização miocárdica cirúrgica e percutânea com riscos de ambos os procedimentos, no contexto da apresentação clínica do paciente, de suas comorbidades, da disponibilidade de recursos locais e de sua preferência.
6. O Syntax Score, que engloba características angiográficas dos pacientes multarteriais candidatos a CRM ou ICP, pode separar os pacientes melhores candidatos a um ou outro procedimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laskey WR et al. Changes in the practice of percutaneous coronary intervention: a comparison of enrollment waves in the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Am J Cardiol* 2001; 87:964-969.

2. Bourassa MG et al. Is a strategy of intended incomplete percutaneous transluminal coronary angioplasty revascularization acceptable in non-diabetic patients who are candidates for coronary artery bypass graft surgery. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1627-1636.
3. Hannan EL, Racz MJ, Walford G et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352:2174-83.
4. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multi-vessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335:217-25
5. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1122-9.
6. The BARI Investigators. The final ten-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1600-6.
7. Feit F, Brooks M, Sopko G et al. for the BARI Investigators. Long term clinical outcome in bypass angioplasty revascularization investigation registry: comparison with the randomized trial. *Circulation* 2000; 101:2795-802.
8. Detre KM, Guo P, Holubkov R et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99:633-40.
9. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1117-24.
10. Legrand VM, Serruys PW, Unger F et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109:1114-20.
11. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease – The final analysis of the ARTS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:575-81.
12. Morrison DA, Sethi G, Sacks J et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:143-9.
13. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743-51.
14. Hueb W, Lopes NH, Bernard JG et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) – A randomized controlled clinical trial of the 3 therapeutic strategies for the multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115:1082-89.
15. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA et al. Coronary revascularization (Surgical or Percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease. *Circulation* 2006; 114[suppl I]:420-424.

16. Pereira AC, Lopes NH, Soares PR et al. Clinical judgment and the treatment options in stable multivessel coronary artery disease – Results from the one-year follow-up of the MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:948-53.
17. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med.* 2007; 147:703-716.
18. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364:583-91.
19. Schofer J, Schluter M. Are drug-eluting stents a panacea for patients with coronary heart disease? *Lancet* 2004; 364:558-9.
20. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin- Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109:190-5.
21. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA et al. Sirolimus eluting stent implantation for the patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II) *Heart* 2004; 90:995-8.
22. Serruys PW et al. ARTS II three-year follow-up. ACC 2007. Oral presentation.
23. Berger A, Botman KH, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:438-42.
24. Gibson CM et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:974.
25. Hanratty CG et al. Exaggeration of nonculprit stenosis severity during acute myocardial infarction: implications for immediate multivessel revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:911-6.
26. Valgimigli M, Dawkins K, Macaya C, de Bruyne B, Teiger E et al. Impact of stable versus unstable coronary artery disease on 1-year outcome in elective patients undergoing multivessel revascularization with sirolimus-eluting stents – A subanalysis of the ARTS II trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:431-41.
27. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J et al. In unstable ou non-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:849-54.
28. van den Brand MJB, Rensing BJWM, Morel MM, Foley DP, Valk V et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:559-64.
29. Chieffo A et al. Favorable long – term outcome after drug – eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery. *Circulation* 2007; 116:158-62.
30. Stone GW et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries. A consensus document – part one. *Circulation.* 2005; 112:2364-72.

31. Suttorp MJ et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISION II). A randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus – eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006; 114:921–8.
32. Smith SC Jr et al. ACC/AHASCAT 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Disponível em: <www.americanheart.org>.
33. Tsuchida K, Colombo A et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus – eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *European Heart Journal*. 2007; 28:433–42.
34. Valgimigli M, Serruys PW et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the Syntax Score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiology* 2007; 99:1072-1081.

Intervenção coronária percutânea em pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica prévia

André G. Spadaro
Gilberto G. A. Marchiori
Alexandre M. Xavier

INTRODUÇÃO

A cirurgia de revascularização miocárdica é um método efetivo de tratamento para os pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC) avançada. Entretanto, enquanto os enxertos da artéria mamária (torácica interna) exibem excelente durabilidade, a falência dos enxertos venosos constitui a maior limitação da cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Uma segunda CRM implica em morbidade peri-operatória (3% a 11%) e mortalidade (3% a 7%) elevadas.¹ A reoperação também é menos eficaz no alívio dos sintomas quando comparada à primeira cirurgia. As altas taxas de complicações cirúrgicas e o reduzido benefício com relação à sintomatologia de uma segunda CRM fazem com que a estratégia de intervenção percutânea seja muito mais atrativa. Também é importante ressaltar que repetir uma CRM para revascularizar outros territórios que não envolvam descendente anterior (DA) é uma estratégia que não oferece aumento de sobrevida para o paciente.

A intervenção coronária percutânea (ICP) de um enxerto venoso (ponte de veia safena – PVS) está associada a uma pior evolução quando comparada à ICP envolvendo um vaso nativo, em decorrência de complicações agudas como embolização distal (material friável, debris), alterações de fluxo epicárdico e altas taxas de infarto do miocárdio peri-procedimento. Posteriormente, os pacientes apresentam altas taxas de reestenose e

de necessidade de nova revascularização da lesão-alvo. Já a ICP da artéria mamária tem um sucesso inicial excelente e uma baixa incidência de reestenose, assim como uma baixa necessidade de nova revascularização da lesão-alvo. Atualmente, as intervenções em enxertos cirúrgicos compreendem de 10% a 15% das angioplastias realizadas na maioria dos serviços de hemodinâmica.

PATOGÊNESE DA DOENÇA DOS ENXERTOS VENOSOS

Isquemia pós-cirúrgica precoce (< 1 mês)

A causa mais comum desse problema é a trombose aguda do enxerto de veia safena (60%), que costuma ocorrer nas primeiras horas ou dias após a CRM. Outras causas são a revascularização cirúrgica incompleta (10%), acotovelamento do enxerto, estenose coronária distal ou proximal ao local de inserção do enxerto, espasmo ou injúria, inserção do enxerto em uma veia coronária criando uma fistula arteriovenosa, ou anastomose inadvertida do enxerto em coronária sem estenose significativa. Os pacientes com maior risco de desenvolver esse tipo de isquemia são aqueles submetidos a cirurgias que exigem mais experiência e técnica por parte do cirurgião, como as minimamente invasivas e as sem circulação extracorpórea.

Isquemia pós-cirúrgica precoce (1 mês a 1 ano)

Geralmente é relacionada à estenose na região da anastomose, oclusão do enxerto ou estenose na região do corpo da ponte de veia safena (PVS) devido à hiperplasia intimal, produzindo uma lesão fibrótica nessa região, pois durante os primeiros meses após a CRM pode ocorrer uma hiperplasia intimal das PVS como adaptação à sua nova condição hemodinâmica, na qual é submetida aos regimes pressóricos sistêmicos.

Isquemia pós-cirúrgica tardia (> 3 anos)

Nesse período, o que ocorre mais frequentemente é a formação de novas placas ateroscleróticas nos enxertos venosos, as quais contêm células esponjosas, cristais de colesterol, elementos do sangue e material necrótico,

assim como ocorre nos vasos nativos. Entretanto, essas placas têm menos tecido fibrocolagenoso e são menos calcificadas, sendo assim mais “moles”, friáveis, maiores e freqüentemente associadas a trombos.

INTERVENÇÕES PERCUTÂNEAS EM ENXERTOS VENOSOS

Entre o primeiro e o terceiro ano após CRM, a aterosclerose começa a se manifestar nos enxertos venosos. O tratamento percutâneo das lesões envolvendo a anastomose distal tem alta taxa de sucesso e boa patência tardia (80% a 90%). A ICP da porção proximal e do segmento médio do corpo da veia safena tem alta taxa de sucesso (90%), com baixa mortalidade (1%), e pequena ocorrência de infarto do miocárdio com onda Q com nova CRM (2%) e infarto do miocárdio sem onda Q (13%). A reestenose e a revascularização da lesão-alvo (RLA) costumam ser elevadas (Tabela 10.1).

Ao avaliar lesões em PVS, o intervencionista deve sempre ter em mente a possibilidade de fragmentação, deslocamento e embolização de partes do ateroma e/ou de trombos que envolvam a lesão, e possam vir a obstruir a microcirculação com conseqüentes fenômenos de *slow* e *no-reflow*, assim como elevação das enzimas cardíacas (CKMB e troponina). Se o risco de embolia maior for aceitável, comparado com o risco de outras modalidades terapêuticas, a ICP poderá ser apropriada; mas as altas taxas de eventos subseqüentes e de reestenose devem pesar na decisão de se abordar a lesão.

Tabela 10.1. Taxas de sucesso, complicações e reestenose após intervenção percutânea em pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica prévia

Vaso tratado	Referência	Sucesso	Mortalidade	IM*	Reestenose
PVS**	2,3	> 92%	< 2%	15%	20% a 35%
MA	4	97%	< 1%	12,5%	7% (anastomose) 25% (óstio)
TCE	5	95%	< 2%	10%	25%

MA = artéria mamária; TCE = tronco da coronária esquerda; IM = infarto do miocárdio

* Elevação de CKMB maior que três vezes o normal em medidas seriadas após ICP

** Reestenose aferida como tratamento da lesão-alvo, conforme referência número 6

FENÔMENO DE *NO-REFLOW*

O fenômeno de *no-reflow* é caracterizado por fluxo inadequado (TIMI 0-1) em um segmento dilatado ou reaberto com sucesso, não relacionado à obstrução anatômica do vaso epicárdico, como presença de dissecação, trombo, espasmo ou estenose residual significativa. O *slow-flow*, por sua vez, é definido como acima, porém na presença de fluxo TIMI 2. Inicialmente descritos com baixa incidência após intervenções em vasos nativos, principalmente associados a tratamento de vasos com trombos em pacientes com síndromes coronárias agudas, essas alterações de fluxo podem ser observadas em 10% a 20% dos procedimentos em PVS e se associam a má perfusão tecidual e elevadas taxas de complicações (elevações enzimáticas, infarto e óbito). Em um estudo de 1.056 pacientes consecutivos com lesões em PVS submetidos a intervenções percutâneas bem sucedidas, sem complicações maiores na evolução intra-hospitalar, elevações expressivas de CKMB (> 5 vezes o valor normal) foram descritas em 15% dos casos, com mortalidade em um ano (11,7%) significativamente maior quando comparada à observada no grupo com CKMB normal (4,8%; $p < 0,05$).⁷

A fisiopatologia dos fenômenos de *slow/no-reflow* não é completamente compreendida. Muitas teorias foram propostas, entre as quais espasmo da microcirculação, induzido pela liberação de vasoconstritores (serotonina, tromboxane). No entanto, a infusão intracoronária de vasodilatadores arteriolarres (bloqueadores de canal de cálcio, adenosina, nitroprussiato, papaverina) leva a resultados encorajadores, porém não completamente satisfatórios. A agregação plaquetária, com conseqüente formação de *plugs* na microcirculação, foi outra teoria candidata à causa dessas alterações de fluxo, mas perdeu força após resultados decepcionantes com o uso de inibidores dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa, descritos a seguir. Por fim, a embolização de material friável desprendido pela manipulação da placa tem sido implicada como principal fator responsável pela obstrução microvascular e alterações do fluxo anterógrado, fato comprovado pela observação de benefícios significativos após emprego de protetores mecânicos de embolia distal, também descritos a seguir.

Diversos preditores clínicos e angiográficos de alterações de fluxo anterógrado após intervenções em PVS foram identificados. Dentre esses, destacam-se síndromes coronárias agudas, presença de trombos, lesões

ulceradas, lesões no corpo da PVS, idade do enxerto > 3 anos e PVS degeneradas (lesões extensas > 25 mm). A associação de três ou mais desses fatores de risco eleva a probabilidade de ocorrência de *no-reflow* para 60% a 90%.⁸ Curiosamente, lesões ostiais, reestenose intra-stent e idade da PVS < 3 anos são reconhecidas como preditores negativos, e raramente desencadeiam o fenômeno de *no-reflow*.

TÉCNICA

Angioplastia com balão *versus* implante de stent

A angioplastia convencional com balão não demonstrou bons resultados, especialmente na abordagem de lesões na anastomose proximal (ostial) e de PVS degeneradas. Poucos estudos confrontaram os resultados da angioplastia com balão e do implante de stent em enxertos venosos. No maior dos estudos⁹ foram randomizados 220 pacientes, sendo observada maior taxa de sucesso do procedimento no grupo stent (92% *versus* 69%; $p < 0,001$), com redução na incidência do objetivo composto (óbito, infarto do miocárdio e nova revascularização) após oito meses (26% *versus* 39%; $p = 0,04$), porém sem redução significativa da reestenose angiográfica binária (37% *versus* 46%; $p = 0,24$). Com base nesses resultados, o implante de stent é praticamente universal nos procedimentos em enxertos venosos.

Considerações técnicas do implante de stent

Diferentes estratégias são propostas para minimizar a embolização distal e suas sérias consequências durante as intervenções percutâneas de PVS. O implante direto de stent, sem pré-dilatação da lesão com balão de angioplastia, está associado à redução de eventos cardíacos imediatos e tardios. Desde que viável tecnicamente, deve ser a estratégia de escolha ao se abordar enxerto venoso.

A escolha do diâmetro do stent implantado em relação ao diâmetro do enxerto, ao contrário do que se preconiza em coronárias nativas, deve ser subdimensionada nos enxertos venosos. Há evidências de que a expansão agressiva do stent nas lesões de PVS (diâmetro do stent maior que o da PVS, utilização de elevadas pressões de liberação do stent) resulta em

maiores taxas de infarto, sem melhora da taxa de revascularização do vaso-alvo na evolução tardia.

Stent recoberto por membrana

Outro conceito desenvolvido com o intuito de reduzir a embolização distal é o de stent recoberto por membrana de politetrafluoroetileno (PTFE) (Figura 10.1), na expectativa de que o material friável da placa fique retido entre a membrana do stent e a parede do enxerto durante o implante da prótese. No estudo RECOVERS, 301 pacientes submetidos a ICP de PVS foram randomizados para implante de stent convencional ou stent recoberto por PTFE. Após um mês de evolução, foi observado pior resultado no grupo PTFE (MACE 10,95% *versus* 4,1%), principalmente em decorrência de infarto do miocárdio (10,3% *versus* 3,4%); não houve diferença nas taxas de reestenose (24% cada).¹⁰ Quando analisados em conjunto, os estudos RECOVERS, STING, SYMBIOT III e BARRICADE, somando mais de mil pacientes, forneceram resultados homogeneamente negativos para o grupo PTFE.¹¹ Portanto, apesar de ter sido uma grande promessa, acabou não demonstrando os resultados esperados e seu uso foi abandonado. A única aplicação atual desse tipo de stent é no tratamento de perfurações coronárias e de enxertos, complicação rara das intervenções percutâneas.

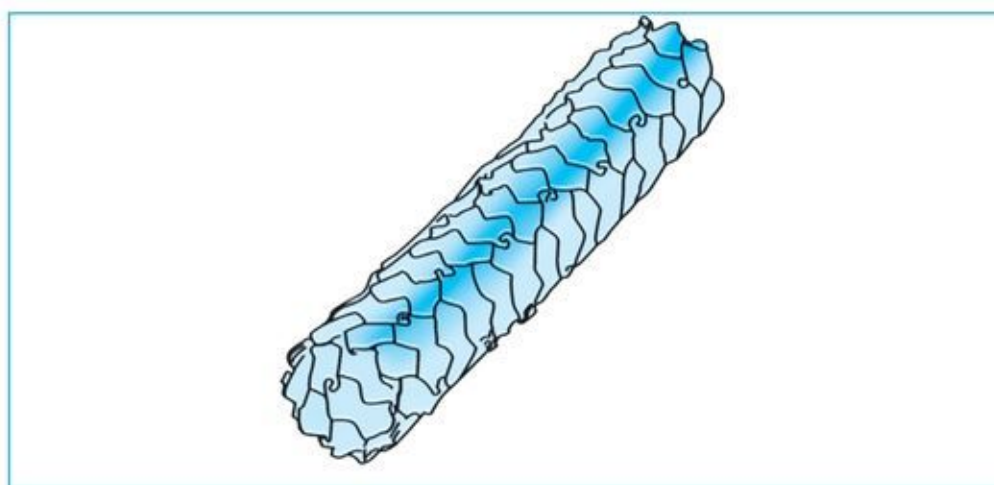


Figura 10.1. O Jostent é composto de uma membrana de PTFE inserida entre dois stents de aço inoxidável.

Stent farmacológico

Apesar das sólidas evidências de benefícios (redução da reestenose e da necessidade de revascularizações repetidas) após a introdução recente dos stents farmacológicos (eluídos com drogas anti-proliferativas) no tratamento percutâneo de estenoses em coronárias nativas, as intervenções em PVS foram sistematicamente excluídas dos principais estudos randomizados. Por sua vez, resultados de poucos registros disponíveis mostram resultados inconsistentes.

No estudo RRISC¹², 75 pacientes com lesões localizadas em PVS foram randomizados para tratamento com implante de stent com sirolimus (n = 38) ou stent convencional (n = 37). Houve redução significativa da reestenose angiográfica (11,3% *versus* 30,6%; p = 0,024) e da revascularização da lesão-alvo (5,3% *versus* 21,6%; p = 0,047) favorável ao grupo designado para stent farmacológico, com taxas de óbito e de infarto semelhantes nos dois grupos após seis meses. No entanto, após seguimento clínico médio de 32 meses – estudo DELAYED RRISC¹³ –, foi observada elevação absoluta de 29% (IC95% 14% a 45%; p < 0,001) na mortalidade entre os pacientes do grupo stent farmacológico. Além disso, a redução nas taxas de revascularização repetida após seis meses observada no estudo original, com implante de stent farmacológico, foi perdida no seguimento tardio (revascularização do vaso-alvo: sirolimus = 34% *versus* stent convencional = 38%; p = 0,74).

Desse modo, o uso de stents metálicos convencionais ainda deve ser considerado o tratamento de referência nas intervenções em PVS, até que resultados de estudos randomizados, multicêntricos e com inclusão de maior número de pacientes estejam disponíveis. A relação entre mortalidade e ocorrência de trombose tardia, particularmente após um ano de implante de stents farmacológicos, precisa ser mais bem esclarecida nesse subgrupo de pacientes de alto risco.

SISTEMAS DE PROTEÇÃO DE EMBOLIA DISTAL

Dentre os diferentes dispositivos desenvolvidos para prevenir a embolização distal de material aterotrombótico para a microcirculação miocárdica, durante intervenções percutâneas em lesões de PVS, e outros territórios arteriais, destacam-se os balões de oclusão e os filtros distais.

Balão de oclusão distal/aspiração

O dispositivo pioneiro e mais utilizado dessa classe de protetor distal é o PercuSurge GuardWire (Medtronic) (Figura 10.2), que consiste em um microcateter que contém um balão inflável complacente. Após ultrapassar a lesão da PVS com o sistema, insufla-se o balão de oclusão distalmente à estenose, o que acarreta interrupção do fluxo sanguíneo (Figura 10.3). Nessa condição, o procedimento de angioplastia é realizado, com introdução de balão de dilatação e/ou stent, utilizando o próprio sistema de proteção como guia. A seguir, um cateter de aspiração é posicionado de modo a remover a coluna de sangue estagnada contendo os debris em suspensão, desprendidos durante a manipulação da placa. Somente após a aspiração desse material é que o balão de oclusão pode ser desinsuflado e removido, restabelecendo o fluxo no enxerto tratado. O balão PercuSurge foi testado no estudo multicêntrico SAFER¹⁴, que randomizou 801 pacientes com lesões no corpo de uma PVS para implante de stent com e sem proteção distal, sendo demonstrada a superioridade desse dispositivo, com redução relativa de 42% na ocorrência de eventos cardíacos maiores em 30 dias

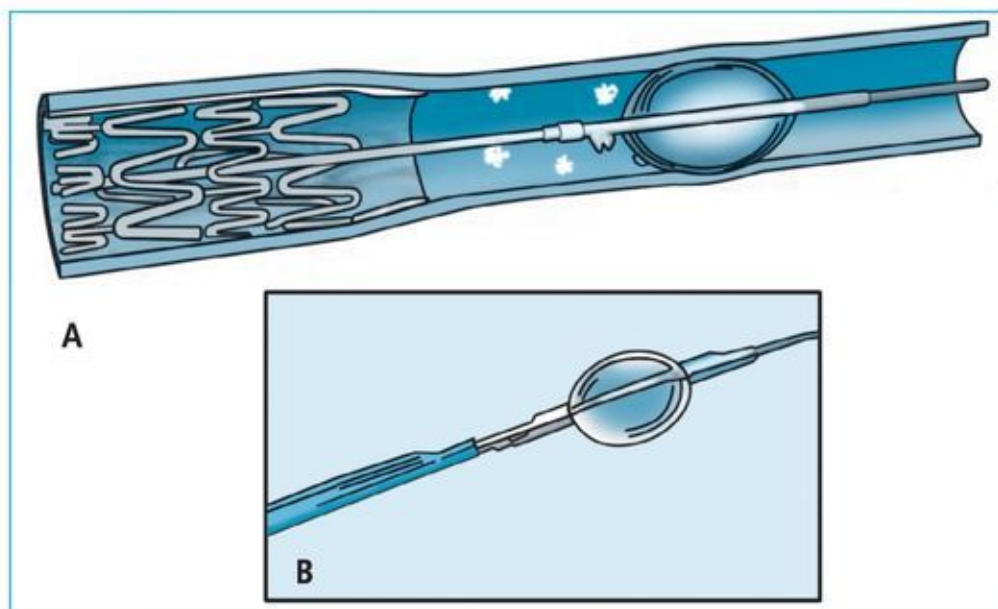


Figura 10.2. A: ilustração de balão de oclusão distal, insuflado distalmente à lesão aterosclerótica; B: exemplo de dispositivo disponível no mercado.

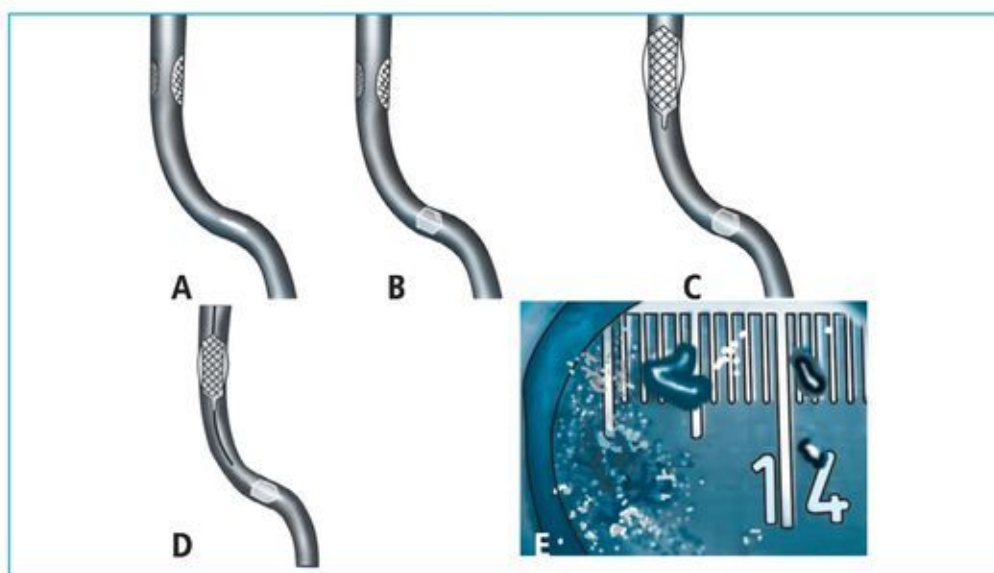


Figura 10.3. Exemplo do mecanismo de ação de protetor distal (balão/aspiração). A: o sistema ultrapassa a lesão; B: o balão é insuflado e o fluxo de sangue interrompido; C: o implante de stent despende o material friável da placa; D: posteriormente aspirado antes da desinsuflação e retirada do sistema; e E: material que seria embolizado para a microcirculação na ausência do dispositivo.

(PercuSurge: 9,6% *versus* 16,5% no grupo controle; $p = 0,004$), predominantemente por conta da diminuição na incidência de infarto (8,6% *versus* 14,7%; $p = 0,008$) e de *no-reflow* (3% *versus* 9%; $p = 0,02$) nos pacientes tratados com o protetor distal. Os benefícios clínicos da proteção distal foram observados mesmo quando foram empregados inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (61% dos pacientes).

Filtros distais

O FilterWire (BostonScientific) e o AngioGuard (Cordis) (Figura 10.4) são os modelos de filtros mais empregados na prevenção de embolização distal durante intervenções percutâneas. Consistem em um cateter de maior calibre (0,040 a 0,050 polegadas) em relação aos balões de oclusão, necessário para permitir a introdução do filtro fechado durante avanço através da lesão. Após posicionamento adequado, o filtro é aberto e aprisiona em seus poros o material deslocado durante a abordagem da lesão estenótica

(Figura 10.5). O fluxo anterógrado é mantido durante todo o procedimento quando se utilizam esses filtros. Ao término do procedimento, o filtro é retraído para dentro do sistema do cateter e, posteriormente, removido.

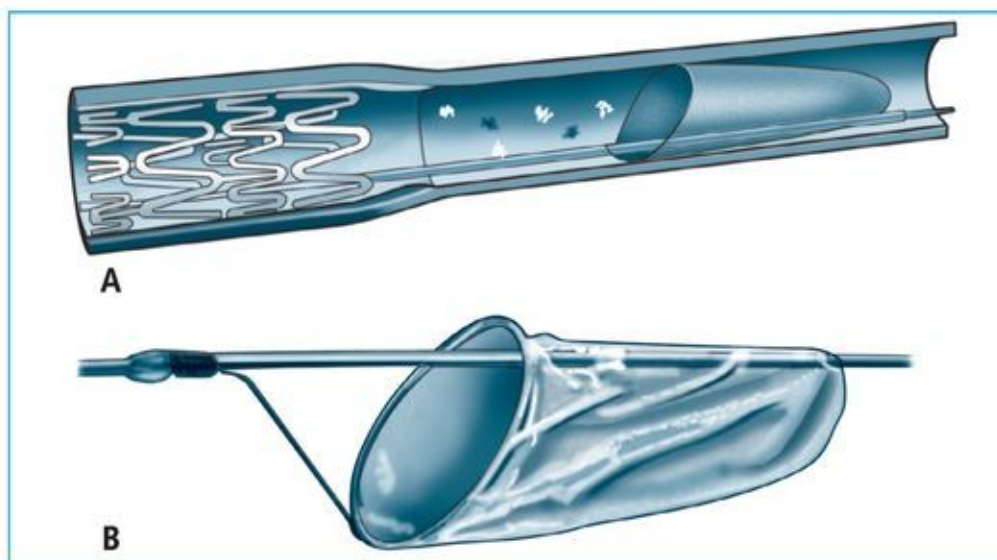


Figura 10.4. A: ilustração de filtro de proteção distal; B: modelo de filtro disponível no mercado.



Figura 10.5. Imagem de filtro de proteção de embolia distal contendo material aterotrombótico, ao término de intervenção percutânea em enxerto venoso.

O estudo FIRE¹⁴, que comparou o uso do filtro FilterWire com o balão PercuSurge em 651 pacientes submetidos a intervenção percutânea em PVS, demonstrou eficácia semelhante entre esses dispositivos de proteção distal. Não houve diferença entre os grupos na ocorrência de eventos cardíacos maiores em 30 dias (9,9% com filtro *versus* 11,6% com balão; $p = 0,53$), assim como na incidência de complicações angiográficas e no fluxo epicárdico após os procedimentos.

As vantagens dos filtros distais incluem a manutenção da perfusão distal durante todo o procedimento que, além de não provocar isquemia, possibilita a opacificação do enxerto através de injeções de contraste e posicionamento adequado do stent na lesão-alvo. Por outro lado, por conta de seu maior diâmetro, apresenta menor capacidade de manobra, além de potencialmente poder deslocar e embolizar material friável ao atravessar a lesão, antes da sua abertura. Eventualmente, em lesões com estenose muito acentuada, pode ser necessária a realização de pré-dilatação da lesão sem proteção distal para que o filtro possa ser posteriormente posicionado. Os balões de oclusão distal/aspiração, por sua vez, apresentam um melhor perfil de cruzamento da lesão, mas requerem a interrupção do fluxo para seu correto funcionamento. Esse fato, além de impossibilitar a opacificação da lesão, pode provocar isquemia e desconforto para os pacientes, situação que gera ansiedade na equipe e exige que o intervencionista trabalhe de forma mais acelerada.

É importante ressaltar que existem critérios técnicos que devem ser seguidos para que os protetores distais possam ser utilizados com segurança nas PVS. Dentre eles, destacam-se o diâmetro do enxerto (de 3,5 a 5,5 mm) e a distância da placa até a anastomose distal (deve ser igual ou superior a 2,5 cm). Infelizmente, um número considerável de pacientes submetidos a intervenções em enxertos venosos possui critérios anatômicos de exclusão aos dispositivos atualmente disponíveis, deixando espaço para avanços tecnológicos futuros. Com base nas evidências descritas acima, a diretriz de intervenção percutânea da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)⁹ recomenda que o implante de stent em enxertos de veia safena deva ser realizado com auxílio de dispositivo de proteção de embolia distal, sempre que tecnicamente possível e especialmente em lesões com características de alto risco para ocorrência de *no-reflow*, descritas anteriormente. O implante de stent em estenoses ostiais ou na anastomose distal pode prescindir do uso

de protetor distal (recomendação Classe IIa, nível de evidência B). Ainda de acordo com a diretriz nacional, é contra-indicada a realização de angioplastia com implante de stent em enxerto venoso degenerado, que supra grande área de miocárdio viável, sem a devida proteção da circulação coronária distal (recomendação Classe III, nível de evidência A). Os consensos europeu (European Society of Cardiology – ESC)¹⁵ e americano (American College of Cardiology/American Heart Association – ACC/AHA)⁶ também recomendam a utilização de protetores distais nas intervenções em PVS (níveis de recomendação Classe I-A e I-B, respectivamente).

TROMBECTOMIA

São dispositivos que removem o componente trombótico no vaso a ser tratado, previamente ao procedimento, por diferentes mecanismos (Figura 10.6). O estudo X-TRACT¹⁶ comparou o implante de stent com e sem a realização prévia de trombectomia com o dispositivo X-Sizer[®], de forma prospectiva e randomizada, em 797 pacientes com lesões em PVS (72%) ou lesões trombóticas em coronárias nativas. Não houve diferença significativa entre os grupos na ocorrência de *no-reflow* e de eventos cardíacos maiores após 30 dias e um ano de seguimento. No entanto, o X-Sizer[®] reduziu de forma significativa a ocorrência de infartos extensos (com onda Q ou com elevação de CKMB > 8 vezes o normal). Portanto, em lesões de enxertos venosos com grande carga de trombos, a utilização de dispositivos de trombectomia (X-Sizer[®] ou AngioJet[®]) pode reduzir a extensão do infarto pós-procedimento, porém sem comprovação de redução de eventos clínicos adversos em curto e longo prazos. Devem ser utilizados em conjunto com sistemas de proteção distal.

MEDICAÇÃO ADJUNTA

Inibidores do receptor da glicoproteína IIb/IIIa

Inúmeras evidências acumuladas na literatura corroboram os benefícios do uso destes agentes em intervenções percutâneas de coronárias nativas. A despeito da possível implicação da agregação plaquetária na fisiopatologia do fenômeno de *no-reflow*, os resultados do emprego destes

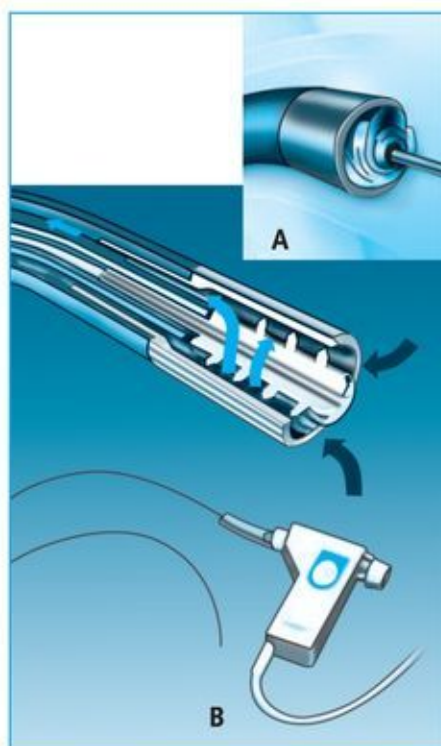


Figura 10.6. A: modelo de dispositivo de trombectomia (X-Sizer®); B: em detalhe, a ponta do cateter e seu mecanismo de remoção de trombos.

potentes anti-agregantes plaquetários no cenário de intervenções de PVS foram decepcionantes.

Uma análise conjunta de cinco estudos randomizados (EPIC, EPILOG, EPISTENT, IMPACT e PURSUIT)¹⁷ avaliou o uso de inibidor da GP IIb/IIIa em ICP de enxertos venosos (n = 627), sem uso de protetor distal. Não houve diferença significativa na incidência de eventos cardíacos maiores após seis meses (Figura 10.7), que foi de 39,4% no grupo tratado com inibidores da GP IIb/IIIa e de 32,7% no grupo placebo (p = ns).

A falta de eficácia dos inibidores da GP IIb/IIIa nesse contexto poderia ser explicada pela grande quantidade de material friável embolizado, que superaria a capacidade de proteção desses agentes na microvasculatura ou, ainda, pela diferente composição destes debris (cristais de colesterol, células espumosas, elementos celulares sanguíneos).

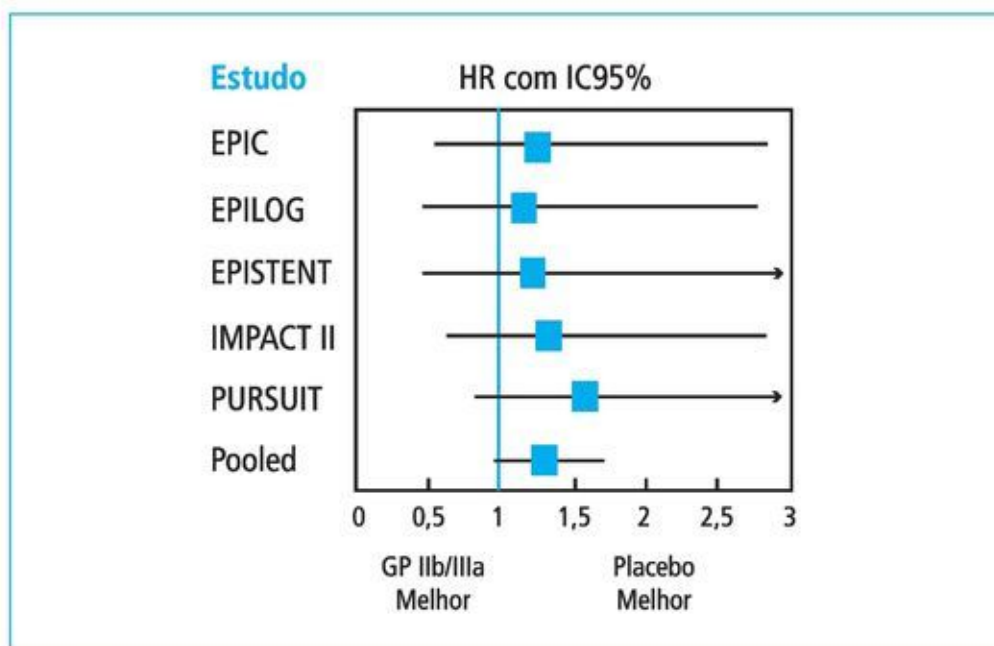


Figura 10.7. Objetivo composto de óbito, infarto do miocárdio e revascularização (Hazard Ratio com intervalo de confiança de 95%) aos seis meses, de acordo com tratamento realizado nos pacientes submetidos a intervenção percutânea em enxerto venoso de PVS. Valores < 1,0 indicam benefício do inibidor do receptor plaquetário GP IIb/IIIa, comparado com placebo.

INTERVENÇÕES NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO RECENTE

É necessário ter muita cautela em relação ao diâmetro dos balões utilizados nessa situação, a fim de se evitar a ruptura de uma sutura que acarretaria em uma complicação hemorrágica grave. Se um enxerto estiver trombosado, é preferível tentar desobstruir o leito nativo, mas caso o leito nativo não seja uma opção favorável, a ICP do enxerto trombosado é também uma alternativa eficaz se a trombose não for demasiadamente extensa. A terapia trombolítica intracoronária deve ser evitada, por conta de possíveis complicações hemorrágicas; por isso, é preferível a remoção dos trombos através de trombectomia mecânica. Deve-se lembrar que, apesar de o paciente se encontrar em pós-operatório recente, é necessário que o mesmo seja adequadamente anticoagulado para a realização de uma ICP.

INTERVENÇÕES NAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS NATIVAS

Algum tempo após a CRM (em geral, aproximadamente após um ano), surgem novas placas ateroscleróticas nos enxertos ou ocorre progressão da DAC no leito nativo. Sempre que possível, as lesões no leito nativo devem ser o alvo da ICP, por conta de sua baixa taxa de reestenose, alta taxa de sucesso (aproximadamente 90%) e evolução favorável (mortalidade intra-hospitalar de 1%, infarto miocárdico com onda Q de 1% e sem onda Q de 4% e necessidade de cirurgia de emergência de 2,8%).¹⁸

INTERVENÇÕES PERCUTÂNEAS EM ENXERTOS ARTERIAIS

Intervenção coronária percutânea em pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica prévia

A oclusão de enxertos de artéria mamária interna (AMI) é incomum. Entretanto, como seu uso está aumentando, esta complicação será encontrada cada vez mais pelos cardiologistas intervencionistas. O número de pacientes que receberam um enxerto de AMI esquerda tem aumentado consideravelmente de 7,5% em 1970 para 82% em 1996. Atualmente, a AMI é usada como enxerto para a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, devendo ser considerada quando tecnicamente possível como primeira opção para revascularização da artéria descendente anterior. Isso está relacionado ao seu longo tempo de patência, menor frequência de reoperação, menores índices de infarto do miocárdio e taxa de mortalidade em longo prazo, com relativa imunidade à aterosclerose em comparação com enxertos de veia safena.

No entanto, lesões obstrutivas podem ocorrer freqüentemente no sítio da anastomose, além do que pode ocorrer progressão da doença aterosclerótica no leito nativo distal à anastomose, resultando em recorrência da angina. Novas intervenções cirúrgicas implicam em risco de morbidade e mortalidade significativas, bem como dificuldades técnicas. Apesar de não ser freqüente a aterosclerose da AMI, danos ao enxerto podem ocorrer no momento do preparo do enxerto, da realização da anastomose e em decorrência da tração indevida da AMI durante o fechamento do tórax.

A recente popularização da cirurgia de revascularização do miocárdio minimamente invasiva pode aumentar a necessidade de angioplastia dos enxertos de AMI. Em uma pequena série usando esse acesso cirúrgico, a angiografia imediata após a cirurgia evidenciou 13% de anastomoses inadequadas. A angioplastia envolvendo a AMI tem uma taxa de sucesso menor que da coronária nativa ou dos enxertos de veia safena, devido à dificuldade do acesso e localização muito distal de algumas lesões. Sistemas como *over-the-wire* são usados na maioria dos casos para ultrapassar a tortuosidade e o comprimento excessivo da AMI. Ocasionalmente as lesões são muito distais e não podem ser alcançadas pelos sistemas padrões, necessitando de cateteres-balão mais longos. A complicação mais séria é a dissecação da AMI, que pode ser induzida por trauma causado pelo cateter-guia, sendo potencialmente evitável com a escolha de cateteres adequados e cuidados na sua manipulação. A tendência de colocar stents na porção do óstio da AMI e tratar o sítio da anastomose distal somente com angioplastia por balão parece produzir melhores resultados clínicos. Apesar da verdadeira incidência de reestenose angiográfica ser desconhecida por falta de acompanhamento, a taxa de reestenose clínica apresenta-se inferior a taxas relatadas por intervenções em enxertos venosos, 17% com uso de stents e 26% com angioplastia por balão. A baixa taxa de reestenose pode ser atribuída a uma suposta resistência deste vaso à aterosclerose. A produção de vasodilatadores endoteliais (por exemplo, óxido nítrico e prostaciclina) pelo enxerto com AMI, interação entre plaquetas e a parede do vaso, bem como a contratilidade diferente e as características proliferativas de suas células musculares lisas, podem desempenhar um importante papel na proliferação de doença no enxerto. A angioplastia percutânea de enxerto de AMI pode ser executada como um procedimento de alto sucesso e baixas taxas de complicação intra-hospitalar, associado a excelentes resultados em longo prazo. A frequência de revascularização de lesão-alvo parece ser menor que na artéria coronária nativa e no enxerto com veia safena.

INTERVENÇÕES PERCUTÂNEAS NA ARTÉRIA SUBCLÁVIA

Após CRM, o surgimento de isquemia no território irrigado pela AMI direita ou esquerda pode ocorrer em decorrência da obstrução na anastomose distal, no corpo da mamária ou na porção proximal da artéria sub-

clávia. Lesões obstrutivas da artéria subclávia proximal à origem da AMI podem ser corrigidas através do implante de stent na artéria subclávia. A suspeita clínica de obstrução da subclávia ocorre quando existe uma diferença maior que 20 mmHg entre as pressões arteriais medidas nos dois membros superiores.

CONCLUSÕES

As intervenções percutâneas em pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica prévia, especialmente em enxertos venosos, constituem um dos maiores desafios da cardiologia intervencionista atual. Apesar dos avanços tecnológicos da última década, as principais complicações dos procedimentos em PVS, como embolização distal e reestenose, são mais frequentes do que nas intervenções em vasos nativos.

Na abordagem desses pacientes, é prudente considerar e dar preferência ao tratamento do vaso nativo, além de pesar os riscos da angioplastia com os de novo procedimento cirúrgico ou do tratamento clínico, de forma ponderada e individualizada. Quando a opção for intervir em enxerto venoso, deve-se dar preferência ao implante direto de stent convencional, com auxílio de dispositivos de proteção de embolia distal. O uso de inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa não mostrou benefício nesse contexto. A utilização de stents farmacológicos não pode ser recomendada nesse momento, em razão de resultados inconsistentes, poucos dados derivados de estudos randomizados e possível associação com elevação da mortalidade no longo prazo, que pode estar relacionada à ocorrência de trombose tardia.

Em resumo, apesar de avanços significativos, especialmente o emprego de protetores distais, nenhum dispositivo ou medicação adjunta conseguiu eliminar o risco de embolia distal e reduzir a incidência de eventos adversos para a casa de um dígito nessa população de alto risco.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- Alguns dados fazem da intervenção coronária percutânea uma terapêutica atrativa no paciente com cirurgia de revascularização prévia: a reoperação é menos eficaz no alívio dos sintomas quan-

do comparada à primeira cirurgia, às altas taxas de complicações cirúrgicas e ao reduzido benefício com relação à sintomatologia de uma segunda CRM.

- Trata-se de um procedimento relativamente freqüente (10-15% das ICP), mas com maior complexidade quando se refere a enxertos venosos, com piores resultados a curto e longo prazo quando comparados com intervenção no leito coronário nativo.
- A angioplastia percutânea de enxerto de AMI pode ser executada como um procedimento de alto sucesso e baixas taxas de complicação intra-hospitalar, associado a excelentes resultados em longo prazo. A freqüência de revascularização de lesão-alvo parece ser menor que na artéria coronária nativa e no enxerto com veia safena.
- As placas ateroscleróticas dos enxertos venosos freqüentemente têm menos tecido fibrocolagenoso e são menos calcificadas, mais “moles”, friáveis, maiores e freqüentemente associadas a trombos.
- As ICP nas pontes de safena estão mais sujeitas a um comprometimento do fluxo (*no-reflow* ou *slow flow*) e maior freqüência de infarto pós-procedimento e mortalidade. Síndromes coronárias agudas, presença de trombos, lesões ulceradas, lesões no corpo da PVS, idade do enxerto > 3 anos e PVS degeneradas (lesões extensas > 25 mm) são importantes marcadores desta complicação.
- A utilização de stents, em relação ao balão, aumenta a chance de sucesso do procedimento e favorece a evolução tardia (óbito, infarto do miocárdio e nova revascularização) sem, no entanto, mostrar benefícios em termos de reestenose.
- Os stents farmacológicos não parecem adicionar benefício neste subgrupo, e já foram associados a maior mortalidade quando comparados com stents convencionais. Dessa forma, os stents metálicos convencionais ainda constituem o tratamento de referência nas intervenções em PVS.
- A diretriz de intervenção percutânea da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) recomenda que o implante de stent em enxertos de veia safena deva ser realizado com auxílio de dispo-

sitivo de proteção de embolia distal, sempre que tecnicamente possível e especialmente em lesões com características de alto risco para ocorrência de *no-reflow*. O implante de stent em estenoses ostiais ou na anastomose distal pode prescindir do uso de protetor distal.

- É contra-indicada a realização de angioplastia com implante de stent em enxerto venoso degenerado, que supra grande área de miocárdio viável, sem a devida proteção da circulação coronária distal.
- Em lesões de enxertos venosos com grande carga de trombos, a utilização de dispositivos de trombectomia (X-Sizer® ou AngioJet®) pode reduzir a extensão do infarto pós-procedimento, porém sem comprovação de redução de eventos clínicos adversos em curto e longo prazos, devendo ser utilizados em conjunto com sistemas de proteção distal.
- Apesar dos benefícios evidentes dos inibidores da GP IIb/IIIa em coronária nativa, esses fármacos não demonstraram benefício na intervenção percutânea no cenário de intervenções de PVS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cameron A, Kemp H, Green G. Reoperation for coronary artery disease: 10 years of clinical follow-up. *Circulation* 1988;1158-62.
2. Holmes DR Jr., Topol EJ, Califf RM, Berdan LG, Leya F, Berger PB et al. A multicenter, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. *Circulation* 1995 April 1, 1995; 91(7):1966-74.
3. Brener S, Ellis S, Apperson-Hansen C, Leon M, Topol E. Comparison of stenting and balloon angioplasty for narrowings in aortocoronary saphenous vein conduits in place for more than five years. *Am J Cardiol* 1997;13-8.
4. Gruberg L, Dangas G, Mehran R et al. Percutaneous revascularization of the internal mammary artery graft: short- and long-term outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000:944-8.
5. Lopez J, Ho K, Stoler R et al. Percutaneous treatment of protected and unprotected left main coronary stenoses with new devices: immediate angiographic results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997:345-52.

6. Smith S, Feldman T, Hirshfeld J, Jacobs A, Kern M, King, SB et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2006;156-75.
7. Hong M, Mehran R, Dangas G, Mintz G, Lansky A, Pichard A et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation* 1999;2400-5.
8. Sdringola S, Assali A, Ghani M, Moustapha A, Achour H, Yusuf S et al. Risk assessment of slow or no-reflow phenomenon in aortocoronary vein graft percutaneous intervention. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;318-24.
9. Guimarães J, Sousa J, Ribeiro E, Mattos L, Sousa A, Nunes G et al. Diretriz de indicações e utilizações de intervenções percutâneas e stent intracoronário na prática clínica. *Arq Bras Cardiol* 2003;1-14.
10. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P 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;37-42.
11. Vermeersch P, Agostoni P. Should Degenerated saphenous vein grafts routinely be sealed with drug-eluting stents? *Journal of Interventional Cardiology* 2005;467-73.
12. Vermeersch P, Agostini P, Verheye S, Heuvel P, Convens C, Bruining N et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2006;2423-31.
13. Vermeersch P, Agostini P, Verheye S, Heuvel P, Convens C, Branden F et al. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2007;261-7.
14. Mauri L, Campbell R, Baim D. Devices for distal protection during percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2006;2651-56.
15. Authors/Task Force M, Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 April 2, 2005; 26(8):804-47.
16. Baim DS. Percutaneous treatment of saphenous vein graft disease: the ongoing challenge. *J Am Coll Cardiol* 2003 October 15, 2003; 42(8):1370-2.
17. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, Bhatt DL, Cho L, Robbins MA et al. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002 December 10, 2002;106(24):3063-7.
18. Douglas J. Approaches to the patient with prior bypass surgery. In: EJ T (Ed.) *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998, p. 2101-18.

Intervenção coronária percutânea em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

Marco A. Perin
Marco A. Magalhães

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Nas últimas duas décadas, esforços direcionados ao reconhecimento e ao tratamento dos fatores de risco cardiovasculares permitiram a adoção de medidas preventivas, terapêuticas, farmacológicas e intervencionistas, que começam a resultar em declínio na mortalidade cardiovascular.¹ Nesse contexto, mudanças na apresentação clínica da doença arterial coronária têm sido observadas, como a redução da incidência de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST em favor das síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST.² Estima-se que a incidência global anual das síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST seja de aproximadamente 3/1.000 habitantes, compondo 80% das internações hospitalares por síndromes coronárias.³ Em geral, esses pacientes são mais idosos, caracterizam-se por maior prevalência de comorbidades associadas e apresentam mortalidade tardia similar ou maior que os pacientes com infarto agudo com supradesnivelamento do segmento ST.^{4,5} Esse prognóstico está relacionado, em parte, ao alto risco de recorrência de eventos em consequência de lesões coronárias multifocais. Por conseguinte, o tratamento clínico e invasivo, ora excludentes, agora são considerados cada vez mais complementares na abordagem desses pacientes, tanto no período intra-hospitalar quanto na fase tardia.

DEFINIÇÕES E DIAGNÓSTICO

A presença de dor torácica de origem anginosa de recente início associada a alteração eletrocardiográfica transitória e/ou evidência de necrose miocárdica documentada através dos marcadores cardíacos caracteriza as síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST. Pacientes sem evidência de necrose (elevação dos marcadores cardíacos) são definidos como angina instável, enquanto que a evidência de necrose miocárdica caracteriza os pacientes como infarto sem supradesnivelamento do segmento ST. Na admissão, muitas vezes não é possível discernir entre os dois quadros clínicos. Por esse motivo, e em decorrência do substrato fisiopatológico comum, são considerados conjuntamente nas síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST. Em geral, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam algum grau de necrose miocárdica.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia principal das síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST caracteriza-se pela ruptura ou erosão da capa fibrosa da placa aterosclerótica com ativação, adesão, agregação plaquetária e dos fatores da coagulação (Figura 11.1). Estudos histopatológicos documentam que a espessura da capa fibrosa é inversamente proporcional ao grau de inflamação (número de macrófagos ativados) da placa aterosclerótica. Diferentemente do infarto com supradesnivelamento do segmento ST, o trombo é predominantemente plaquetário. A trombina desempenha papel central na cascata da coagulação, pois controla a conversão do fibrinogênio em fibrina com conseqüente estabilização do trombo, o que por sua vez determina a redução do fluxo coronário. Na maioria das vezes, o trombo não é oclusivo e fenômenos de microembolização resultam em necrose miocárdica e liberação de marcadores cardíacos na circulação. Outros aspectos fisiopatológicos de menor incidência, como o espasmo e a dissecação coronária espontânea, devem ser considerados em pacientes jovens como mecanismos isquêmicos alternativos. Outro mecanismo relevante e ainda pouco explorado é a reestenose pós-intervenção coronária com stents.⁶



Figura 11.1. Representação esquemática da fisiopatologia da síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. A: Representação histológica da placa rota com trombo superposto. B: Representação macroscópica da capa fibrosa rota com trombo superposto. C: Representação angiográfica de lesão coronária com trombo.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Os pacientes com SCA compreendem um grupo heterogêneo de indivíduos quanto ao risco de eventos clínicos (fundamentalmente), óbito e infarto. Portanto, com a finalidade de identificar os pacientes de maior risco, nos quais o emprego da estratégia invasiva apresenta o seu maior benefício, foram desenvolvidos escores de risco baseados em características clínicas, demográficas e laboratoriais.⁷⁻⁹ Esses escores apresentam maior ou menor grau de complexidade e capacidade discriminatória semelhante.¹⁰ Novos paradigmas em que a incorporação de habilidades, como a modelagem dinâmica dos dados, poderá adicionar e incrementar a capacidade preditora de pacientes com síndromes coronárias sem elevação do segmento ST. Do ponto de vista prático, as alterações eletrocardiográficas e a elevação dos marcadores de necrose são os principais fatores relacionados ao risco de novos eventos. Após o diagnóstico das síndromes coronárias agudas, a estratificação de risco deverá ser realizada por ocasião da admissão e durante a evolução intra-hospitalar.

TRATAMENTO

Escolha da estratégia

O tratamento da síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST tem sido modificado ao longo do tempo em decorrência do avanço da abordagem farmacológica e intervencionista. A constatação da alta incidência e a recorrência de eventos precoces e tardios nessa população impulsionou o desenvolvimento de potentes antiplaquetários e anticoagulantes. Concomitantemente, o avanço da cardiologia intervencionista proporcionou taxas de sucesso similares às encontradas em pacientes estáveis.¹¹ Toda essa mudança determina heterogeneidade nos estudos randomizados, dificultando suas interpretações (Tabela 11.1). Entretanto, a pergunta comum a todos esses estudos foi “Qual é a estratégia invasiva mais indicada: a precoce ou a conservadora?”.

Tabela 11.1. Heterogeneidade dos estudos randomizados nas síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST

Estudo	Stent (%)	Clopidogrel pré-ICP (%)	Clopidogrel pós-ICP (%) total	Inibidores IIb/IIIa (%) total
TIMI IIIb	-	0	0	0
VANQWISH	-	0	0	0
MATE	-	0	0	0
FRISC II	66	0	21	3
TRUCS	85	0	37	41
TACTICS	85	0	31	100
VINO	47	0	15	0
RITA-3	89	0	21	-
ICTUS	76	-	55	44

Estratégia invasiva precoce *versus* conservadora

Um dos tópicos de grande discussão nas síndromes coronárias agudas é a comparação entre as estratégias:

- **Invasiva precoce:** Todos os pacientes são encaminhados para o cateterismo em até 48 horas e revascularizados conforme a anatomia coronária.
- **Conservadora inicial:** O paciente é encaminhado para estudo hemodinâmico somente após a falência do tratamento clínico e/ou isquemia recorrente documentada em vigência do tratamento clínico.

Os estudos randomizados e os registros de prática clínica diária que comparam as duas formas de abordagem das síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST, de moderado ou alto risco, favorecem a estratégia invasiva precoce em relação à redução de eventos tardios (óbito e infarto), e demonstram, sistematicamente, a redução da necessidade de nova hospitalização e angioplastia não planejada em aproximadamente 40% (Figura 11.2).¹²⁻²⁰

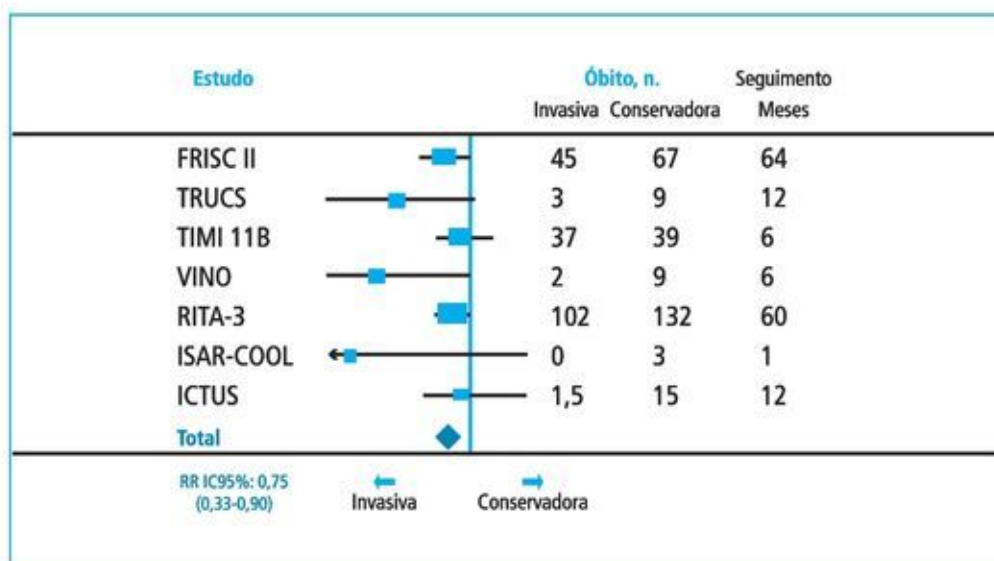


Figura 11.2. Metanálise dos estudos comparativos entre a estratégia invasiva precoce e conservadora com emprego de stents e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.

De fato, nos resultados dos estudos que comparam as estratégias invasiva e conservadora observa-se que quanto maior a diferença entre as taxas de revascularização nos braços invasivo *versus* conservador, maior a diferença relativa nas taxas de eventos precoces e tardios.²¹

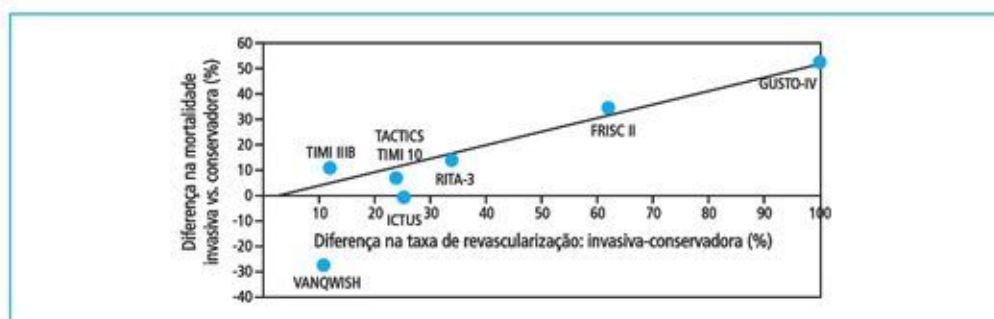


Figura 11.3. Benefício na mortalidade relativa de acordo com a diferença da taxa de revascularização nos braços invasivos e conservadores dos estudos randomizados. (Modificado de Canonn, CP. *Europ. Heart Journal*, 2004. *Revascularisation for everyone?*)

Tratamento inicial na unidade de emergência

Como parte do tratamento e da abordagem de qualquer paciente com síndrome coronária aguda, deve-se lembrar de:

- Medidas de suporte cardíaco avançado (vias aéreas, oxigenação e estabilidade hemodinâmica).
- Estratificação do risco.
- Tratamento sintomático (alívio da dor).
- Terapêutica antitrombótica.
- Definição da estratégia inicial a ser adotada: invasiva ou conservadora.

A presença de sinais de instabilidade clínica (insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e arritmias ventriculares) ou a refratariedade ao tratamento clínico inicial caracterizam a necessidade da estratégia invasiva imediata. Nesse contexto, o emprego dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e do clopidogrel podem ser iniciados após conhecimento da anatomia coronária. Esses pacientes constituem a minoria dos pacientes portadores de síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST (~ 2-15%), e devem ser submetidos a cateterismo de forma urgente. Portanto, para a maioria dos pacientes as medidas gerais e o tratamento farmacológico adjuvante estão inseridos no contexto da estratégia invasiva precoce (estratégia farmacoinvasiva), favorecendo a otimização dos resultados. A busca crescente de

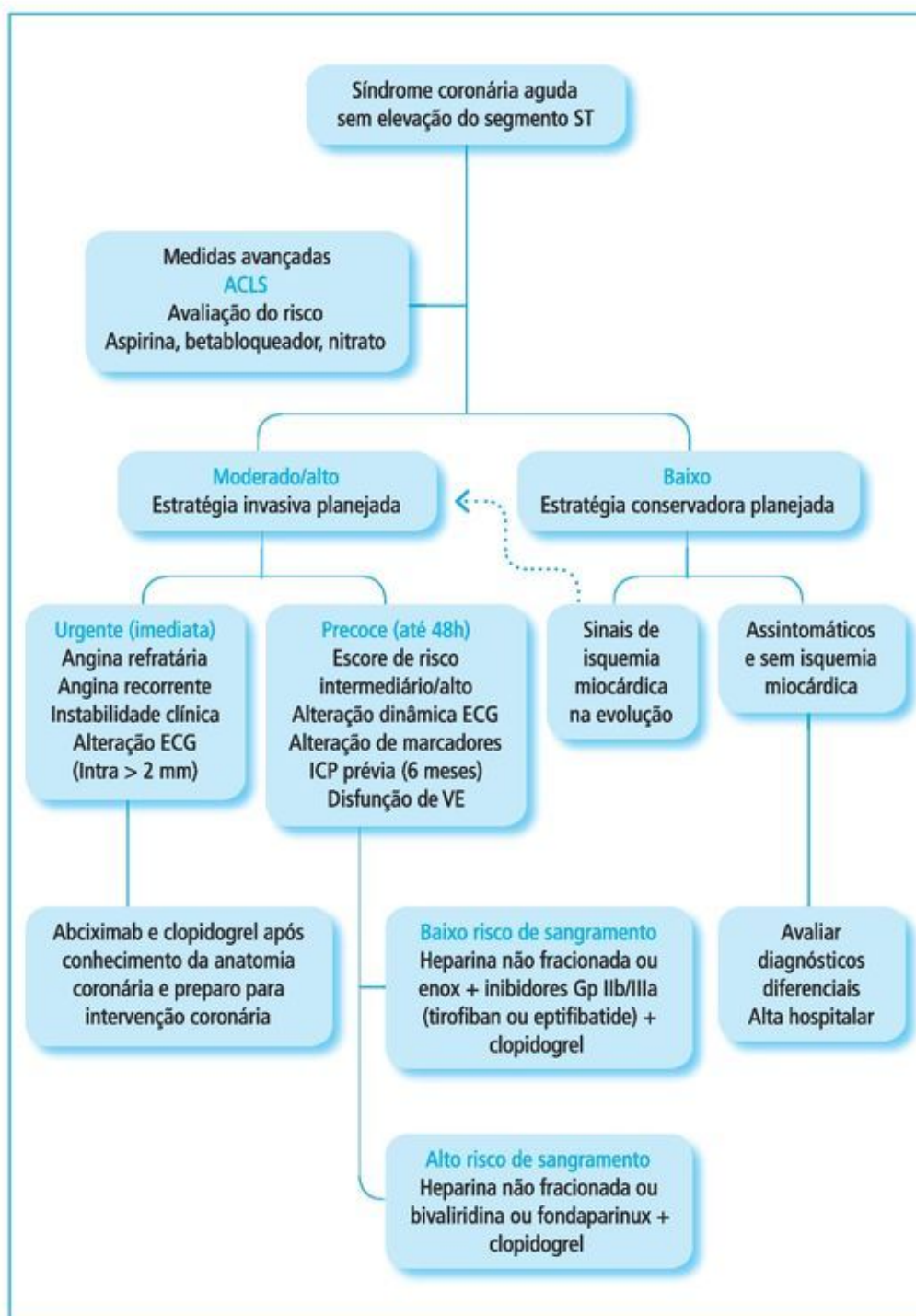


Figura 11.4. Algoritmo proposto para a abordagem das síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST “da emergência ao laboratório de hemodinâmica”.

potentes fármacos anticoagulantes com o objetivo de reduzir as taxas de eventos isquêmicos recorrentes resultou no aumento de complicações hemorrágicas que, por sua vez, está associado à maior mortalidade precoce e tardia.²² Por conseguinte, um novo conceito foi inserido no fluxograma de decisão dos pacientes com síndromes coronárias sem elevação do segmento ST, que é o risco de sangramento.^{23,24}

Terapêutica antitrombótica

Como dito anteriormente, as síndromes coronárias sem elevação do segmento ST caracterizam-se por formação de trombo, predominantemente plaquetário e não oclusivo. Portanto, a terapêutica antitrombótica com anticoagulantes e antiplaquetários que inibem a progressão e a formação do trombo reduz a chance de oclusão coronária, além de otimizar os resultados após a intervenção coronária percutânea.

Inibidores da agregação plaquetária

Os inibidores plaquetários (aspirina, tienopiridínicos e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa). As combinações entre esses agentes podem determinar maior ou menor grau de antiagregação plaquetária.

Aspirina

A aspirina atua através da inibição da ciclo-oxigenase (COX-1) nas plaquetas, reduzindo a formação de tromboxano A₂ e restringindo a agregabilidade plaquetária. Isoladamente, reduz em 46% as taxas de eventos cardiovasculares nesses pacientes.²⁵ Portanto, deve ser iniciada em todos os pacientes (exceto alérgicos e com intolerância gástrica) por ocasião da admissão na unidade de emergência e mantida por toda vida. Entretanto, no contexto de pacientes com SCA de alto risco, o uso isolado da aspirina não é suficiente, por conta da elevada taxa de eventos recorrentes precoces e tardios. Por conseguinte, esses pacientes são candidatos à inibição plaquetária mais agressiva.

- **Dose:** 200 a 300 mg
- **Alérgicos:** clopidogrel

Inibidores do receptor plaquetário PY12 (tienopiridínicos)

Os inibidores do receptor plaquetário PY12, coletivamente chamados tienopiridínicos, exercem seu mecanismo de ação através da inibição irreversível do receptor PY12, mediada pelo ADP.

- **Ticlopidina (tienopiridínico de primeira geração):** Apesar de eficaz na redução de eventos e na prevenção da trombose do stent, foi suplantado em virtude dos seus efeitos colaterais hematológicos.
- **Clopidogrel (tienopiridínico de segunda geração):** Apresenta eficácia semelhante a da ticlopidina com menor incidência de efeitos colaterais.

Caracteristicamente, os inibidores do receptor plaquetário PY12 são medicações que dependem de metabólitos ativos demandando tempo para o seu início de ação. Portanto, para o emprego nas síndromes coronárias em pacientes candidatos à estratégia invasiva precoce, há necessidade de dose de ataque (300 ou 600 mg). No contexto das síndromes coronárias agudas, o benefício do clopidogrel é aditivo e documentado em todos os subgrupos de pacientes testados.²⁶ A manutenção do clopidogrel deve ocorrer por um período de um ano.^{23,24}

A despeito da grande evolução da compreensão da importância dos inibidores plaquetários, problemas como taxas de sangramento elevadas e resistência plaquetária à aspirina e ao clopidogrel, ao lado da necessidade do início de ação e reversibilidade rápida, permanecem como hiatos a serem suplantados pelos novos antiplaquetários.²⁷

Inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram extensamente estudados no âmbito das estratégias conservadora e invasiva, e tiveram o seu benefício comprovado na era pré-clopidogrel. No entanto, os pacientes com síndromes coronárias agudas de alto risco e, particularmente, os pacientes com marcadores cardíacos alterados submetidos à estratégia invasiva precoce apresentam maior benefício no uso dessas mediações, mesmo sob uso prévio de clopidogrel.²⁸ Nesse sentido, o uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa está indicado aos pacientes com SCA de alto risco em combina-

ção com os tienopiridínicos como parte do bloqueio plaquetário seqüencial e em associação com os antitrombóticos. O emprego dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa precocemente na unidade de emergência, seguido de manutenção durante e após a intervenção coronária, é possivelmente a melhor estratégia.²⁹

Existem três tipos de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa disponíveis com características distintas (Tabela 11.2), que devem ser utilizados sempre com o uso concomitante de heparina.

Tabela 11.2. Características dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa disponíveis no mercado

	Epitifibatide	Abciximab	Tirofiban
Característica	Oligopeptídeo	Anticorpo	Não peptídico
Peso molecular	1 Kda	48 Kda	< 1 Kda
Relação Droga-receptor	> 100:1	> 100:1	1,5:1
Ligação	Competitiva	Alta afinidade	Competitiva
Meia-vida plasmática	2,5h	10-15 min	2,5h
Eliminação	Renal	Proteólise	Renal
Pré-tratamento antes do cateterismo	Sim	Não	Sim
Uso na hemodinâmica	Sim	Sim	?
Dose/manutenção	180 mcg/kg-2,0 mcg/kg/min (72h) Novo <i>bolus</i> para ICP (10 min)	0,25 mg/kg-0,125 mcg/kg/min (12-24h)	0,4 mcg/kg/min por 30 min e 0,10 mcg/kg/min por 48-96h
Reversibilidade	Rápida	Longa	Rápida
Estudos importantes	IMPACT-2, ESPIRIT	CAPTURE, ISAR-REACT 2, TARGET	RESTORE, ELISA-2

Antitrombóticos

A ruptura da placa é seguida pela ativação plaquetária e pela geração de trombina – enzima que processa a conversão do fibrinogênio em fibrina, além de amplificar e sustentar o processo de coagulação através da ativação plaquetária e dos fatores da via intrínseca (XI, IX, VIII e X). Portanto, fármacos antitrombóticos são utilizados nas síndromes coronárias agudas.

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada é uma mistura heterogênea de polissacarídeos com peso molecular de 2.000 a 30.000 Da. Atua através da formação de dois complexos terciários: heparina-antitrombina-trombina ou heparina-antitrombina-fator Xa. Em comparação ao uso isolado de aspirina, há um pequeno benefício no uso da heparina. Entretanto, nos pacientes submetidos à intervenção coronária, a anticoagulação com heparina convencional tem sido utilizada há mais de vinte anos. Nesse contexto, algumas vantagens também podem ser observadas:

- Rápida reversibilidade em caso de complicações, como perfurações coronárias e complicações vasculares com antídoto (protamina).
- Indicação de revascularização cirúrgica.
- Nível de anticoagulação facilmente determinado no momento da intervenção com o tempo de coagulação ativado (TCA).
- Mais adequada para extremos de peso e insuficiência renal crônica.
- Fácil suplementação em caso de nível inadequado de anticoagulação.
- Início de ação imediato.

Entretanto, algumas desvantagens farmacocinéticas e farmacodinâmicas limitam o poder antitrombótico da heparina não fracionada, tais como:

- Alta ligação a proteínas plasmáticas.
- Necessidade de monitorização constante.
- Indução de plaquetopenia (imunológica e não imunológica).
- Pouca atuação na trombina ligada à fibrina.
- Maior ativação plaquetária.

Tais limitações encorajaram o desenvolvimento de novos antitrombóticos, como as heparinas de baixo peso molecular, os inibidores diretos da trombina e os inibidores do fator Xa.

Heparina de baixo peso molecular

Consiste na seleção de cadeias pentassacarídeas através da despolimerização da heparina convencional. Por conseguinte, atua predominantemente no fator Xa. O uso das heparinas de baixo peso molecular, particularmente a enoxaparina, nos pacientes com síndromes coronárias agudas tem demonstrado redução na taxa de eventos, em comparação à heparina não fracionada, em pacientes submetidos a tratamento conservador. No entanto, nos pacientes submetidos à estratégia invasiva são reportadas maiores taxas de sangramento, principalmente nos casos em que ocorre a troca de heparinas no laboratório de hemodinâmica.³⁰ Por esse motivo, a transferência do paciente pré-tratado com heparina de baixo peso molecular subcutânea para o laboratório de hemodinâmica deverá seguir o fluxograma apresentado na Figura 11.5.²³

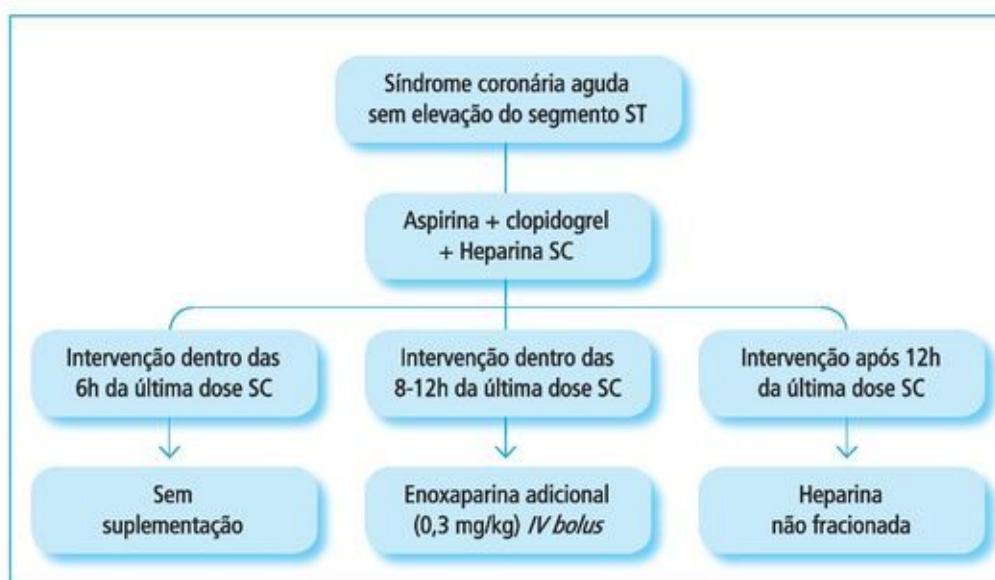


Figura 11.5. Algoritmo proposto de transferência para a hemodinâmica de pacientes pré-tratados com heparina não fracionada SC.

Novos antitrombóticos como a bivalirudina e o fondaparinux, que têm demonstrado menores taxas de sangramento, ainda não estão disponíveis no Brasil. Eles são opções futuras relevantes, fundamentalmente nos subgrupos de alto risco para sangramento e em casos específicos, como trombocitopenia induzida por heparina.

Intervenção coronária percutânea

Os achados angiográficos em pacientes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST encaminhados para coronariografia favorecem a revascularização percutânea, pois aproximadamente 50% dos casos apresentam doença arterial coronária de padrão uni ou biarterial e anatomia favorável.^{13,31} Além disso, em aproximadamente 15% dos casos são observadas lesões coronárias discretas ou moderadas (até 50% de diâmetro de estenose). Caracteristicamente, esses pacientes apresentam melhor prognóstico em comparação a pacientes portadores de doença arterial coronária obstrutiva.

Identificação da artéria ou da lesão culpada

O estudo hemodinâmico invasivo das artérias coronárias deve ser precedido pela administração de nitrato intracoronário. A realização de diferentes projeções pode ajudar a identificar lesões excêntricas, frequentemente encontradas nesses pacientes. A identificação das lesões coronárias relacionadas ao evento clínico é possível através de dados não invasivos (eletrocardiográficos, ecocardiográficos ou outros métodos) e angiográficos. As características morfológicas angiográficas invasivas listadas na Tabela 11.3 e na Figura 11.6 ocorrem mais frequentemente em lesões agudas, e podem auxiliar no momento da intervenção coronária no paciente com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST.

Algumas vezes pode ser difícil identificar a lesão ou a artéria relacionada ao evento agudo (Figura 11.7), pois aproximadamente 30% dos pacientes apresentam doença multiarterial coronária, e a presença dos achados morfológicos de lesões instáveis pode ocorrer, simultaneamente, em vários segmentos da circulação coronária. Além disso, em algumas situações não é possível determinar com clareza a gravidade da lesão. Com o advento de

Tabela 11.3. Características morfológicas e definições das lesões instáveis

	Definição	Freqüência
Excentricidade	Lesão localizada em um dos bordos coronários	+++
Bordas irregulares	Padrão "serrilhado" da lesão	+++
Placa rota	Um segmento da parede arterial radiolucente no interior do vaso	+
Ulceração	Extensão luminal para o interior da estenose	++
Trombo	Falha de enchimento discreta com bordas bem definidas separadas da parede vascular com ou sem retenção de contraste. Embolização distal	+++
Haziness	Discreta falha de enchimento no interior na estenose sem retenção de contraste	++

**Figura 11.6.** Morfologia das lesões coronárias de pacientes com síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST.

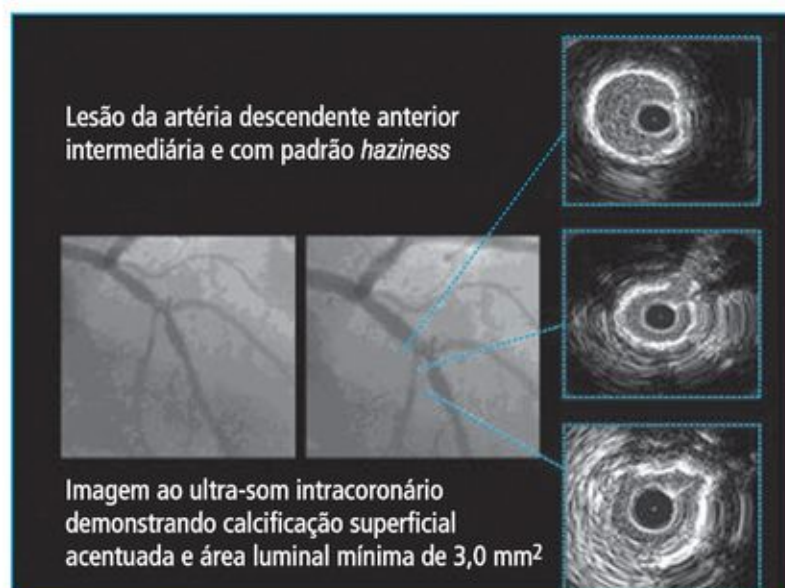


Figura 11.7. Exemplo de lesão coronária intermediária avaliada com ultra-som intracoronário em paciente com síndrome coronária sem supradesnivelamento ST.

novas modalidades de imagens invasivas, como o ultra-som intracoronário, é possível determinar com mais precisão determinados aspectos morfológicos e quantitativos que podem auxiliar na detecção da lesão culpada e na decisão da necessidade de tratamento.³²

A importância do reconhecimento da artéria culpada está na identificação do local a ser tratado, evitando-se a intervenção em locais não relacionados ao evento agudo.^{23,24} Novas evidências provenientes da era do emprego rotineiro dos stents apontam para um possível benefício na intervenção simultânea multiarterial na síndrome coronária sem elevação do segmento ST.³³

Dispositivos relacionados à intervenção coronária

Endopróteses (stents)

Os stents convencionais reduziram significativamente as taxas de reestenose clínica, sendo atualmente utilizados rotineiramente nas síndromes coronárias agudas. Além disso, fenômenos de oclusão aguda e reinfarto,

freqüentemente reportados na era da angioplastia com balão, foram reduzidos de forma acentuada em decorrência da sustentação do vaso tratado pela endoprótese. Por esse motivo, as taxas de sucesso após intervenção coronária nas síndromes coronárias agudas aproximam-se às taxas dos pacientes estáveis. O benefício da estratégia invasiva precoce apresenta interação com emprego dos stents e com o uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, o que demonstra a importância desses dispositivos e da antiagregação plaquetária potente como parte do tratamento adjuvante.³⁴

Os stents farmacológicos representam um avanço na prevenção da reestenose, principalmente em determinados subgrupos de pacientes, como os diabéticos. No entanto, ao retardar a reendotelização e a formação da neoíntima, ocorre maior chance de fenômenos trombóticos. O uso rotineiro desses dispositivos nas síndromes coronárias agudas sem supradesnivelemento do segmento ST ainda necessita de mais informações. Entretanto, há evidências baseadas em análises de subgrupos do benefício dos stents farmacológicos em relação à redução da reestenose clínica nos pacientes com síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST.^{23,24}

Dispositivos de trombectomia

O achado freqüente de trombo nas lesões instáveis e sua correlação com maiores taxas de complicação intraprocedimento, como embolização distal e *no-reflow*, nortearam a criação destes dispositivos que fragmentam e aspiram parte do conteúdo trombótico. Atualmente, estão disponíveis o X-Sizer®, o AngioJet® e cateteres de aspiração manual como o Pronto. Apesar da retirada freqüente de material com estes dispositivos, o seu uso rotineiro não está indicado, sendo reservado a casos individuais, que apresentam grande conteúdo trombótico.

Dispositivos de proteção distal

Uma situação freqüentemente encontrada na prática clínica diária e pouco contemplada nos estudos randomizados é a síndrome coronária aguda nos pacientes revascularizados cirurgicamente, em que, usualmente, a lesão relacionada ao evento situa-se no enxerto venoso, o que caracteriza uma intervenção mais complexa e com maiores taxas de eventos adversos

como infarto periprocedimento e *no-reflow*. Nessa situação, quando possível deve-se optar pela intervenção no leito coronário nativo ou, quando é necessária a intervenção no enxerto, é recomendado o emprego dos dispositivos de proteção distal (balão de oclusão ou filtros).³⁵ Recentemente, foi documentado que mesmo nesses pacientes a estratégia invasiva precoce parece ser a mais adequada.³⁶

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- Estima-se que as síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST compõem 80% das internações hospitalares por síndromes coronárias, além de apresentarem mortalidade tardia similar ou maior que os pacientes com infarto agudo com supra-desnívelamento do segmento ST.
- No tratamento desses pacientes, a estratégia invasiva precoce (< 48 horas) parece ser benéfica para os pacientes estratificados como sendo de risco moderado/alto por reduzir óbito, infarto e nova hospitalização.
- A presença de sinais de instabilidade clínica (insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e arritmias ventriculares) ou a refratariedade ao tratamento clínico inicial caracteriza a necessidade da estratégia invasiva imediata.
- A aspirina deve ser iniciada em todos os pacientes (exceto alérgicos ou com intolerância gástrica), por ocasião da admissão na unidade de emergência e mantida por toda vida.
- O clopidogrel é uma medicação que depende de metabólitos ativos demandando tempo para o seu início de ação, sendo necessária dose de ataque (300 ou 600 mg). No contexto das síndromes coronárias agudas, o benefício do clopidogrel é aditivo e documentado em todos os subgrupos de pacientes testados.
- Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa estão indicados nos pacientes com SCA de alto risco em combinação com os tienopiridínicos como parte do bloqueio plaquetário sequencial e em associação com os antitrombóticos. O emprego dos inibidores da

glicoproteína IIb/IIIa precocemente na unidade de emergência, seguido de manutenção durante e após a intervenção coronária, é possivelmente a melhor estratégia.

- A utilização de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular está indicada, graças ao seu efeito antitrombínico, no tratamento dos pacientes portadores de SCA quando associada aos antiplaquetários.
- As síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST constituem um subgrupo favorável ao tratamento percutâneo, já que 50% dos casos apresentam doença arterial coronária de padrão uni ou biarterial.
- A angiografia invasiva é capaz, muitas vezes, de identificar a lesão culpada pelo quadro coronário agudo através da presença de excentricidade da placa, bordas irregulares, placa rota, ulceração, trombo ou *haziness*.
- O emprego dos stents proporcionou à cardiologia intervencionista índices de sucesso semelhantes entre os pacientes estáveis e os portadores de SCA. No entanto, quando se trata dos stents farmacológicos nesse subgrupo, seu uso rotineiro ainda necessita de mais dados evolutivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356(23):2388-98.
2. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *Jama* 1986; 255(20):2774-9.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115(5):e69-171.
4. Allen LA, O'Donnell CJ, Camargo CA, Jr., Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006; 151(5):1065-71.

5. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandisart A et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28(12):1409-17.
6. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151(6):1260-4.
7. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101(22):2557-67.
8. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama* 2000; 284(7):835-42.
9. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163(19):2345-53.
10. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J* 2007; 28(9):1072-8.
11. Dixon SR, Grines CL, O'Neill WW. The year in interventional cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(3):270-85.
12. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353(11):1095-104.
13. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354(9180):708-15.
14. 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(25):1879-87.
15. 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 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet* 2002; 360(9335):743-51.
16. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7):1643-50.

17. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(25):1785-92.
18. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):596-605.
19. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000; 21(23):1954-9.
20. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002; 23(3):230-8.
21. Cannon CP. Revascularisation for everyone? *Eur Heart J* 2004; 25(17):1471-2.
22. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24(20):1815-23.
23. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. ESC 2007 Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(10):1070 e1-1070 e80.
24. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):e1-e157.
25. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002 ;324(7329):71-86.
26. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7):494-502.
27. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(14):1386-95.
28. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interven-

- tion after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Jama* 2006; 295(13):1531-8.
29. Peterson ED, Pollack CV, Jr., Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1):45-53.
 30. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *Jama* 2004; 292(1):45-54.
 31. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *Circulation* 1994; 89(4):1545-56.
 32. Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Bosch J, Andre-Fouet X. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 110(18):2875-80.
 33. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J, Brener SJ et al. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(8):849-54.
 34. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Testa L, Burzotta F, Lotrionte M, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J* 2005; 149(3):504-11.
 35. 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. *Circulation* 2002; 105(11):1285-90.
 36. Held C, Tornvall P, Stenstrand U. Effects of revascularization within 14 days of hospital admission due to acute coronary syndrome on 1-year mortality in patients with previous coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2007; 28(3):316-25.

Intervenção coronária percutânea em pacientes com síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST

Henrique B. Ribeiro
Exedito E. Ribeiro

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares consistem no principal problema de saúde pública em países desenvolvidos, sendo responsáveis por até 45% das causas de morte nos países ocidentais.¹ No Brasil, representam 32% das mortes, segundo as últimas atualizações do DATASUS 2004. A doença isquêmica do coração representa 30% desse total, na maioria das vezes apresentando-se como síndrome coronária aguda. Dentre essas, o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAM) representa cerca de 25% das formas de apresentação, sendo estimados no Brasil cerca de 350 mil casos novos de IAM por ano.

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

A patogênese da aterosclerose coronária é multifatorial, em geral ocorrendo por injúria e disfunção endotelial, resultantes da adesão e migração de leucócitos da circulação para dentro da íntima das artérias. Também acontece pela migração de células musculares lisas, o que, desse modo, inicia a formação da placa de ateroma.²

A placa aterosclerótica causa progressiva obstrução das artérias coronárias. Todavia, o IAM com supradesnivelamento do segmento ST acontece principalmente por trombose e oclusão súbitas da artéria coronária, geral-

mente em placas cuja obstrução não era tão importante. Essa obstrução súbita foi descrita em meados da década de 1970,³ e consiste principalmente na ruptura, fratura ou erosão da placa aterosclerótica, causando potente estímulo para formação do trombo vermelho, rico em fibrina, e de trombo branco, rico em plaquetas.

No início dos anos 1980, baseando-se nesses conceitos, houve grandes avanços terapêuticos, representados pelo uso rotineiro da aspirina e pelas terapias de reperfusão, com a utilização dos fibrinolíticos e da angioplastia transluminal coronária, inicialmente apenas com balão e posteriormente com os stents, a qual se passou a denominar de intervenção coronária percutânea (ICP). Essa fase fez reduzir a mortalidade do IAM para patamares de 6% a 7%.⁴ Essas terapias de reperfusão, entretanto, devem ser indicadas para pacientes com diagnóstico de IAM, conforme apresentados na Tabela 12.1.

Tabela 12.1. Critérios para indicação de reperfusão coronária

Clínico: dor torácica sugestiva de isquemia (critério não obrigatório no momento da avaliação), com até 12 horas de evolução.

Eletrocardiográfico: supradesnivelamento do segmento ST > 1 mm em duas ou mais derivações de mesma parede, ou bloqueio de ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo.

TERAPIAS DE REPERFUSÃO

Inicialmente, com a utilização de fibrinolíticos associados ou não à aspirina, havia restabelecimento do fluxo coronário nas horas iniciais da evolução do IAM, levando a melhor função ventricular e sobrevida para os pacientes.^{5,6} Entretanto, os fibrinolíticos têm importantes limitações quanto à sua utilização (Tabela 12.2).

Frente a essas limitações e baseando-se nas técnicas de ICP que já eram utilizadas em pacientes estáveis, foi desenvolvido o conceito da angioplastia primária, com a realização de ICP em pacientes com diagnóstico de IAM com supradesnivelamento do segmento ST dentro das primeiras 12 horas do início da dor. Além disso, também no contexto do IAM, a angioplastia foi ganhando importância, sendo sua indicação estendida a outras modalidades de ICP: ICP facilitada, de salvamento e eletiva (Tabela 12.3).

Tabela 12.2. Limitações à utilização dos fibrinolíticos

Até 27% dos pacientes não são candidatos à fibrinólise por apresentarem contra-indicação, como maior risco de sangramento, ou por não apresentarem ECG diagnóstico de IAM, apesar da presença de dor precordial persistente.

Maior chance de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (próxima de 1%), sendo mais freqüente em: idosos (> 75 anos), mulheres (de menor peso corporal), AVC prévio, hipertensão arterial descontrolada e entre pacientes trombolisados com agentes fibrino-específicos.

Até 20% das artérias permanecem ocluídas e 45% delas tem fluxo TIMI \leq 2 (ver Capítulo 1).

Até 25% dos pacientes tem reoclusão da artéria relacionada ao IAM dentro de três meses de evolução, o que pode acarretar em novo IAM.

Tabela 12.3. Estratégias da angioplastia no tratamento do IAM

Estratégia	Descrição do procedimento
Primária	ICP sem utilização prévia de fibrinolítico.
Facilitada	Administração antes da ICP de fibrinolítico, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou da associação de ambos, sendo todos os pacientes encaminhados para angioplastia precoce.
Salvamento	ICP após trombólise que não resultou em reperfusão clínica e/ou eletrocardiográfica.
Eletiva	ICP para estenoses residuais em 1-7 dias após a trombólise, antes da alta do paciente.

ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA

A angioplastia no contexto do IAM, sem a utilização prévia de fibrinolítico (ICP primária), foi introduzida por Hartzler et al. nos anos 1980, e ganhou grande destaque na literatura internacional.⁷ Dentre as causas desse sucesso está o fato de que a ICP primária permitiu maior chance de fluxo TIMI 3 (93% a 96% dos pacientes atualmente) e diminuição de mortalidade, especialmente em pacientes de maior risco (idosos, mulheres, infartos de parede anterior e choque cardiogênico). Uma primeira metanálise, publicada por Weaver et al., do grupo de estudo chamado PCAT (Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction),⁴ no qual o InCor está envolvido, mostrou resultados claros da superioridade da ICP quando comparada aos

vários fibrinolíticos disponíveis na época. Foram tratados 1.290 pacientes com ICP primária e a mortalidade de 30 dias foi de 4,4%. Entre 1.316 pacientes submetidos a diferentes fibrinolíticos, a mortalidade em 30 dias foi de 6,5%. Assim, a ICP, em relação aos fibrinolíticos, determinou redução da mortalidade em 34% (OR 0,66; IC95%: 0,46-0,94; com $p = 0,02$); os resultados foram semelhantes para os vários tipos de regime fibrinolítico. A incidência de eventos combinados (morte e reinfarto) foi de 7,2% para o grupo ICP *versus* 11,9% para fibrinólise, com redução de 42% nos eventos (OR 0,58; IC95% 0,44-0,76; com $p < 0,001$). Por fim, a ICP também se associou a significativa redução na ocorrência de AVC hemorrágico: de 1,1% para 0,1% ($p < 0,001$).

Posteriormente, o mesmo grupo PCAT publicou os resultados de onze estudos com a evolução de seis meses, mostrando que a mortalidade no final da observação foi de 6,2% para o grupo ICP e de 8,2% para o tratamento fibrinolítico (RR 0,73; IC95%: 0,55-0,98; $p = 0,04$). Já os eventos combinados de mortalidade e reinfarto não fatal, ao final de seis meses, foi de 10,2% para ICP e 16,1% para fibrinólise, com significativa redução de 40% nos eventos no grupo ICP (RR 0,60; IC95%: 0,48-0,75; $p < 0,001$). Portanto, o benefício inicial é mantido ao final de seis meses, mas com menor nível de significância no que se refere à mortalidade.⁸

A potencial limitação dessa metanálise apresentada foi a inclusão de poucos trabalhos utilizando fibrinolíticos específicos, especialmente alteplase no esquema acelerado. Com isso, uma metanálise subsequente publicada em 2003 incluiu doze trabalhos adicionais, com um total de 7.739 pacientes (3.872 no grupo ICP e 3.867 no grupo fibrinólise).⁹ Apesar da inclusão de oito trabalhos utilizando stent em associação à ICP, sem entretanto separá-los daqueles em que só foi realizada ICP (Tabela 12.4), dois achados devem ser destacados:

1. A adição desses novos trabalhos resultou praticamente no mesmo benefício da metanálise original, com diminuição do risco em curto prazo de mortalidade (7% *versus* 9%), reinfarto não fatal (3% *versus* 7%), AVC (1% *versus* 2%) e eventos combinados de morte, reinfarto não fatal e AVC (8% *versus* 14%). Quando se analisaram os dados para os fibrinolíticos específicos, os mesmos benefícios foram confirmados.

2. Os benefícios em termos de mortalidade, reinfarto não fatal, AVC e isquemia recorrente mantiveram-se aos 6 e aos 18 meses.

Outro importante tópico refere-se à idéia de que nas primeiras horas o benefício com o fibrinolítico seria superior ao da ICP. Recentemente, esse mesmo grupo de estudos PCAT avaliou 6.763 pacientes de 22 estudos randomizados (incluindo pacientes em que se utilizaram os stents), analisando as diferenças de resultados entre tratamento fibrinolítico e ICP primária, em relação ao tempo decorrido entre o início dos sintomas e a randomização. O tempo médio decorrido entre os sintomas e a randomização foi de 142 minutos para o grupo fibrinolítico e de 140 minutos para ICP. Por outro lado, o tempo médio para o tratamento foi de 19 e de 76 minutos, respectivamente. A mortalidade global em 30 dias no grupo submetido a tratamento fibrinolítico foi de 7,9% *versus* 5,3% do grupo submetido a ICP primária ($p < 0,001$). Quando se avaliou a mortalidade em relação às diferentes horas de apresentação, verificou-se que a mortalidade em 30 dias em pacientes tratados dentro da primeira hora do início dos sintomas foi 6,0% para o grupo fibrinolítico e de 4,7% para o ICP. Na segunda hora, foi de 6,2% *versus* 4,2%; na terceira hora, 7,3% *versus* 5,1%; e entre 3 e 6 horas, 9,5% *versus* 5,6%, respectivamente. Nesse sentido, houve tendência de benefício da ICP, independentemente do tempo de início dos sintomas e a chegada dos pacientes, mas esse benefício foi estatisticamente significativo apenas entre 3 e 6 horas.¹⁰

Angioplastia primária com utilização de stents

Sabe-se que os resultados da ICP primária são superiores aos do tratamento com agentes fibrinolíticos; no entanto, a ICP também tem limitações, que podem ser resumidas em quatro tópicos:

1. Isquemia recorrente em 10% a 15% dos casos, sendo seus preditores:
 - a. Função do ventrículo esquerdo (VE), pois quanto pior a fração de ejeção (FE) maior a incidência de isquemia recorrente: FEVE $< 45\%$: 17,3% *versus* FEVE $> 45\%$: 10% ($p = 0,004$).
 - b. Estenose residual, pois quanto maior o grau de estenose residual maior a incidência de isquemia recorrente: $> 30\%$: 19% *versus* $\leq 30\%$: 10,5% ($p = 0,001$).

Tabela 12.4. Estudos randomizados comparando ICP primária com a trombólise

Referência	N	População	Δt em h sintomas	Regime trombólise	Intervalo de tratamento (min)	Δt em dias de acompa- nhamento	Δt estudo	Stents	IIb/ IIIa
					ICP	Trombólise			
De Wood	90	< 75 anos; \uparrow ST	< 12	Duteplase (4 h)	126	30	-	Não	Não
PAMI-1	395	\uparrow ST	< 12	t-PA (3 h)	60	Alta	90-92	Não	Não
Zijlstra	294	< 75 anos; \uparrow ST	< 6	Estreptoquinase	68	30	90-92	Não	Não
Mayo	103	< 80 anos; \uparrow ST	< 12	Duteplase (4 h)	45	Alta	89-91	Não	Não
Zijlstra	95	Baixo risco; \uparrow ST	< 6	Estreptoquinase	68	30	93-95	Não	Não
Ribeiro	100	< 75 anos; \uparrow ST	< 6	Estreptoquinase	238	Alta	89	Não	Não
Grinfeld	112	\uparrow ST	< 12	Estreptoquinase	63	30	96	Não	Não
Ribichini	83	< 80 anos; IPI	< 6	t-PA (90 min)	40	Alta	93-96	Sim	Não
Garcia	189	IPA	5	t-PA (90 min)	84	30	91-96	Não	Não
GUSTO IIB	1.138	\uparrow ST; BRE	< 12	t-PA (90 min)	114	30	94-96	Não	Não
Akhras	87	\uparrow ST	< 12	Estreptoquinase	-	240	97	Não	Não

IPA: infarto de parede anterior; IPI: infarto de parede inferior; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; t-PA: ativador do plasminogênio tecidual.

(continua)

Tabela 12.4. Estudos randomizados comparando ICP primária com a trombólise

Referência	N	População	Δt em h sintomas	Regime trombólise	Intervalo de tratamento (min)	Trombólise	Δt em dias de acompanhamento	Δt estudo	Stents	IIb/IIla
de Boer	87	> 75 anos; \uparrow ST	< 6	Estreptoquinase	59	31	30	96-99	Sim	Não
STOPAMI	140	\uparrow ST	< 12	t-PA (90 min)	65	30	180	97-99	Sim	Sim
STAT	133	\uparrow ST; BRE	< 12	t-PA (90 min)	77	15	180	97-99	Sim	Sim
Kastrati	162	\uparrow ST; BRE	< 12	t-PA (90 min)	75	35	180	99-01	Sim	Sim
PRAGUE-1	200	\uparrow ST; BRE	< 6	Estreptoquinase	93	10	30	97-99	Sim	Não
PRAGUE-2	850	\uparrow ST	< 12	Estreptoquinase	94	12	30	99-02	Sim	Não
LIMI	150	< 80 anos; \uparrow ST	< 6	t-PA (90 min)	100	45	42	95-97	Sim	Não
Air-PAMI	137	\uparrow ST; alto risco	< 12	t-PA/estreptoquinase	155	155	55	-	Sim	Sim
DANAMI-2	1.129	\uparrow ST	< 12	t-PA (90 min)	100	40	30	-	Sim	NA
C-PORT	451	\uparrow ST	< 12	t-PA (90 min)	101	46	42/180	96-99	Sim	Sim
CAPTIM	840	\uparrow ST	< 6	t-PA (90 min)	190	130	30	97-00	Sim	Sim
SHOCK	302	Choque cardiogênico	< 36	t-PA (90 min)	152	150	30	93-98	Sim	Sim

IPA: infarto de parede anterior; IPI: infarto de parede inferior; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; t-PA: ativador do plasminogênio tecidual.

- c. Dissecção residual, pois a isquemia residual é mais freqüente: 18,7% *versus* 9,7% ($p = 0,001$).
2. Reoclusão, que pode ocorrer em 5% a 10% dos casos, podendo levar a perda do benefício na função do VE e a maior mortalidade.
3. Reestenose tardia, que pode ocorrer em 30% a 40% dos casos.
4. *Blush* miocárdico, que reflete uma adequada perfusão da microcirculação. Pode-se realizar ICP primária, conseguir fluxo TIMI 3 e não conseguir perfusão adequada da microcirculação. Desse modo, ocorrerá menor recuperação da função do VE e não haverá as reduções significativas da mortalidade hospitalar que se obtém quando a restauração de fluxo TIMI 3 é acompanhado de normalização da perfusão na microcirculação (deve-se lembrar que isso também pode ocorrer mesmo com a utilização dos stents).

Nesse sentido, os stents intracoronários foram introduzidos com o intuito de otimizar os resultados, o que já havia sido comprovado em casos eletivos, fora da fase aguda.

Quando se avalia a ICP com a utilização dos stents em relação à ICP apenas com balão, também há dados consistentes na literatura que apóiam a utilização das endopróteses. Em trabalho publicado pelos autores deste capítulo, avaliou-se nove estudos com vários tipos de stents (PASTA, ZWOLLE, PAMI STENT, STENTIM 2, PRISM, GRAMI, FRESCO, ESSEN e PSAAMI),¹¹ em um total de 2.578 pacientes randomizados, sendo que 15% daqueles randomizados para ICP com balão acabaram recebendo stent (*crossover*). Os resultados mostraram uma mortalidade hospitalar de 1,7% no grupo ICP apenas com balão, e de 2,1% no grupo stent ($p = ns$). A razão da maior mortalidade no grupo stent deveu-se ao grande número de pacientes do STENT-PAMI (900 pacientes),¹² em que se observou menor proporção de fluxo TIMI 3 no grupo stent em relação ao grupo submetido a ICP por balão (89,5% *versus* 92,7%; $p = 0,04$). Entretanto, em relação aos resultados referentes a reinfarto, observa-se que os stents determinaram uma redução significativa de 2,5% para 0,9% ($p = 0,002$). Posto isso, a análise dos resultados combinados de óbito, reinfarto e nova revascularização da lesão-alvo ao final de 30 dias mostrou redução de 9,4% para 4,5% no grupo com stent ($p < 0,0001$). Por fim, constatou-se que a utilização de stents associou-se a índices de reestenose sensivelmente inferiores (20,8% *versus* 43%, com $p < 0,001$).

Corroboram com esses resultados uma metanálise com 4.433 pacientes publicada em 2005, mostrando que o stent reduziu reinfarto (OR 0,52, IC95% 0,31-0,87 com 30 dias; e OR 0,67, IC95% 0,45-0,98, com um ano) e revascularização da lesão-alvo (OR 0,45, IC95% 0,34-0,60, com 30 dias; OR 0,47, IC95% 0,38-0,57, com um ano). Não houve diferença em relação à mortalidade (OR 1.06 com um ano).¹³

Conclui-se, então, que os stents otimizaram os resultados da ICP reduzindo reinfarto, revascularização da lesão-alvo e reestenose em longo prazo, sem diminuir mortalidade. Esse fato foi demonstrado em todos os trabalhos que utilizaram stent, tanto em situações eletivas quanto agudas. Contudo, em algumas situações deve-se preferir a ICP convencional com balão, como em pacientes com contra-indicação para clopidogrel (trombocitopenia, por exemplo), envolvimento do tronco da coronária esquerda ou da presença de lesões extensas em várias artérias, e que possam necessitar de cirurgia de revascularização miocárdica. A ICP com balão também é preferida quando a artéria relacionada ao infarto não tem tamanho factível para implante de stent.

Questão da transferência

Para os pacientes admitidos em hospitais sem condições adequadas para a realização de ICP primária, recomenda-se que sejam imediatamente tratados com fibrinolítico ou que sejam transferidos para um centro que realize ICP primária. A comparação entre essas duas estratégias foi estudada em metanálise publicada por Dalby et al.¹⁴, que avaliou seis trabalhos (Maastricht, PRAGUE, Air-PAMI, CAPTIM, DANAMI 2 e PRAGUE 2). Foram randomizados 3.750 pacientes (Figura 12.1), mostrando-se redução dos eventos combinados de óbito, reinfarto e AVC em 42% ($p < 0,001$), com a estratégia de transferir para ICP em um hospital de referência *versus* realizar fibrinolítico no hospital inicial do atendimento. Desses estudos, o único não favorável à estratégia de transferência foi o CAPTIM, mas este apresenta aspectos controversos, como o fato de ter sido interrompido precocemente pela lentidão da randomização, cujo alvo eram 1.200 pacientes (o estudo terminou com 840 pacientes), e de ter utilizado fibrinolítico pré-hospitalar. Mesmo assim, a taxa de eventos combinados de morte, reinfarto e AVC (com seqüela) foi semelhante nos dois

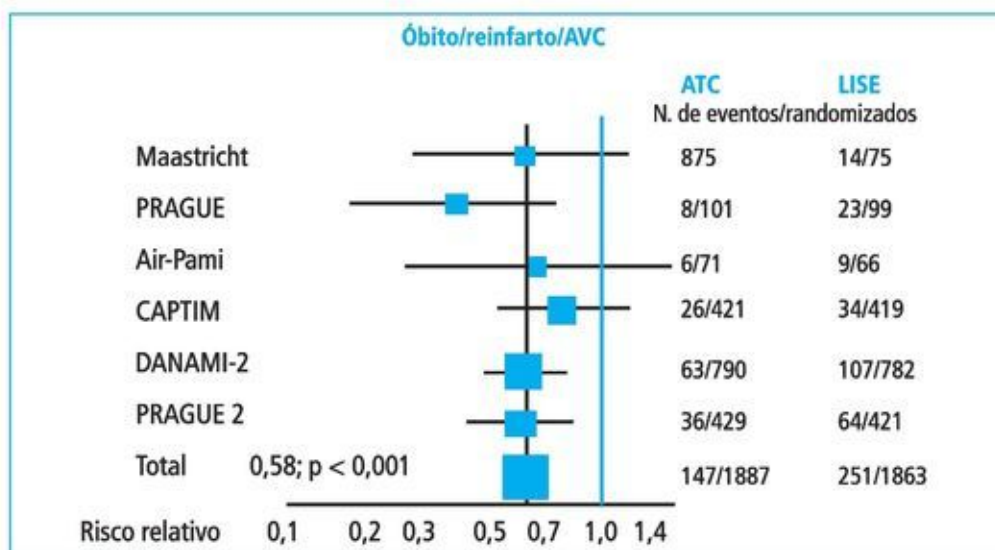


Figura 12.1. Metanálise com seis estudos randomizados (Maastricht, PRAGUE, Air-PAMI, CAPTIM, DANAMI 2 e PRAGUE 2), envolvendo 3.750 pacientes com infarto agudo, comparando a estratégia de transferir para angioplastia primária em um hospital de referência ou realizar fibrinolítico no hospital inicial do atendimento.¹⁴

grupos, com tendência a favorecer ICP primária (8,2% no grupo fibrinólise *versus* 6,2% no grupo ICP primária). Por outro lado, quando se analisou a mortalidade apenas houve uma tendência à melhora no grupo fibrinólise (3,8% *versus* 4,8%; p = ns), o que na verdade reforça a idéia de quanto antes ocorrer a reperfusão, especialmente nas duas primeiras horas, melhor será a evolução do paciente.

Com isso, as recomendações atuais da SBC em sua última diretriz de IAM para transferência são:

- Contra-indicação para fibrinólise.
- Início dos sintomas do IAM > 3 horas até < 12 horas.
- Expectativa da transferência, do diagnóstico até o início da intervenção coronária percutânea primária, inferior a 180 minutos, ou tempo porta-balão – tempo porta-agulha inferior a 60 minutos (adaptado de Nallamothu e Bates).¹⁵
- Situações especiais: choque cardiogênico, pós-cirurgia de revascularização miocárdica, idosos > 75 anos e dúvida no diagnóstico de IAM.

- Transporte rodoviário ou aéreo em ambiente de terapia intensiva com monitoramento médico treinado.

Apesar disso, ressalta-se que a transferência apresenta limitações que devem ser levadas em conta. Se observarmos os dados do registro americano de IAM (NRMI-4), verifica-se que o tempo porta-balão é de 105 minutos e que o chamado tempo porta-agulha (chegada ao hospital até o início do fibrinolítico) foi de apenas 34 minutos, fato muito importante quanto ao benefício da estratégia de reperfusão. Pode, então, existir diferença entre os tempos de tratamento dos estudos randomizados e o do “mundo real”. No estudo randomizado DANAMI-2¹⁶ realizado na Dinamarca, país de pequena extensão territorial e com hospitais de referência estrategicamente localizados, o tempo porta-balão foi de 90 minutos para o paciente que chegava a um hospital equipado e de 110 minutos em um hospital sem possibilidades de realizar angioplastia. No registro americano de IAM, os números são completamente diferentes, 111 minutos e 198 minutos, respectivamente, evidenciando a diferença do “mundo real” para o estudo randomizado.

Angioplastia primária em situações específicas

Choque cardiogênico

É seguramente uma situação clínica grave, que pode ser devida a disfunção miocárdica importante, seja por infarto extenso ou por complicações mecânicas. Dentre essas, pode ocorrer ruptura de parede livre de VE ou do septo interventricular, com comunicação interventricular (CIV), ou mesmo ruptura do músculo papilar, com conseqüente insuficiência mitral. Nas situações clínicas de choque cardiogênico por IAM extenso, a utilização da ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) reduz a mortalidade principalmente em pacientes com idade inferior a 75 anos, conforme evidenciou o estudo SHOCK.¹⁷ Não se deve, entretanto, excluir os pacientes mais idosos, pois essa decisão deve ser individualizada. No registro desse mesmo estudo, no qual a decisão médica foi individualizada para cada caso, os resultados da revascularização por ICP ou mesmo CRM levou à redução de mortalidade no grupo de pacientes idosos.

Na situação clínica de choque cardiogênico deve-se ressaltar que o fluxo de sangue é mais importante que droga vasoativa, e que a utilização de suporte hemodinâmico com balão intra-aórtico (BIA) também é fundamental.

Diabéticos

Neste grupo de pacientes, metanálise do grupo de estudos PCAT, publicada recentemente e que envolveu dezenove estudos (6.315 pacientes), demonstrou que em pacientes diabéticos a mortalidade no IAM com 30 dias foi maior em relação a pacientes não diabéticos (9,4% *versus* 5,9%; $p < 0,001$). Entretanto, a ICP primária em relação à fibrinólise diminuiu a taxa de mortalidade no grupo de diabéticos (OR 0,49, IC95%: 0,31-0,79; $p = 0,004$) e de não diabéticos (OR 0,69, IC95%: 0,54-0,86; $p = 0,001$). Essa diferença em relação à mortalidade manteve-se mesmo após análise multivariada, sendo que o benefício da ICP foi mais expressivo em pacientes diabéticos.

Os resultados apresentados demonstram que os pacientes de maior risco, como aqueles em choque cardiogênico e diabéticos, são os que mais se beneficiam da angioplastia primária.

Limitações da angioplastia primária

Apesar de a ICP primária ser o procedimento mais adequado para o tratamento do IAM, ela apresenta limitações, pois deve ser realizada em laboratório bem equipado, por operador experiente e, principalmente, em intervalo de tempo adequado.

A última diretriz para o tratamento do IAM, da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) de 2004, recomenda selecionar para ICP primária os pacientes com IAM que possam ser tratados com retardo de até 90 minutos entre o primeiro contato médico e o procedimento (tempo porta-balão). Além disso, o procedimento deve ser realizado em centros que façam pelo menos 33 procedimentos de ICP em IAM por ano, baseado em registro americano.¹⁸

O último consenso americano da American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA)¹⁹ também sugere tempo porta-balão inferior a 90 minutos. Por outro lado, sugere que a ICP primária seja realizada em hospitais que tenham operadores experientes, que realizam

no mínimo 75 procedimentos intervencionistas por ano e em centros que realizam pelo menos 200 procedimentos por ano (sendo 36 destes ICP primária em sua natureza, diferentemente do consenso brasileiro).

ANGIOPLASTIA FACILITADA

Neste capítulo, já foram discutidas anteriormente as limitações da ICP primária, tais como o retardo desde a chegada do paciente ao hospital até a insuflação do balão, o chamado tempo porta-balão.

Também crescem as evidências de que a presença de fluxo TIMI 3 pré-intervenção percutânea reduz consistentemente a mortalidade intra-hospitalar e tardia. Stone et al.²⁰ evidenciaram, baseados nos estudos PAMI, que os pacientes que chegam à sala de hemodinâmica com fluxo TIMI 3 e saem do procedimento com TIMI 3 têm mortalidade de 0,5% ao final de seis meses, enquanto aqueles que chegam com TIMI 0 ou 1 e saem com TIMI 3 têm chance de mortalidade de 4,4% ($p = 0,009$).

Aliando essas duas idéias da dificuldade de atingir o tempo porta-balão adequado com as vantagens da presença de fluxo TIMI 3 pré-intervenção (estudos PAMI), surgiu o conceito da angioplastia facilitada, em que a ICP é realizada no contexto do IAM com a prévia administração de fibrinolítico, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou da associação de ambos. Assim, haveria melhora do fluxo TIMI pré-procedimento para realização complementar em todos os pacientes da ICP precoce. Sendo assim, seria uma opção para aumentar a janela de tempo para os pacientes serem transportados para a realização da ICP, além de antecipar a reperfusão e quem sabe aumentar a chance de recuperação da função do VE. Por fim, a presença de fluxo normal na artéria epicárdica permitiria ao hemodinamicista melhor delineamento da lesão e adequação do tamanho do stent a ser utilizado no momento da angioplastia.

Atualmente, as opções dessa estratégia de sinergismo da farmacologia facilitadora com a angioplastia são as seguintes:

1. Utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.
2. Utilização de dose plena de fibrinolítico.
3. Utilização combinada de meia dose de fibrinolítico em associação com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa.

Uma importante metanálise avaliando dezessete estudos sobre angioplastia facilitada foi publicada recentemente (Tabela 12.5).²¹

Tabela 12.5. Metanálise dos trabalhos de ICP facilitada ²¹		
IIb/IIIa (n = 1.148)	Dose plena de lítico (2.957)	Metade da dose de lítico + IIb/IIIa (n = 399)
On-TIME	ASSENT-4 PCI	ADVANCE-MI
TIGER-PA	SAMI	BRAVE
ERAMI	PRAGUE	
REOMOBILE	LIMI	
Zorman	PACT	
Cutlip	GRACIA-2	
ReoPro-Bridging		
INTAMI		

Esse estudo mostrou que no grupo ICP facilitada *versus* ICP primária houve aumento de mortalidade (5% *versus* 3%; OR 1,38, 1,01-1,87), reinfarto não fatal (3% *versus* 2%; OR 1,71, 1,16-2,51) e revascularização do vaso-alvo (4% *versus* 1%; OR 2,39, 1,23-4,66). Além disso, houve aumento de sangramento maior, especialmente no grupo que recebeu fibrinolítico (Figura 12.2).²¹

Risco de AVC com ATC facilitada			
	ATC facilitada	ATC primária	p
Hemorragia			
IIb/IIIa	0/539	1/535 (0,2%)	0,68
Trombolítico	14/1.467 (1%)	1/1.489 (0,07%)	0,0007
Combinação	15/1.661 (0,9%)	1/1.694 (0,06%)	0,0004
Total de AVC			
IIb/IIIa	0/539	2/535 (0,4%)	0,34
Trombolítico	23/1.467 (1,6%)	4/1.489 (0,3%)	0,0002
Combinação	24/1.661 (1,4%)	4/1.694 (0,24%)	0,0001

Figura 12.2. Metanálise mostrando aumento do risco de sangramento e acidente vascular cerebral (AVC) no grupo tratado com angioplastia facilitada com fibrinolítico, sozinho ou em associação com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, em relação à angioplastia primária.

O estudo ADIMIRAL foi excluído dessa metanálise, pois avaliou o abciximab (inibidor da glicoproteína IIb/IIIa), prévio ao implante de stent no IAM, não em relação ao uso precoce ou tardio, mas sim em relação ao seu uso em diferentes situações (ambulância, pronto-socorro, UTI, laboratório de intervenção), em comparação ao placebo mais stent. Verificou-se nesse estudo que dos 300 pacientes randomizados, 78 (26%) foram tratados precocemente (ambulância ou pronto-socorro) e o restante tardiamente (UTI ou laboratório de intervenção). Os eventos combinados (morte, reinfarto e revascularização do vaso-alvo) foram menos frequentes aos 30 dias no grupo abciximab (6% *versus* 14,6%; $p = 0,01$), e aos seis meses (7,4% *versus* 15,9%; $p = 0,02$). O benefício do abciximab foi marcante com seu uso precoce em relação ao tardio aos 30 dias.²²

Em conclusão, não há dados na literatura que justifiquem a utilização da angioplastia facilitada, devendo inclusive ser contra-indicada a utilização de fibrinolítico sozinho ou em combinação com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, como “facilitadores” da ICP, pelo aumento das complicações. Possivelmente, o uso precoce de abciximab, quando é esperada demora para ICP maior que uma hora, pode trazer benefício, porém mais estudos são esperados para confirmar esses achados.

ANGIOPLASTIA DE RESGATE

A intervenção coronária percutânea de salvamento ou resgate é definida como a estratégia de recanalização mecânica realizada precocemente, quando a terapia fibrinolítica falha em atingir a reperfusão miocárdica. A falha da terapia fibrinolítica é definida pela oclusão persistente da artéria relacionada ao infarto pela angiografia (TIMI 0/1) em até 90 minutos. Entretanto, a angiografia não é realizada de rotina após a trombólise, fora do ambiente dos estudos clínicos. Desse modo, não há critérios definitivos para detectar a falha primária da fibrinólise, devendo esta se basear em alta suspeição clínica, sendo importantes os seguintes aspectos:²³

1. **Clínico:** Dor torácica persistente importante, especialmente associada a sudorese e dispnéia, e instabilidade hemodinâmica.
2. **Eletrocardiográfico:** Supradesnivelamento de ST persistente ou que aumenta (normalmente visto 60 a 90 minutos após a trombólise).

Os estudos iniciais sobre ICP de resgate evidenciaram que era possível a utilização, apesar dos elevados índices de insucesso.²⁴ O estudo internacional e multicêntrico RESCUE I²⁵, no qual estávamos envolvidos, randomizou 151 pacientes com IAM anterior e até oito horas de evolução, e conseguiu 92% de sucesso angiográfico com ICP com balão e redução de mortalidade associada a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave de 17% para 6%, favorecendo a estratégia intervencionista ($p < 0,05$). Analisando em conjunto os estudos feitos sobre o tema até o ano de 2.000, foi publicada uma revisão, com quatro pequenos estudos randomizados,²⁶ avaliando 368 pacientes. Na evolução, apresentaram ICC 3,8% dos pacientes tratados com ICP, contra 11,7% daqueles submetidos a tratamento conservador ($p = 0,04$). A mortalidade também foi menor no grupo ICP (8,5% *versus* 12,2%), embora sem significância estatística. Na evolução de um ano, disponível para dois desses estudos, a sobrevida com ICP foi significativamente superior ($p = 0,001$). O conjunto desses dados permite concluir que a estratégia de cateterização imediata seguida de ICP de salvamento demonstrou-se segura, com elevado índice de sucesso, inclusive com melhora da função ventricular ao exercício (RESCUE I). Por outro lado, na eventualidade de insucesso dos pacientes submetidos a esse procedimento, há maior chance de óbito. Esse fato pode ser explicado, pelo menos em parte, pela maior gravidade desses pacientes, geralmente resistentes a reperfusão farmacológica, freqüentemente hipotensos e com maior quantidade de trombo rico em plaquetas, características desfavoráveis à realização da ICP. Entretanto, deve-se ter em mente que esta possibilidade não deve reduzir a importância clínica dessa opção de tratamento.

Em nosso meio, Mattos et al.²⁷ publicaram um importante estudo baseado no registro brasileiro CENIC, com 9.371 pacientes, comparando ICP primária com ICP de salvamento. Embora a ICP de salvamento tenha se associado a maior mortalidade, os resultados são comparáveis às grandes séries ora apresentadas. Além disso, esse estudo reforça a possibilidade de se utilizar ICP de salvamento, embora se saiba que a ICP primária seja a melhor opção.

Mais recentemente foi publicado o estudo MERLIN²⁸, que randomizou 307 pacientes com IAM para ICP *versus* tratamento conservador. Foi evidenciada mortalidade semelhante ao final de 30 dias entre os grupos, mas com menor chance de subsequente revascularização para o grupo ICP (6,5% *versus* 20,1%; $p < 0,01$), porém com maiores chances de AVC (4,6% *versus* 0,6%; $p = 0,03$) e transfusões (11,1% *versus* 1,3%; $p < 0,001$). A função ven-

tricular em 30 dias foi semelhante nos dois grupos de pacientes estudados. Apesar dos resultados não tão favoráveis à ICP, quando se avalia a metodologia do estudo, observam-se alguns aspectos que merecem comentário:

1. O objetivo primário do estudo foi avaliar a mortalidade, mas o número de pacientes envolvidos era pequeno para tal fim. Além disso, as mortalidades foram elevadas, e bem maiores do que as inicialmente esperadas.
2. Maior proporção de pacientes com IAM inferior.
3. Baixa utilização de stent (50,3%).
4. Baixa utilização de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa (3,3%).
5. A inclusão de pacientes com supradesnivelamento de ST persistente e com a área relacionada ao infarto (ARI) com fluxo TIMI 3 pode significar injúria de reperfusão, o que não será melhorado com a ICP. Portanto, essas limitações não devem reduzir a importância da ICP de salvamento.

Os estudos anteriores não apresentaram informações definitivas em relação à possibilidade de os stents otimizar os resultados no cenário da ICP de resgate. Nesse sentido, dois trabalhos tentaram elucidar essa questão. Um deles foi o REACT²⁹, com 427 pacientes, que evidenciou significativa redução dos eventos combinados de mortalidade, reinfarto, ICC e AVC ao final de seis meses, favorecendo a estratégia de ICP de resgate ($p < 0,01$) em relação aos pacientes tratados de maneira conservadora ou com trombólise repetida. Isso se deveu especialmente à diminuição de reinfarto, sem que houvesse diminuição de mortalidade. O uso de stents no grupo ICP foi de 68,5%. Outro estudo foi o STOPAMI-430, que randomizou 181 pacientes para ICP com balão *versus* stent, dentro do cenário de ICP de salvamento. O objetivo primário era a recuperação do VE, sendo este analisado por cintilografia miocárdica. Os resultados favoreceram o stent como otimizador dos resultados da angioplastia coronária e reforçaram o conceito de ICP de salvamento.

A análise em conjunto de todos os estudos randomizados sobre o tema em recente publicação de 908 pacientes evidencia o benefício desta estratégia.³¹

Concluindo, frente a critérios clínicos e/ou eletrocardiográficos que sugiram insucesso do fibrinolítico, e principalmente nos infartos de parede anterior ou ECG que indique grande área em risco, é recomendável a realização precoce da angioplastia de resgate, idealmente com 90 minutos e no máximo com 180 minutos após a terapia fibrinolítica.

ANGIOPLASTIA ELETIVA

Há dados conflitantes na literatura em relação à revascularização eletiva, na qual a angioplastia é realizada alguns dias após a trombólise. Em parte, isso pode ser explicado pelas evidências mais recentes favoráveis a esse procedimento, incluindo a utilização mais consistente de aspirina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, tienopiridínicos e stents intracoronários.

Os estudos iniciais com a utilização de balão convencional de forma empírica^{32,33} não mostraram melhora dos resultados, o que foi confirmado pelo estudo TOPS³⁴. Neste, não houve benefício em realizar ICP com balão convencional após fibrinolítico quando não havia evidência de isquemia residual. Posteriormente, o importante estudo DANAMI-1 randomizou 1.008 pacientes com isquemia espontânea ou detectada por teste ergométrico antes da alta hospitalar, para uma estratégia invasiva *versus* conservadora.³⁵ Os resultados foram significativamente melhores para os pacientes submetidos a revascularização, o que forneceu evidência para que esta conduta fosse aplicada nestes pacientes. Mais recentemente, Scheller et al.³⁶ publicaram os resultados do estudo SIAM 3, que randomizou pacientes com IAM tratados com reteplase para dois grupos:

1. Transferência dentro de seis horas após trombólise para cinecoronariografia, incluindo stent da ARI.
2. Estabilizar clinicamente por duas semanas e assim realizar o procedimento eletivo com stent da ARI.

Os resultados favorecem claramente o primeiro grupo de conduta mais agressiva, com diminuição de eventos combinados de morte, reinfarto e revascularização da lesão-alvo (25,6% *versus* 50,6%; $p = 0,001$).

Em revisão retrospectiva de 20.100 pacientes dos estudos TIMI 4,9 e 10B e InTIME-II, foi verificada menor mortalidade no grupo submetido a intervenção eletiva precoce.³⁷ Além disso, entre os pacientes que não apresentaram reinfarto durante a hospitalização inicial, nos quais a ICP foi realizada com média de quatro dias após a trombólise, também houve diminuição de mortalidade com tratamento mais agressivo (2,6% *versus* 6,3%). Essa melhora da sobrevida no grupo ICP persistiu aos 30 dias e aos dois anos.

Por fim, metanálise recente publicada por Collet et al. avaliou 15 trabalhos randomizados, com total de 5.253 pacientes, incluindo estudos de angioplastia de resgate e eletiva.³⁸ Pôde-se observar que a ICP eletiva sistemática na “era do stent” levou à redução não significativa de mortalidade em relação à ICP realizada com base em isquemia (3,8% *versus* 6,7%). Contudo, em relação a eventos combinados de morte ou reinfarto, houve diminuição pela metade no grupo que realizou angioplastia eletiva precoce para todos (7,5% *versus* 13,2%; IC95%: 0,33-0,83; p = 0,0067).

O consenso da Sociedade Européia de Cardiologia de 2005 recomenda a realização periódica de angiografia coronária para todos os pacientes submetidos a trombólise com sucesso.³⁹ Por outro lado, o consenso americano de 2004 recomenda ICP de rotina apenas para pacientes com fração de ejeção < 40%, ICC, arritmias ventriculares sérias ou guiados por isquemia, o que é semelhante ao que sugere o consenso brasileiro. Dessa forma, ainda não há definição completa na literatura em relação ao assunto, devendo o bom senso e não o consenso prevalecer.

POSSÍVEIS OTIMIZADORES DOS RESULTADOS

Com o intuito de melhorar o fluxo epicárdico TIMI 3 e atingir níveis adequados de perfusão miocárdica, novas opções têm sido estudadas no contexto do IAM. Destacam-se aqui a utilização de stent direto, filtros de proteção distal, dispositivos para trombectomia ou tromboaspiração e stents farmacológicos.

Stent direto

A utilização de stent direto, sem pré-dilatação, reduz o tempo do procedimento, a exposição à radiação e os custos. Em pacientes com IAM, o stent direto também pode reduzir embolização dos constituintes da placa aterosclerótica, minimizando o fenômeno do *no-reflow* (redução do fluxo coronário anterógrado, apesar da patência do vaso e da ausência de espasmo, dissecação ou macro-êmbolos distais) e, desse modo, melhorando a perfusão miocárdica.

A eficácia dessa abordagem foi estudada por um grupo francês, que entre 409 pacientes com IAM randomizou 206, visto que era necessário

algum fluxo anterógrado na ARI, para dois grupos: stent direto *versus* stent com pré-dilatação.⁴⁰ Os resultados mostram benefício em relação à injúria microvascular, medida pela resolução do ECG, embora sem impacto nos dados clínicos e na chance de fluxo TIMI 3.

Em nossa prática diária temos empregado essa opção quando possível, porém faltam mais estudos para definição do uso do stent direto no IAM.

Filtros de proteção distal

Os filtros de proteção distal são hoje considerados o padrão ideal no tratamento percutâneo dos pacientes submetidos a implante de stents nas carótidas e também nas pontes de safena. No contexto do IAM, sua utilização ainda é extremamente discutida. Inicialmente, em registro com 53 pacientes utilizando o filtro FilterWire-Ex[®], posicionado em 89% dos casos, houve melhora do *blush* miocárdico, assim como da função ventricular.⁴¹ Entretanto, o estudo prospectivo e randomizado EMERALD, com 501 pacientes, comparando o uso do filtro GuardWire[®] com o controle no tratamento percutâneo do IAM, teve resultado decepcionante, sem benefício no fluxo microvascular, tamanho do infarto ou frequência de eventos combinados.

Soma-se a esse estudo uma metanálise agrupando oito estudos, com 1.502 pacientes tratados com algum tipo de filtro de proteção distal, que mostrou melhora significativa do fluxo epicárdico TIMI 3, do *blush* miocárdico e menor embolização distal; contudo, não houve qualquer benefício em relação à mortalidade.⁴² Posto isso, havia heterogeneidade entre os trabalhos e ausência de dados importantes, como dados de resolução de segmento ST, embolização distal e mortalidade aos 30 dias. Portanto, ainda são necessários mais estudos neste tópico e possivelmente com outros tipos de filtros para se chegar a conclusões definitivas.

Dispositivos para trombectomia ou tromboaspiração

O conceito de utilizar previamente ao implante do stent uma técnica que permita a retirada de trombo tem sido muito estudada. São dois os

dispositivos de trombectomia mais utilizados: o AngioJet® e o X-Sizer®. Apesar dos resultados iniciais favoráveis, uma metanálise agrupando treze estudos, com 2.219 pacientes tratados com algum dispositivo para trombectomia, mostrou que apesar de melhora significativa do fluxo epicárdico TIMI 3, do *blush* miocárdico e da menor embolização distal não houve qualquer benefício em relação à mortalidade.⁴² Posto isso, havia heterogeneidade entre os trabalhos e ausência de dados importantes, como dados de resolução de segmento ST, embolização distal e mortalidade aos 30 dias. Nesse sentido, esta técnica é benéfica, mas não deve ser incorporada a todos os casos de IAM, devendo ser uma opção a ser considerada em situações especiais, principalmente em lesões com grande carga trombótica.

Stents farmacológicos

A utilização dos stents farmacológicos na intervenção proporcionou a diminuição, em relação aos stents convencionais, das taxas de reestenose e de nova intervenção do vaso-alvo. Esses dispositivos foram estudados inicialmente fora do cenário do IAM, o que só ocorreu mais recentemente. Existem dúvidas quanto a sua segurança, pois poderia existir maior chance de trombose tardia desses dispositivos no cenário do IAM.

Uma importante metanálise publicada recentemente envolveu sete estudos (Pasceri, STRATEGY, PASSION, TYPHOON, SESAMI, HAAMU-STENT, MISSION) que utilizaram stent eluídos com sirolimus (cinco estudos) e paclitaxel (dois estudos), com total de 2.357 pacientes.⁴³ Verificou-se que, em acompanhamento de 8 a 12 meses, os stents farmacológicos diminuíram a necessidade nova revascularização, sem mudar as taxas de morte ou IAM. Além disso, a trombose dos stents foi semelhante entre os grupos. São aguardados ainda os resultados do acompanhamento por mais tempo desses estudos e também do grande estudo randomizado HORIZONS para que se tenham conclusões definitivas, mas o stent farmacológico parece beneficiar os pacientes também no cenário do IAM.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- As doenças cardiovasculares representam o principal problema de saúde pública no Brasil e, dentro desse contexto, o IAM tem papel fundamental.
- A ATC é hoje uma das principais modalidades de tratamento do IAM, desde que realizada em tempo apropriado, em centros e por examinadores com experiência para tal procedimento.
- As diversas formas de ATC, sejam elas a angioplastia primária, facilitada, de salvamento ou eletiva, podem conferir benefício ao paciente com diagnóstico de IAM.
- Novas modalidades terapêuticas têm sido estudadas com o intuito de melhorar ainda mais os resultados da angioplastia no contexto do IAM, destacando-se o stent direto, filtros de proteção distal, dispositivo para trombectomia ou tromboaspiração e o stent farmacológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130:580-600.
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111:3481-8.
3. Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J* 1976; 38:659-64.
4. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *Jama* 1997; 278:2093-8.
5. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2:349-60.
6. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1:397-402.

7. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: application for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53:117C-121C.
8. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145:47-57.
9. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
10. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27:779-88.
11. Ribeiro E, Petrizzo A, Carneiro R. Quais os resultados imediatos e tardios da angioplastia coronária primária? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 2:227-32.
12. Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1949-56.
13. Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005313.
14. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108:1809-14.
15. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92:824-6.
16. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:733-42.
17. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341:625-34.
18. Canto JG, Every NR, Magid DJ et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:1573-80.
19. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:588-636.

20. Stone GW, Cox D, Garcia E et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001; 104:636-41.
21. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367:579-88.
22. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1895-903.
23. French JK, Ramanathan K, Stewart JT, Gao W, Theroux P, White HD. A score predicts failure of reperfusion after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145:508-14.
24. Ellis SG, Van de Werf F, Ribeiro da Silva E, Topol EJ. Present status of rescue coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:681-6.
25. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:2280-4.
26. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139:1046-53.
27. Mattos LA, Sousa AG, Pinto IM et al. A comparison of rescue and primary percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction: a multicenter registry report of 9,371 patients. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82:440-4, 434-9.
28. Sutton AG, Campbell PG, Graham R et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:287-96.
29. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353:2758-68.
30. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J et al. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2073-9.
31. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:422-30.
32. Barbash GI, Roth A, Hod H et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:538-45.

33. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *Bmj* 1991; 302:555-60.
34. Ellis SG, Mooney MR, George BS et al. Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction. Treatment of Post-Thrombolytic Stenoses (TOPS) Study Group. *Circulation* 1992; 86:1400-6.
35. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96:748-55.
36. Scheller B, Hennen B, Hammer B et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:634-41.
37. Gibson CM, Karha J, Murphy SA et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:7-16.
38. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1326-35.
39. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
40. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:15-21.
41. Limbruno U, Micheli A, De Carlo M et al. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Circulation* 2003; 108:171-6.
42. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2007; 153:343-53.
43. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007; 153:749-54.

Como tratar o paciente com reestenose dos stents convencionais e farmacológicos

Breno A. A. Falcão
Pedro E. Horta

INTRODUÇÃO

Os stents otimizaram os resultados da intervenção coronária percutânea e atualmente são utilizados em larga escala no tratamento das lesões obstrutivas coronárias. A reestenose ocorre em cerca de 20% a 30% dos stent convencionais e em 5% a 10% dos stents farmacológicos, e tem impacto negativo sobre o prognóstico dos pacientes, além de elevar os custos. Este capítulo objetiva esclarecer conceitos importantes relativos à reestenose dos stents e discutir suas alternativas de tratamento.

DEFINIÇÃO

A reestenose de stent é definida como nova obstrução luminal intra ou peri-stent nos 5 mm de suas bordas proximal e distal, evidenciada através da cineangiocoronariografia. Pode ser conceituada como angiográfica ou clínica. A reestenose angiográfica independe de sintomas, sua definição mais utilizada é a de reestenose binária, que se caracteriza por obstrução superior a 50% do diâmetro luminal através da cineangiocoronariografia, tomando como base a limitação da reserva de fluxo coronário a partir desse grau de obstrução. A reestenose clínica é o conceito mais importante, ocorre em cerca de metade dos pacientes com reestenose angiográfica, sendo diagnosticada a partir de sintomatologia ou provas funcionais po-

sitivas para isquemia miocárdica, com confirmação pela cineangiocoronariografia que habitualmente demonstra obstrução superior a 70% do diâmetro luminal.

Mecanismos fisiopatológicos da reestenose

A reestenose de stent decorre de uma resposta cicatricial à injúria provocada pela dilatação do vaso e pelo implante da prótese. Apesar de minimizar a retração elástica e o remodelamento arterial negativo observado após angioplastia com balão isolado, o implante do stent amplifica o processo de proliferação neointimal, de modo que este representa o principal responsável pela reestenose do stent. No caso dos stents farmacológicos, nos quais uma droga antiproliferativa como sirolimus ou paclitaxel é utilizada para prevenir a proliferação neointimal, os mecanismos de reestenose relacionam-se a problemas técnicos durante o implante da prótese ou à resistência à droga antiproliferativa utilizada.

Preditores de reestenose

Os preditores clássicos de reestenose de stent convencional são diabetes, diâmetro de referência do vaso e comprimento da lesão. Alguns preditores modificáveis relacionados ao procedimento de implante do stent foram identificados. Entre esses, além do tipo de stent, a área luminal mínima final intra-stent tem importância prática especial. Quanto maior essa área após a angioplastia, menor a chance de reestenose (*"the bigger, the better"*), estimulando a maximização dos resultados geométricos pós-intervenção. Por outro lado, quanto maior o ganho luminal produzido pela dilatação, maior a perda luminal tardia (maior ganho, maior perda). A combinação desses dois fatores (até certo ponto antagônicos) com o diâmetro de referência do vaso permite planejar a estratégia de dilatação a fim de minimizar o risco de reestenose. Em relação aos stents farmacológicos, algumas características clínicas (diabetes), morfológicas (vasos finos, lesões longas e lesões em bifurcação, entre outras) e do procedimento (tipo de stent) persistem como preditores de reestenose.^{1,2}

PADRÕES DE REESTENOSE

Os diferentes padrões de reestenose distribuem-se em um espectro de gravidade. A classificação angiográfica mais utilizada, proposta por Mehran, estratifica os pacientes quanto ao risco de recorrência da reestenose clínica do stent convencional após retratamento percutâneo com balão, definindo quatro padrões de risco crescente com base no comprimento da lesão, no envolvimento das bordas do stent e na presença de oclusão (Tabela 13.1, Figura 13.1).³

Tabela 13.1. Diferentes padrões de reestenose

Padrão de reestenose de stent convencional	Incidência	Nova revascularização do vaso-alvo
Padrão I: focal (< 10 mm)	42%	19%
Padrão II: difusa intra-stent (> 10 mm)	21%	35%
Padrão III: proliferativa (> 10 mm) acomete as bordas	30%	50%
Padrão IV: oclusiva	7%	83%

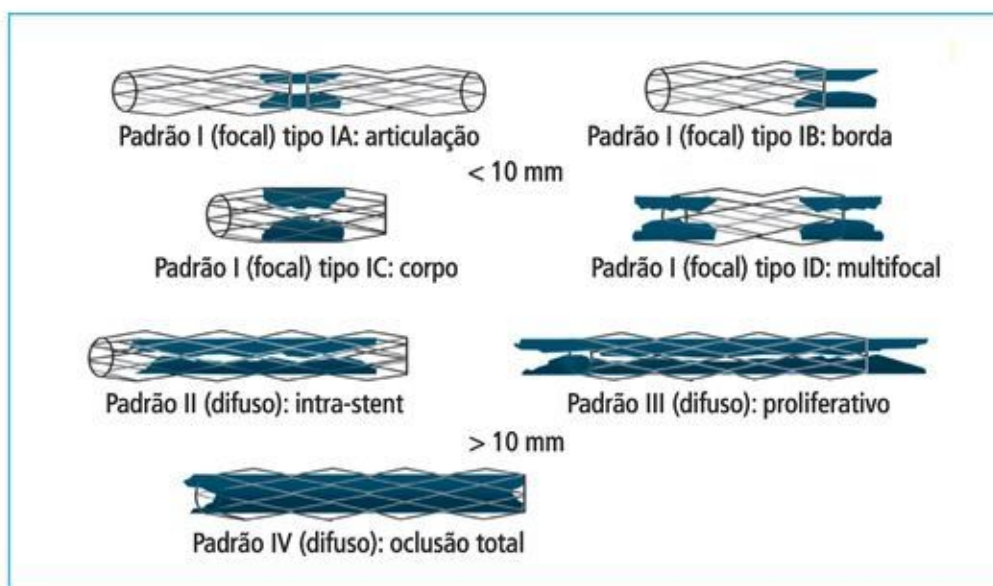


Figura 13.1. Padrões de reestenose.

Em relação aos stents farmacológicos, o padrão de reestenose focal é o mais freqüente, com predomínio em borda proximal.⁴ Além disso, o padrão focal, quando comparado aos padrões não focais, tem menores taxas de recorrência de reestenose (reestenose angiográfica de 18% *versus* 51% e clínica de 10% *versus* 23%, respectivamente).⁵ Na comparação entre paclitaxel e sirolimus, os stents revestidos com paclitaxel têm maior incidência de padrões não focais (48% *versus* 27%), que estão associados ao sexo feminino e à presença de *overlapping* stents.⁴

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As manifestações clínicas da reestenose do stent podem assumir diversas formas. A recorrência dos sintomas poucos meses após a intervenção coronária percutânea sugere fortemente reestenose. Isquemia silenciosa e angina estável são as apresentações clínicas mais freqüentes; entretanto, cerca de um terço dos pacientes são admitidos com síndrome coronária aguda ou infarto do miocárdio.⁶

DIAGNÓSTICO

Métodos não invasivos para avaliação de isquemia miocárdica (teste de esforço, cintilografia miocárdica e ecocardiograma de estresse) podem sugerir o diagnóstico. Porém, o diagnóstico definitivo de reestenose é dado pela cineangiocoronariografia, por vezes sendo necessário o emprego de técnicas invasivas complementares (ultra-som intravascular ou reserva de fluxo fracional). A angiotomografia de coronária continua sendo uma abordagem não invasiva em investigação.

TRATAMENTO DA REESTENOSE DE STENT

Os objetivos do tratamento dos pacientes com reestenose de stents convencionais e/ou farmacológicos são praticamente os mesmos propostos para os demais pacientes com doença coronária: prolongar a sobrevida, prevenir eventos cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida (alívio da angina). Para atingir esses objetivos, é fundamental a utilização do tratamento clínico, associado ou não a nova intervenção coronária.

Passos para o tratamento

1. Otimizar o tratamento clínico.
2. Decidir quanto à necessidade de reintervenção coronária.
3. Definir a forma de revascularização (percutânea ou cirúrgica).

1. Otimizar o tratamento clínico

Apesar de não ser o foco principal deste capítulo, o tratamento clínico é o ponto central de qualquer abordagem e inclui o controle dos fatores de risco coronários, as mudanças no estilo de vida, as medidas farmacológicas de prevenção de eventos cardiovasculares e as drogas destinadas ao alívio dos sintomas anginosos.

2. Decidir quanto à necessidade de reintervenção coronária

A decisão de reintervenção coronária não deve ser motivada pela reestenose angiográfica isolada. Os pacientes com obstruções luminais de até 50%, assintomáticos e sem evidência de isquemia evoluem de forma muito favorável quando mantidos em tratamento clínico, havendo inclusive regressão da reestenose em alguns casos.⁷ A reintervenção deve ser indicada com base em dados anatômicos e funcionais, habitualmente motivada por angina ou isquemia refratária ao tratamento clínico, decorrente da reestenose do stent. Também devem ser consideradas nessa decisão as comorbidades do paciente e as suas limitações, tanto para a reintervenção percutânea como para a cirurgia convencional.

3. Decidir a forma de revascularização (percutânea ou cirúrgica)

A revascularização percutânea é a forma de reintervenção utilizada na maioria dos casos, por conta de sua baixa morbimortalidade e do curto tempo de internação. Todavia, a principal limitação desse tratamento é a recorrência da reestenose. Diversas modalidades de tratamento percutâneo para reestenose de stent foram propostas. Apesar do entusiasmo inicial, as técnicas mecânicas ablativas utilizadas como adjuvantes ao balão convencional (aterectomia direcional, aterectomia rotacional e *excimer laser*) e o

cutting balloon falharam em melhorar os resultados alcançados com o balão isolado. Os diferentes tratamentos farmacológicos sistêmicos adjuvantes testados também falharam em conferir benefícios, e alguns foram limitados pelos efeitos colaterais. Na prática clínica, as alternativas de tratamento restringem-se à nova angioplastia com balão, ao implante de novo stent, à braquiterapia e à cirurgia de revascularização miocárdica.

ANGIOPLASTIA COM BALÃO PARA REESTENOSE DE STENT CONVENCIONAL

A angioplastia com balão para o tratamento da reestenose de stent promove expansão adicional das hastes do stent e extrusão de tecido para fora do stent, possibilitando novo ganho luminal. Quanto maior a área luminal mínima intra-stent (ALM – IS) alcançada após a dilatação com balão, medida ao ultra-som intracoronário, menor o risco de recorrência da reestenose, observando-se no grupo de pacientes com recorrência de reestenose ALM – IS de 5,98 mm², significativamente inferior a ALM – IS de 7,98 mm², obtida no grupo que evoluiu sem recorrência da reestenose.⁸ Apesar dos resultados favoráveis obtidos com balão isolado no tratamento de reestenoses focais, houve uma taxa elevada de recorrência da reestenose quando analisados todos os pacientes com reestenose, incluindo os padrões focais e não focais.⁹ Conseqüentemente, a angioplastia com balão foi gradualmente substituída pelo implante de novo stent, especialmente com a disponibilidade dos stents farmacológicos.

IMPLANTE DE NOVO STENT PARA REESTENOSE DE STENT CONVENCIONAL

Atualmente, o implante de novo stent é a abordagem mais utilizada. No estudo RIBS I, os stents convencionais demonstraram bons resultados quando comparados ao balão isolado, porém com eficácia variável, dependendo do diâmetro de referência do vaso.¹⁰ Alguns pequenos estudos sugeriram benefício no uso de stents revestidos com sirolimus ou com paclitaxel para o tratamento de reestenose de stents convencionais. Esse benefício foi confirmado em estudos randomizados.

O estudo ISAR-DESIRE incluiu 300 pacientes com reestenose de stent convencional randomizados para tratamento com stent revestido com sirolimus ou com paclitaxel, ou balão isolado. Aos seis meses, houve

redução significativa nas taxas de reestenose clínica e angiográfica, favoráveis ao stents farmacológicos em relação ao balão isolado. Na comparação entre sirolimus e paclitaxel, a perda luminal tardia foi significativamente menor com o sirolimus, e houve vantagem para o sirolimus em termos de reestenose angiográfica, de reestenose clínica e de eventos cardíacos adversos maiores, porém sem atingir significância estatística (Figura 13.2).¹¹

O estudo RIBS II confirmou esses achados em 150 pacientes com reestenose de stent convencional, que foram randomizados para tratamento com stent revestido com sirolimus ou balão isolado. Observou-se, no seguimento angiográfico aos nove meses, que os stents com sirolimus foram associados a uma redução significativa na recorrência da reestenose (11% *versus* 39%) e na necessidade de revascularização do vaso-alvo (11% *versus* 30%).¹² Bons resultados também foram obtidos no tratamento de reestenose intra-stent complexa (difusas, proliferativas ou oclusivas) com os stents revestidos com sirolimus, observando-se, aos nove meses, taxas de reestenose binária e de revascularização do vaso-alvo de 17% e 8%, respectivamente.¹³

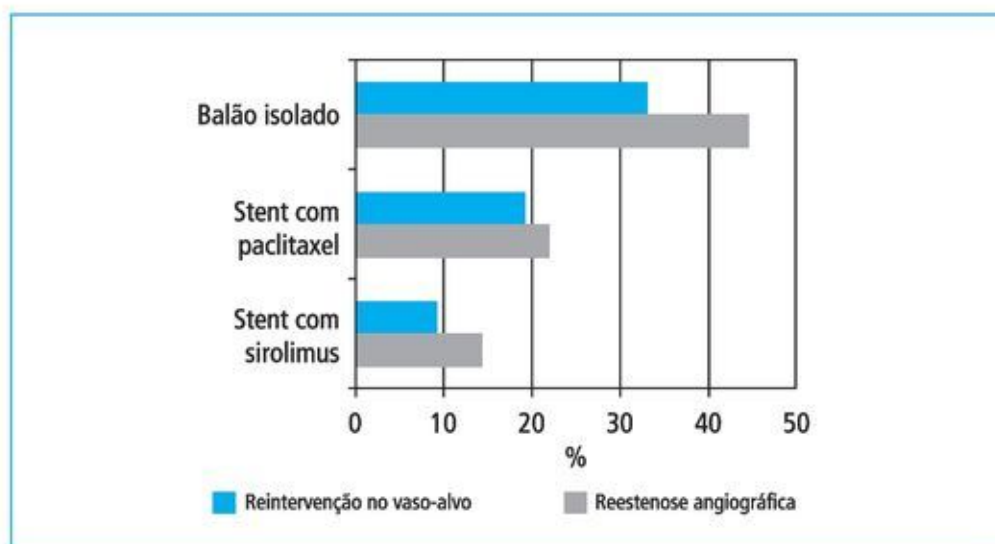


Figura 13.2. Comparação entre stent com sirolimus, stent com paclitaxel e balão isolado para reestenose de stent convencional (estudo ISAR DESIRE).

Dessa forma, tanto as diretrizes americanas (ACC/AHA/SCAI) como as européias (ESC) apontaram evidência favorecendo a utilização de stents farmacológicos para o tratamento da reestenose intra-stent. No entanto, essas mesmas diretrizes também sugeriram a braquiterapia como forma de tratamento.^{14,15}

BRAQUITERAPIA PARA REESTENOSE DE STENT CONVENCIONAL

Dois estudos recentes compararam a braquiterapia com os stents farmacológicos para o tratamento de reestenose de stent convencional, demonstrando benefício significativo para os stents farmacológicos, tanto com paclitaxel quanto com sirolimus, na redução da recorrência de reestenose aos nove meses. Os mecanismos presumidos de vantagem dos stents revestidos sobre a braquiterapia são o maior ganho luminal agudo, com o implante do stent ao lado de taxas semelhantes ou inferiores de perda luminal tardia (Figura 13.3).^{16,17}

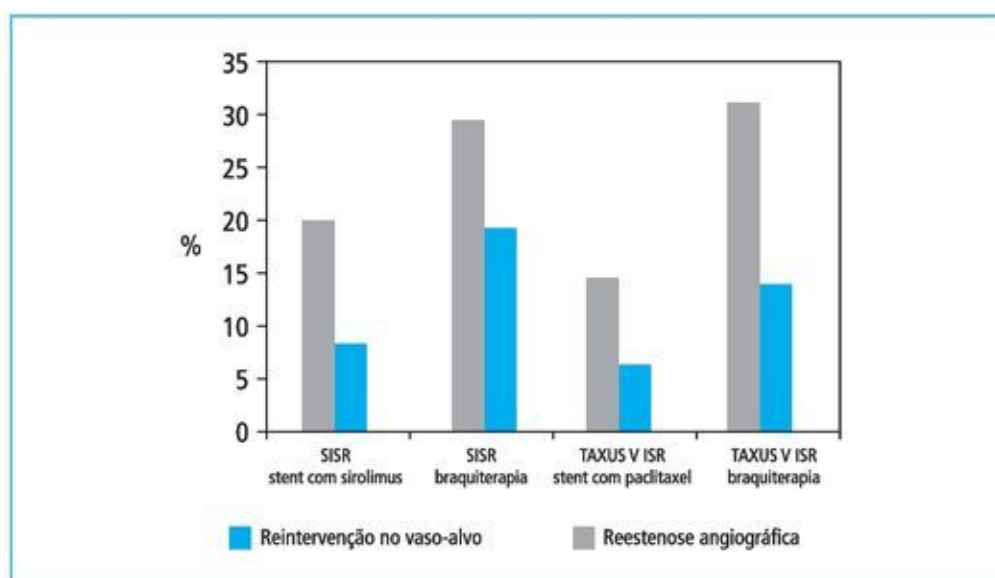


Figura 13.3. Stent farmacológico *versus* braquiterapia para reestenose de stent convencional (estudos SISR e TAXUS V ISR).

Mais recentemente, uma metanálise incluindo quatro estudos randomizados com 1.230 pacientes com reestenose de stent convencional confirmou os melhores resultados obtidos com o tratamento com stents revestidos com sirolimus ou com paclitaxel quando comparados a balão isolado e/ou a braquiterapia.¹⁸

Diante dos dados anteriores, a braquiterapia tem sido praticamente abandonada como terapêutica para reestenose de stent, cedendo espaço para os stents farmacológicos.

TRATAMENTO PERCUTÂNEO PARA REESTENOSE DE STENT FARMACOLÓGICO

A reestenose de stents farmacológicos, apesar de pouco freqüente, representa um problema clínico importante, na medida em que ocorre principalmente nos pacientes com características clínicas e lesões complexas. Sabe-se que a reestenose de stent farmacológico, especialmente dos revestidos com sirolimus, é predominantemente focal (em borda proximal), portanto mais favorável a retratamento percutâneo.⁴ Soma-se a isso o resultado de pequenos estudos observacionais demonstrando segurança no retratamento percutâneo.

O retratamento percutâneo com stent convencional, balão isolado ou braquiterapia foi avaliado em uma série de 22 pacientes do estudo SIRIUS com reestenose de stent revestido com sirolimus (91% focal), que necessitaram de reintervenção da lesão-alvo guiada por isquemia no primeiro ano de seguimento. Esses pacientes foram tratados a critério do operador. Após um ano da reintervenção, cinco pacientes necessitaram de novo procedimento de revascularização (23%).¹⁹ Por sua vez, o retratamento com novo stent farmacológico foi avaliado em uma série de 84 pacientes com reestenose clínica de stent farmacológico, e mostrou taxa de nova revascularização após um ano de seguimento de 28%.²⁰

No InCor HC-FMUSP, 820 pacientes foram submetidos a implante de stent farmacológico em um período de dois anos. No seguimento desses pacientes, quinze deles foram submetidos a retratamento percutâneo, em decorrência de reestenose do stent farmacológico. Nessa série, houve predomínio de reestenose focal (87%), sendo realizado retratamento percutâneo com balão isolado (29%) ou novo stent farmacológico (71%). Apesar da alta complexidade clínica e angiográfica desses pacientes, ob-

servou-se uma taxa de sobrevida livre de eventos cardiovasculares adversos maiores, em quinze meses, de 68%, com apenas um óbito tardio e de causa não cardíaca.²¹

Apesar dessas evidências, não há estudos randomizados disponíveis comparando as formas de tratamento para a reestenose de stents farmacológicos, e pouco se conhece sobre os preditores de falha do retratamento. No entanto, parece claro que a reestenose de stent farmacológico pode ocorrer por diversos mecanismos, e que a compreensão do mecanismo principal para determinado paciente é fundamental para individualizar melhor a terapêutica. Nesse sentido, não apenas o conhecimento detalhado do procedimento de implante do stent farmacológico que evoluiu para reestenose, mas também uma avaliação ultra-sonográfica intracoronária do stent podem ser valiosos.

Reestenoses do tipo focal localizadas na borda do stent respondem bem ao implante de um novo stent farmacológico. Por outro lado, reestenoses focais intra-stent decorrentes de hipoexpansão das hastes podem ser tratadas com balão isolado. Reestenoses não focais, envolvendo toda a extensão do stent, sugerem a possibilidade de resistência à droga antiproliferativa utilizada, sendo pertinente recomendar o implante de um novo stent farmacológico recoberto por uma droga antiproliferativa de outra classe. Embora esta estratégia tenha alcançado bons resultados, não demonstrou superioridade ao implante de novo stent farmacológico com a mesma droga em um estudo não randomizado, incluindo 174 pacientes e 201 lesões com padrões de reestenose não selecionados.²²

Apesar da falta de evidências definitivas, o retratamento percutâneo para reestenose de stent farmacológico, especialmente do tipo focal, parece seguro e associado a taxas relativamente baixas de recorrência da obstrução luminal e de eventos cardiovasculares adversos maiores. Entretanto, ênfase na prevenção da reestenose e receptividade para novos tratamentos mais efetivos são recomendações apropriadas.

TERAPIAS PROMISSORAS — ANGIOPLASTIA COM BALÃO REVESTIDO COM DROGA

Diante dos resultados subótimos do tratamento percutâneo da reestenose dos stents e das incertezas relativas ao seguimento tardio, especialmente em relação ao risco de trombose tardia e ao uso prolongado de

antiagregação plaquetária dupla, novas abordagens têm sido avaliadas.²³ A utilização de balões revestidos com drogas antiproliferativas falhou em prevenir reestenose para lesões *de novo*; no entanto, essa técnica pode ter aplicação para o tratamento da reestenose intra-stent. Um pequeno estudo comparou o balão revestido com paclitaxel com o balão sem revestimento no tratamento da reestenose de stent convencional, demonstrando benefício significativo em termos de redução da perda luminal tardia em seis meses e da necessidade de revascularização da lesão-alvo aos doze meses, favorável ao balão revestido. Esse resultado preliminar é surpreendente, na medida em que os valores de perda luminal obtidos com o balão revestido foram bem inferiores àqueles habitualmente obtidos com os stents farmacológicos de primeira geração. Estudos adicionais são necessários para avaliar a utilidade potencial dessa tecnologia.²⁴

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Na prática clínica, raramente se indica cirurgia especificamente para tratamento de reestenose de stent, salvo em situações de sucessivas recorrências da reestenose com refratariedade ao tratamento clínico. A indicação cirúrgica não deve ser diferente da preconizada em outras situações, recaindo especialmente para os pacientes com lesões de tronco da coronária esquerda, lesões multiarteriais complexas (oclusões crônicas, lesões em bifurcação, lesões ostiais e vasos finos), disfunção ventricular e diabetes, sobretudo se puderem receber enxertos arteriais e não apresentarem comorbidades limitantes a cirurgia.

CONCLUSÕES

De uma maneira extremamente simplificada, pode-se resumir que a reestenose do stent convencional pode ser tratada com um stent farmacológico, e que a reestenose do stent farmacológico também pode ser tratada com um novo stent farmacológico. No entanto, o manejo dos pacientes com reestenose de stent é bem mais complexo e necessita ser individualizado, considerando-se fatores como a forma de apresentação clínica da reestenose, as comorbidades do paciente, os antecedentes de angioplastias e de cirurgia de revascularização miocárdica, as informações referentes ao

procedimento do implante do stent que evoluiu com reestenose, a classificação ou o tipo angiográfico de reestenose, a complexidade morfológica da lesão e mesmo a presença de outras lesões coronárias que requeiram intervenção. Consiste-se, portanto, em essência, em uma decisão em relação à necessidade de nova revascularização miocárdica e da melhor forma de fazê-la em um paciente que, por alguma razão, não respondeu de modo ideal a um tratamento de revascularização miocárdica percutânea prévio com implante de stent.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

1. O tratamento da reestenose de stent inclui o tratamento clínico e as medidas de prevenção secundária para doença arterial coronária. A reintervenção coronária deve ser indicada com base em informações anatômicas e funcionais, especialmente para os pacientes com angina e isquemia refratária ao tratamento clínico otimizado.
2. A principal forma de reintervenção é a percutânea. Os stents farmacológicos mostraram-se superiores a balão e/ou braquiterapia para tratamento da reestenose de stent convencional.
3. A reestenose do stent farmacológico pode resultar de problemas técnicos relacionados ao seu implante ou de resistência à medicação antiproliferativa, entre outros fatores. O ultra-som intracoronário ajuda a definir o mecanismo de reestenose, orientando o tratamento. Na maioria dos casos, o implante de novo stent farmacológico parece seguro e apresenta bons resultados.
4. A cirurgia é uma alternativa de tratamento reservada para casos selecionados.
5. Novas abordagens de tratamento encontram-se em investigação. Até o momento, a melhor estratégia para tratamento da reestenose de stent ainda é a sua prevenção, realizada na indicação criteriosa e no implante adequado da prótese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients. *Circulation* 2004; 109:1366-1370.
2. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniček S et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:2293-2300.
3. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS et al. Angiographic patterns of In-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100:1872.
4. Corbett SJ, Cosgrave J, Melzi G, Babic R, Biondi-Zoccai GGL et al. Patterns of restenosis after drug-eluting stent implantation: insights from a contemporary and comparative analysis of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *European Heart J* 2006; 27:2330-2337.
5. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GGL, Airolidi F, Chieffo A et al. Drug-eluting Stent Restenosis – The Pattern Predicts the Outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2399-404.
6. Chen MS, John JM, Chew DP et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am J Cardiol* 2002; 151:1260.
7. Meireles GC, Lemos PA, Ambrose JA, Ribeiro E, Horta PE et al. Luminal recovery from six to twelve months after implantation of “thicker strut” coronary stents. *Am J Cardiol* 2004; 93(2):210-3.
8. Ribeiro, E.E. Angioplastia convencional na reestenose coronária após implante de stent. Importância do ultra-som intracoronário. São Paulo, 2000. 124 p. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Unifesp.
9. Bossi I, Klersy C, Black AJ et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1569.
10. Alfonso F, Auge JM, Zueco J et al. Long-term results (three to five years) of the Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:756.
11. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent versus balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized control trial. *JAMA* 2005; 293:165.
12. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty versus elective Sirolimus-eluting stent (RIBS II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2152.
13. Migliorini A, Shehu M, Carrabba N et al. Predictors of outcome after sirolimus eluting-stent implantation for complex in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96:1110.

14. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. ACC-AHA-SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention a report of the American College of Cardiology – American Heart Association Task Force of Practice Guidelines (ACC-AHA-SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:e1.
15. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804.
16. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, McGarry T et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents - The TAXUS V ISR trial. *JAMA* 2006; 295:1253-1263.
17. Holmes D, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J et al. Sirolimus-eluting stents versus vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents - The SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1264-1273.
18. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Pérez-Viscayno MJ et al. Effectiveness of drug-eluting stent in patients with bare-metal in-stent restenosis - meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:616-23.
19. Moussa ID, Moses JW, Kuntz RE, Holmes D, Popma JJ et al. The fate of the patients with clinical recurrence after sirolimus-eluting stent implantation - a two-year follow-up analysis from the SIRIUS trial. *Am J Cardiol* 2006; 97:1582-1584.
20. Mishkel GJ, Moore AL, Markwell MA, Shelton MC, Shelton ME. Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:181-184.
21. Falcão BA, Ribeiro EE, Falcão JL, Horta PE, Lemos PA et al. Resultados tardios da reintervenção percutânea para tratamento da reestenose de stent farmacológico. *Rev Bras Cardiol Invas* 2007; 15(2):177.
22. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, Biondi-Zoccai GGL, Babic R et al. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. *Am Heart J* 2007; 153:354-9.
23. Lemos PA, van Mieghem CAG, Arampatzis CA, Hoye A, Ong ATL et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention - late angiographic and clinical outcomes. *Circulation* 2004; 109:2500-2502.
24. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355:2113.

Intervenção coronária percutânea em situações especiais

João Luiz A. A. Falcão
Eulógio E. Martinez

INTRODUÇÃO

O grande número de estudos clínicos desenvolvidos na atualidade e a facilidade de difusão do conhecimento, graças à democratização da internet, faz-nos pensar que são poucas as situações não “resolvidas” com a pesquisa nos bancos de dados eletrônicos disponíveis para a área médica. Entretanto, na verdade, parte significativa dos problemas encontrados na prática diária foge do perfil dos casos abordados em grandes estudos randomizados. Neste capítulo, será discutida a realização de ICP em situações especiais que representam um dilema para o clínico e o hemodinamicista, e que frequentemente não têm uma clara definição de conduta na ótica da medicina baseada em evidência.

PONTE MIOCÁRDICA

A ponte miocárdica (PM) é uma banda de músculo cardíaco que reveste um segmento da artéria coronária, podendo causar compressão sistólica e isquemia miocárdica. Embora presente em até 85% das autópsias, ocorre apenas em cerca de 2,5% dos cateterismos.¹ Mais difícil que diagnosticar é caracterizar a PM como a etiologia dos sintomas do paciente. Uma vez que haja isquemia atribuível a PM, a maior parte dos pacientes pode ser tratada clinicamente. O exercício físico desencadeia sintomas anginosos nesses

pacientes por aumento do inotropismo, e, portanto, deve ser restringido. Os betabloqueadores e os bloqueadores de canais de cálcio são os pilares do tratamento. Os nitratos potenciam a ação compressiva da PM e estão contra-indicados; já a aspirina está indicada. Alternativas de tratamentos mais invasivas são restritas para uma porção muito reduzida de casos refratários ao manejo clínico, nos quais estudos invasivos comprovem o papel da PM como causadora de isquemia. Sabe-se que o grau e a extensão da compressão da coronária pela ponte variam conforme o estado hemodinâmico do paciente e a contratilidade do miocárdio. Nesse sentido, preconiza-se que as provas funcionais e a avaliação de comprimento das PM sejam realizadas sob a infusão de dobutamina, por seu efeito inotrópico positivo que é capaz de demonstrar a extensão da compressão vascular. Métodos invasivos para avaliação de isquemia baseados nas medidas de fluxo (padrão em “ponta de dedo”) e de pressão (análise da RFF diastólica) intracoronários têm sido úteis para definir a importância clínica da PM.² O ultra-som intracoronário (USIC) deve ser usado pré-procedimento, e pode evidenciar placas obstrutivas proximais à PM, muitas vezes não identificadas à angiografia, e aferir o comprimento da PM antes da escolha do stent.³ O emprego do stent é essencial para abolir a compressão sistólica, sendo um tratamento seguro e eficaz.⁴ Deve-se, entretanto, reconhecer que há limitações do stent para o tratamento de PM muito extensas: maior risco de reestenose, recobrimento inadequado do segmento intramiocárdico e risco de desproporção do stent em relação aos diâmetros de referência proximal e distal. Nessa situação, a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) pode ser considerada.

ÂNGINA VASOESPÁSTICA

Os espasmos coronários são caracterizados por episódios de angina associados com supradesnivelamento transitório do segmento ST ao eletrocardiograma. O espasmo ocorre com maior frequência em vasos doentes, afetando um território adjacente (distância inferior a 1 cm) a uma placa aterosclerótica. Tabagismo, uso de cocaína, estresse agudo e hiperventilação são desencadeantes de vasoespasma em pacientes com doença aterosclerótica mínima ou ausente ao cateterismo. O uso de testes provocativos de vasoespasma no laboratório de hemodinâmica (teste com ergonovina)

é controverso, em vista do risco de complicações potencialmente graves (0,5% a 2% dos procedimentos), como espasmo refratário, infarto, fibrilação ventricular, bloqueio atrioventricular e morte. Além do que, na maioria das situações esses testes não alteram a terapêutica a ser empregada. O tratamento medicamentoso é preconizado como terapia de primeira escolha.⁵ Os sintomas agudos são usualmente revertidos com nitrato e bloqueadores de canais de cálcio, fármacos que devem ser titulados e empregados cronicamente em altas doses, caso haja recorrência dos sintomas. O uso de estatinas visando modificar a composição das placas ateroscleróticas relacionadas ao espasmo está indicado. Os betabloqueadores e o ácido acetilsalicílico (bloqueador da síntese de prostaciclina), medicamentos de primeira linha no tratamento da doença aterosclerótica, são contra-indicados nesta situação; exceto se houver doença aterosclerótica significativa associada.⁶ Apesar da terapêutica farmacológica máxima, entre 5% e 30% dos pacientes mantêm-se sintomáticos, e apresentam risco de infarto ou morte súbita arritmica durante os episódios de espasmo. A angiografia estratifica bem este grupo: aqueles sem lesões obstrutivas graves têm excelente prognóstico (sobrevida > 95% em 5 anos); enquanto os multiarteriais, com lesões obstrutivas importantes e/ou com histórico de fibrilação ventricular associado a episódio de espasmo, têm mal prognóstico.^{7,8} Como regra, o emprego de stent está contra-indicado na presença de lesão focal ou aterosclerótica mínima, porém pode ser muito efetivo quando o espasmo localiza-se em segmentos com obstrução aterosclerótica leve a moderada. Pacientes com lesões obstrutivas importantes e evidência de angina variante também se beneficiam do tratamento percutâneo, mas devem ser mantidos com bloqueadores de canais de cálcio e nitrato cronicamente após a ICP pelo risco de apresentarem espasmo em outro sítio arterial.⁹

ANOMALIAS DE CORONÁRIAS

Anomalias de coronárias ocorrem em até 5% dos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco.¹⁰ Habitualmente, apenas os portadores de coronária anômala originada no seio aórtico contralateral apresentam risco de estenose funcional do vaso. Acreditava-se que o mecanismo indutor de isquemia nesses pacientes fosse a compressão da coronária entre a artéria pulmonar e a aorta durante o esforço, por dilatação e aumento

da pressão da artéria pulmonar. Atualmente, muitos defendem que a origem contralateral da artéria, habitualmente associada com um trajeto inicial intramural, pode resultar em dobra da artéria sobre si mesma (intussuscepção) e compressão da artéria na sua origem por elevação da pressão na raiz da aorta durante o esforço. O USIC tem comprovado a compressão sistólica no trajeto intramural da artéria como etiologia da isquemia (Figura 14.1). Estes pacientes têm risco de morte súbita durante exercício físico intenso – geralmente observada em jovens atletas. Queixas de palpitações, dispnéia aos esforços e síncope em indivíduos jovens durante o esforço podem apontar para o diagnóstico. A restrição dos exercícios físicos tem prevenido a maior parte destes eventos. Em adultos de meia idade, sintomas anginosos atípicos (usualmente em mulheres) podem ocorrer durante o desenvolvimento de hipertensão. As queixas diminuem com o envelhecimento, possivelmente em decorrência da diminuição da complacência da aorta. A ICP tem sido recomendada na presença de sintomas anginosos incapacitantes ou alto risco de morte súbita – em especial, se houver grande área isquêmica a avaliação por métodos não invasivos, ou estenose do trecho intramural maior que 50% em diâmetro em relação ao vaso distal. Sugere-se o uso do USIC durante a ICP a fim de guiar a escolha do stent e avaliar a adequada expansão do mesmo, o que pode ser difícil à angiografia pela angulação da porção intramural da artéria.

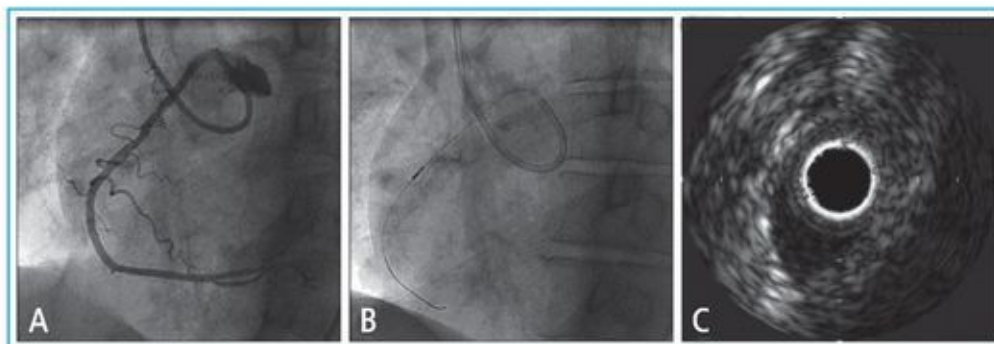


Figura 14.1. A: Cineangiograma em projeção oblíqua anterior esquerda. Coronária direita anômala originada do seio esquerdo. B: Passagem de ultra-som intracoronário. C: Ultrasonograma demonstrando coronária com luz ovalada, comprimida extrinsecamente no seu trecho proximal (trajeto intramural).

DISSECÇÃO ESPONTÂNEA DE CORONÁRIA

Esta é uma causa rara de síndrome coronária aguda (SCA) ou morte súbita. Costuma afetar mulheres jovens no período periparto ou em uso de contraceptivos orais. A fisiopatologia é desconhecida, sendo observada uma angeíte periadventicial eosinofílica à histopatologia. Diferentemente da dissecção intimal aterosclerótica, esta ocorre entre a média e a adventícia, o que ocasionalmente não gera *flap* visível à angiografia, dificultando o diagnóstico. O USIC auxilia no diagnóstico, demonstrando compressão da luz verdadeira, hematoma intramural e por vezes uma lâmina de dissecção, acompanhada por uma falsa luz. O tratamento clínico conservador (anticoagulação e imunossupressores) tem sido bem sucedido em alguns casos, relatando-se a reabsorção do hematoma de parede e restauração da luz do vaso próxima a normalidade. A ICP está indicada se existe obstrução luminal significativa com restrição ao fluxo, e usualmente associa-se com implante de múltiplos stents para recobrir toda extensão do hematoma e prevenir sua progressão (Figura 14.2).¹¹

PACIENTES DE ALTO RISCO PARA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA

Não raramente os hemodinamicistas são questionados quanto à possibilidade de efetuar procedimentos percutâneos em pacientes considerados de alto risco para o tratamento cirúrgico. A decisão sobre a realização de tais procedimentos é com frequência um problema complexo, e deve levar em consideração particularidades de cada caso. Entretanto, alguns questionamentos universais, explicitados a seguir, devem ser feitos antes da tomada de decisão clínica.

A revascularização beneficiará o paciente?

Para esta resposta, deve-se primeiramente avaliar se o tratamento clínico não pode ser melhorado. Uma vez que o mesmo esteja otimizado, deve-se considerar que benefícios a revascularização pode proporcionar, os quais se resumem à melhoria dos sintomas isquêmicos e/ou ao aumento da sobrevida – este último restrito a pacientes agudos, multiarteriais ou com disfunção ventricular isquêmica. Desse modo, se o paciente não se enquadra

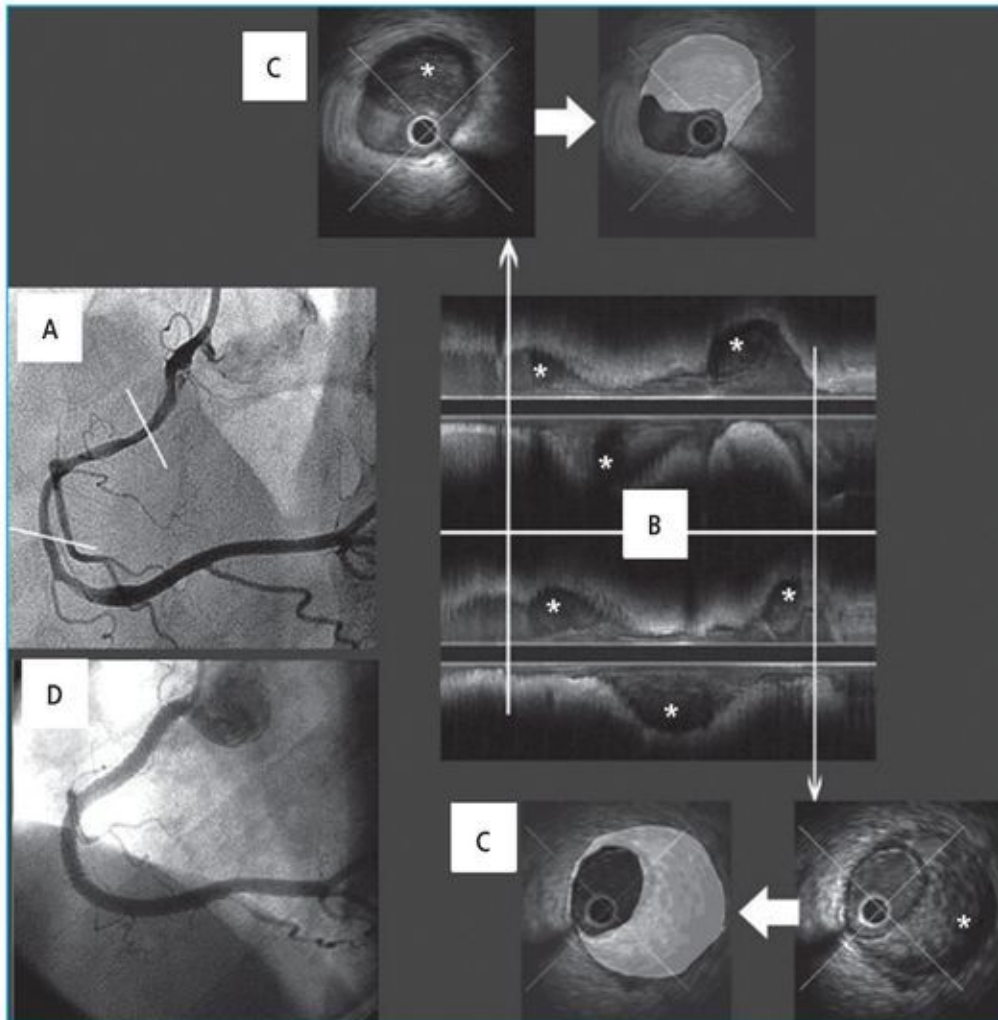


Figura 14.2. A: Cineangiograma em projeção oblíqua anterior esquerda. Observar aspecto angiográfico de dissecção espontânea da coronária direita. B: Eixo transversal de ultra-sonograma de coronária, observar a extensão da dissecção de coronária e do hematoma de parede(*). C: Dois cortes longitudinais de ultra-sonograma, observar o hematoma de parede (*) e compressão extrínseca da luz. D: Resultado final pós-angioplastia com emprego de três stents.

nesta categoria, justifica-se a revascularização apenas na presença de angina limitante ou refratária ao tratamento clínico. Por outro lado, mesmo que o paciente pertença a um subgrupo de alto risco, se for portador de condição clínica que limite sua expectativa de vida é provável que a revascularização não melhore a sobrevivência, atuando apenas sobre os sintomas anginosos.^{12,13}

A anatomia coronária do paciente favorece algum procedimento?

Lesões em TCE, múltiplos vasos, bifurcações, ostiais e oclusões crônicas muito calcificadas ou tortuosas são desfavoráveis à ICP. Cirurgia torácica prévia, múltiplos enxertos empregados, enxertos venosos e/ou arteriais patentes desfavorecem uma nova CRM. Lesões extensas, calcificação difusa e vasos de pequeno calibre ou com lesões muito distais dificultam ambos os métodos.

As comorbidades do paciente favorecem a ICP, mesmo que incompleta ou paliativa, em detrimento da cirurgia?

Demência, doença cerebrovascular, DPOC, deformidade esquelética importante, insuficiência renal dialítica, insuficiência hepática e câncer com limitada expectativa de vida associam-se com pós-operatório cirúrgico complicado e altas taxas de morbimortalidade – o que favorece a ICP, mesmo que paliativa.¹⁴

PACIENTES EM USO DE ANTICOAGULANTE ORAL

Pacientes em uso crônico de anticoagulante oral representam até 5% da população tratada com ICP. Aqui estão incluídos: portadores de fibrilação atrial crônica (FAc), portadores de valvas metálicas e pacientes com tromboembolia prévia. Se o paciente necessita realizar ICP eletiva, deve-se a princípio avaliar os riscos relacionados com a suspensão da anticoagulação. Este risco varia em geral entre 2% e 10% ao ano, conforme a condição clínica (Tabela 14.1).¹⁵

A despeito de seu efeito protetor, a manutenção de terapia anticoagulante periprocedimento pode aumentar os riscos de complicações hemorrágicas. Se o risco é pequeno, pode-se suspender a anticoagulação e introduzir terapia antiplaquetária dupla, realizando o procedimento nos moldes habituais. A aspirina isolada fornece alguma proteção quanto a eventos tromboembólicos (cerca de 25% do efeito protetor do anticoagulante), a qual pode ser potencializada com o emprego do tienopiridínico.¹⁶ O uso de stents convencionais permite o retorno mais rápido à terapia anticoagulante, em vista do menor tempo de dupla terapia antiplaquetária “obrigatória”

Tabela 14.1. Escore para avaliar o risco de eventos tromboembólicos em portadores de fibrilação atrial crônica ("CHADS2 score")

Fator de risco	Pontos*
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Hipertensão arterial	1
Idade > 75 anos	1
Diabetes melito	1
AVC ou AIT prévios	2

* Risco de AVC em 100 pacientes-ano: 0 pontos = 1,9%; 1 ponto = 2,8%; 2 pontos = 4%. Pacientes com mais de 2 pontos têm moderado/alto risco de eventos (por exemplo, 6 pontos = 18,2%).

(um mês). Esta estratégia é válida para pacientes com FAc com critérios de baixo risco para eventos trombóticos. Se o risco de eventos for elevado (portadores de valva metálica, tromboembolia progressiva ou portadores de FAc com alto risco de eventos), deve-se manter o paciente anticoagulado no periprocedimento. Para procedimentos eletivos, habitualmente suspende-se o anticoagulante oral 3 a 4 dias antes e inicia-se heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada em dose plena. A aspirina e o clopidogrel são utilizados rotineiramente como em qualquer angioplastia. Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa são empregados a critério do hemodinamicista. O anticoagulante oral é reiniciado 1 a 2 dias após o procedimento, e a heparina é suspensa após o INR atingir níveis terapêuticos (em torno de 2).¹⁷ Consideram-se o momento da suspensão do efeito do anticoagulante oral e o momento de sua reintrodução como períodos de maior risco para complicações. O uso de terapia tripla (aspirina, clopidogrel e anticoagulante oral) associa-se com maior risco de complicações hemorrágicas.¹⁸ Os stents convencionais estão indicados por minimizarem o tempo de uso "obrigatório" de antiplaquetários neste contexto. Em vista da maior parte dos eventos trombóticos pós-stent associarem-se com a suspensão do clopidogrel, acredita-se que, havendo necessidade de suspensão de antitrombóticos e antiplaquetários por hemorragia, deve-se considerar fortemente a manutenção de pelo menos esta medicação.

Se o paciente apresenta SCA e necessita realizar uma ICP de urgência, sugere-se o emprego de antiplaquetários e anticoagulantes nas doses usuais. Nessa condição, é provável o aumento da incidência de sangramentos, especialmente aqueles relacionados ao sítio de punção arterial. Embora a

vitamina K possa ser usada para minimizar as hemorragias antes da retirada do introdutor, achamos prudente tentar evitar seu uso pelo risco de efeito pró-trombótico. Sempre que possível, é sugerido o emprego da via radial, pelo menor risco de complicações hemorrágicas. Caso utilize-se a via femoral, dispositivos percutâneos para oclusão arterial podem ser empregados. Se estes não estiverem disponíveis, efetuar a retirada manual do introdutor se $\text{INR} \leq 1,6$ e o tempo de coagulação ativado (TCA) < 150 segundos.¹³ Plasma fresco congelado deve ser empregado sempre que houver sangramento importante no sítio de punção a despeito dos cuidados anteriores.

NEFROPATAS

Em vista da elevada incidência de coronariopatia, principal causa de morte nesta população, os nefropatas são um grupo crescente entre os tratados com ICP. Esses pacientes apresentam risco elevado de nefropatia por contraste e complicações congestivas periprocedimento. Sugere-se minimizar o uso de contraste (preferencialmente isosmolar e não iônico) e proceder profilaxia para nefropatia por contraste pré-procedimento. Ademais, apesar dos ajustes preconizados das doses das medicações, sabe-se que tanto complicações hemorrágicas quanto complicações isquêmicas pós-procedimento têm incidência aumentada conforme se reduz o *clearance* de creatinina.¹⁹ Por seu metabolismo predominantemente hepático, a aspirina e o clopidogrel podem ser usados nas doses usuais. O uso de inibidores da glicoproteína está associado com maior risco de sangramento. No Brasil, dispomos do tirofiban e do abciximab. O tirofiban é uma droga de eliminação renal; sendo assim, deve-se empregar metade da dose em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min. O abciximab tem eliminação hepática, e não precisa ter sua taxa de infusão corrigida. A anticoagulação pode ser efetuada com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (dose corrigida).

HEPATOPATAS E PORTADORES DE DEFICIÊNCIA DE FATORES DE COAGULAÇÃO

Estes pacientes não apresentam incidência de coronariopatia acima da média da população, porém possuem elevado risco de sangramento em quaisquer procedimentos invasivos, em especial os de grande porte. Em

decorrência disso, tem-se optado por ICP quando da ocorrência de coronariopatia obstrutiva grave nestes pacientes.²⁰ O emprego de antiplaquetários neste grupo pode ser problemático. Nesse contexto, recomenda-se a utilização de stents convencionais, pelo menor tempo de dupla terapia antiplaquetária “obrigatória”. A aspirina deve ser usada com cautela, e ocasionalmente contra-indicada se existe histórico de hemorragia do trato gastrointestinal. O clopidogrel parece associar-se com menor risco de sangramento gastrointestinal, sendo o antiplaquetário de escolha. O uso de inibidores da glicoproteína não é bem estudado, devendo-se restringir a casos selecionados. Em decorrência da eliminação predominantemente renal, o tirofiban não necessita ter sua dose ajustada. As heparinas podem ser utilizadas nas doses habituais com segurança. Na vigência de sangramento, administrar vitamina K pode ser pouco efetivo. Nessa situação, o uso de plasma fresco congelado e a reposição de fatores de coagulação específicos são preconizados.²¹

TROMBOCITOPÊNICOS E PORTADORES DE DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Pacientes com trombocitopenia ou distúrbios da função plaquetária são raramente encaminhados para ICP. Na prática diária, na maior parte das vezes a trombocitopenia é atribuída ao uso de medicações. O modelo clínico mais estudado é o da trombocitopenia induzida por heparina, em que se preconiza o uso de inibidores diretos da trombina (bivalirudina, hirudina ou argatroban – não disponíveis no país) em substituição à heparina durante a internação e realização da ICP.²² Para as demais situações, pouco se tem estabelecido. De um modo geral, se o procedimento for eletivo sugere-se tentar corrigir o distúrbio causador da plaquetopenia antes da intervenção. Para procedimentos de urgência, se os níveis de plaquetas se encontrarem muito baixos ($< 50.000/\text{mm}^3$), deve-se efetuar transfusão pré-procedimento. Os antiplaquetários (aspirina e clopidogrel) têm sido indicados nas doses habituais, exceto se houver petéquias ou sangramentos menores. Nessa condição, reduz-se a dose da aspirina (50 mg/dia) e minimiza-se o tempo de uso do clopidogrel através do emprego de stent convencional. Se existir contra-indicação formal para o clopidogrel em decorrência de sangramento maior, pode-se considerar o uso do balão isolado. Lembrar que antiplaquetários e inibidores da glicoproteína podem induzir plaquetopenia.²³

PACIENTES EM PROGRAMAÇÃO CIRÚRGICA

Pacientes coronariopatas têm risco aumentado de infarto do miocárdio e morte no pós-operatório de cirurgias não cardíacas. A maioria dos consensos recomenda a investigação cardiovascular pré-operatória para pacientes de alto risco, indicando o emprego de betabloqueadores e cuidados pós-operatórios mais intensivos nesse grupo.²⁴ A revascularização miocárdica pré-operatória eletiva tem sido recomendada sempre que possível, em pacientes multiarteriais e/ou com disfunção ventricular, em vista do benefício de sobrevivência ofertado por essa terapêutica a médio e a longo prazo.^{12,13} Porém, os maiores estudos randomizados neste tema (CARP e DECREASE-V) não demonstraram benefício da revascularização miocárdica profilática em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia vascular.^{25,26} Pacientes com lesão de TCE e disfunção ventricular grave (FEVE \leq 20%) foram praticamente excluídos desses estudos, sendo possivelmente útil o emprego desta conduta em subgrupos com elevadíssimo risco pré-operatório.

Uma vez que se opte pela realização de intervenção percutânea antes da cirurgia não cardíaca, deve-se considerar três possibilidades terapêuticas: angioplastia com balão, uso de stents convencionais e emprego de stents farmacológicos. O emprego do balão isolado tem declinado progressivamente. Esse fato pode ser explicado pela maior incidência de dissecação de placa e trombose aguda/subaguda; bem como pelas maiores taxas de reestenose – por vezes manifestada em curto espaço de tempo pós-procedimento (recolhimento elástico) – em relação ao emprego dos stents. Acredita-se que a realização de cirurgia muito precocemente após a angioplastia com balão pode expor a artéria recém danificada ao ambiente pró-trombótico do pós-operatório, intensificando o risco de eventos. Por outro lado, a intervenção cirúrgica tardia pode retirar do paciente o ganho de realizar o procedimento na ausência de obstruções coronárias significativas, em vista do alto risco de reestenose pós-balão (cerca de 40%).

O emprego dos stents é cada vez mais universal nas ICP. Algumas séries de casos têm alertado para o problema de realizar procedimentos cirúrgicos em pacientes tratados com stent. Kaluza et al. descreveram como catastrófica (mortalidade de 32%) a realização de procedimentos cirúrgicos não cardíacos em pacientes que implantaram stents há menos de seis semanas.²⁷ Nessa série, todas as mortes e infartos ocorreram em período inferior a duas

semanas do procedimento, presumivelmente relacionadas à trombose do stent e associadas com a suspensão de pelo menos um dos antiplaquetários antes da cirurgia. Por outro lado, houve três (60%) mortes entre os cinco pacientes que realizaram cirurgia em vigência de terapia antiplaquetária dupla – todas associadas com sangramentos maiores. Séries mais recentes estenderam o período de observação até 90 dias após a ICP, e têm sugerido um risco aumentado para a realização de procedimentos cirúrgicos até seis semanas após o implante de stent.²⁸ Esse risco tem sido atribuído à morte súbita e/ou ao infarto do miocárdio no pós-operatório, em especial no subgrupo de pacientes que suspendeu o uso de tienopiridínico antes da cirurgia. Entretanto, o emprego do tienopiridínico não evita completamente a ocorrência de trombose de stent, e pode associar-se a um maior risco de sangramento grave ou potencialmente fatal – em especial se utilizado até cinco dias antes da cirurgia. Desse modo, sugere-se que a cirurgia eletiva seja postergada por pelo menos seis semanas após o implante do stent, quando então o risco de trombose é minimizado e a suspensão do tienopiridínico pré-procedimento é segura. Ao lembrarmos que a reestenose dos stents convencionais inicia-se por volta de dois meses após a intervenção percutânea, é provável que o intervalo entre seis e oito semanas seja o período ótimo para a realização de cirurgias eletivas após o implante de stent convencional.²⁸

A despeito do efeito exuberante sobre a reestenose, os fármacos empregados nos stents eluídos com drogas retardam a reendotelização e prolongam o risco de trombose. Recomenda-se terapia antiplaquetária dupla por no mínimo um ano após o implante destes stents.²⁹ Eventos isquêmicos têm sido relatados tardiamente em pacientes com stents farmacológicos que realizaram cirurgia, havendo descrição de trombose no pós-operatório de cirurgia não cardíaca até 927 dias após a ICP.³⁰ Até o momento, não há uma definição de até quando esses pacientes apresentam maior propensão a eventos trombóticos pós-operatórios. Dessa forma, sugere-se evitar o emprego de stents farmacológicos em pacientes em programação cirúrgica. Para portadores de stent farmacológico que necessitam realizar cirurgia, recomenda-se adiar o procedimento cirúrgico até o término da terapia antiplaquetária dupla “obrigatória” (um ano).²⁹ Não sendo possível adiar o procedimento cirúrgico, sugere-se manter terapia antiplaquetária dupla ou pelo menos aspirina no periprocedimento. Nesse ponto, ressalta-se que o

incremento de sangramento com o uso de antiplaquetários habitualmente não altera significativamente a morbimortalidade na maior parte dos procedimentos cirúrgicos,³¹ enquanto a ocorrência de trombose do stent associa-se com mortalidade de cerca de 50%.²⁹ Nesse sentido, alguns autores ainda têm considerado a presença de fatores de risco adicionais para trombose de stent durante a tomada de decisão clínica quanto à suspensão do tienopirídínico periprocedimento.³² A trombose de stent é mais provável em lesões ostiais, bifurcações, lesões em pequenos vasos, pacientes com múltiplas lesões e stents longos. Diabéticos, nefropatas e pacientes que implantaram stent no contexto de síndrome coronária aguda também apresentam maior risco de trombose do stent. Caso se opte pela suspensão temporária da terapia antiplaquetária (cirurgias com grandes perdas sangüíneas esperadas, ou com complicações graves relacionadas a sangramento: oftalmológicas ou neurológicas), reiniciá-la o mais precocemente possível no pós-operatório.

CINEANGIOGRAFIA E ANGIOPLASTIA NO MESMO PROCEDIMENTO: QUANDO INDICAR?

A segurança das intervenções percutâneas e a disponibilidade de métodos não invasivos mais confiáveis para a avaliação de coronariopatia têm reduzido a solicitação de procedimentos estritamente diagnósticos. Observa-se, com maior frequência, pedidos de cineangiografia acompanhados de angioplastia no mesmo procedimento, quando necessário (ICP *ad hoc*). Embora atraente, essa estratégia tem sido considerada válida para a maioria, porém não para todos os casos.³³ A adoção dessa estratégia é uma decisão muitas vezes coletiva – fruto da discussão entre o clínico e o hemodinamicista. Nesse contexto, serão comentadas as principais diferenças entre a ICP *ad hoc* e a programada.

As principais vantagens do procedimento *ad hoc* são: redução do tempo de hospitalização, diminuição dos custos hospitalares, menor exposição a radiação e contraste iodado, menor incidência de complicações vasculares e melhor aceitação pelo paciente. As principais vantagens da ICP programada são: melhor planejamento do procedimento por parte do intervencionista (revisão do caso e seleção do instrumental para a realização do procedimento), oportunidade para discutir a terapêutica amplamente com o paciente e a família e minimização dos efeitos hemodinâmicos e renais das altas doses de contraste empregadas em um único procedimento. Embora a escolha da

estratégia a ser adotada deva ser considerada caso a caso, parâmetros clínicos e angiográficos podem auxiliar nessa decisão (Figura 14.3).³³

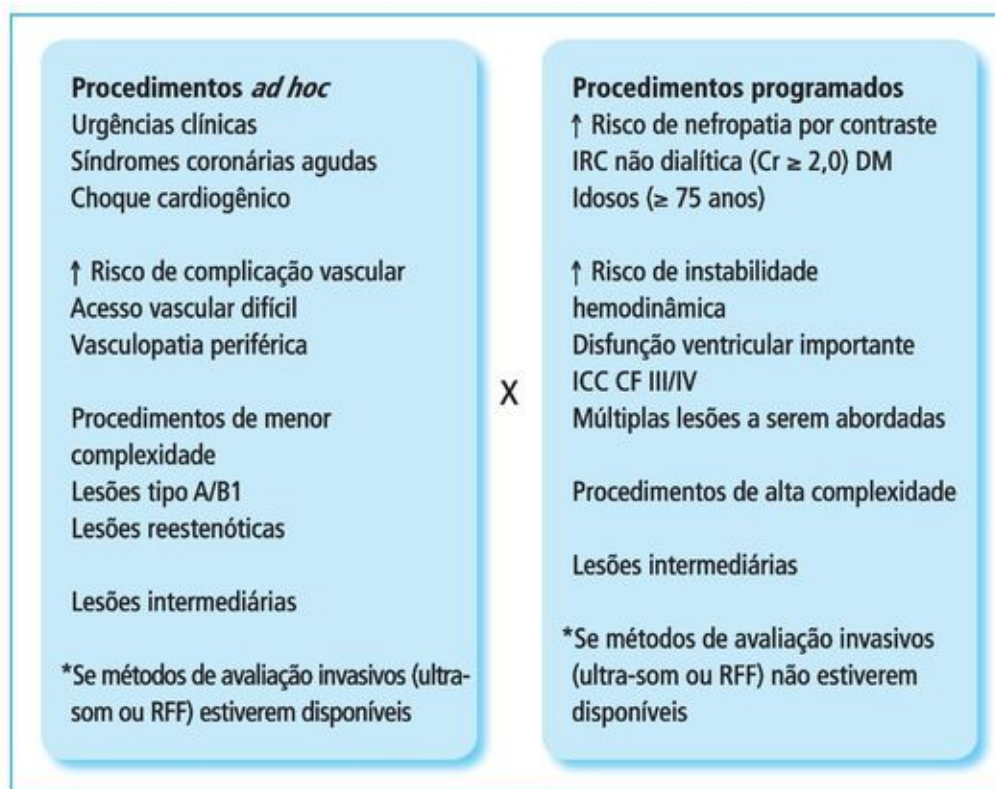


Figura 14.3. Critérios clínicos e angiográficos para auxiliar na indicação de intervenção coronária percutânea *ad hoc*.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- A ICP é raramente empregada para o tratamento de pontes miocárdicas, espasmos coronários e anomalias de coronárias. Porém, é eficaz e deve ser considerada em casos refratários ao tratamento clínico.
- A ICP deve ser considerada para o tratamento de dissecções coronárias espontâneas com restrição significativa do fluxo miocárdico.

- Na ICP em usuários crônicos de anticoagulante oral e portadores de distúrbios de hemostasia, sugere-se o emprego de stents convencionais pelo menor tempo de terapia antiplaquetária dupla “obrigatória” (um mês).
- A ICP profilática para realização de cirurgia eletiva não demonstrou benefício em estudos randomizados. Se o paciente encontra-se em programação cirúrgica e necessita realizar angioplastia, sugere-se o emprego de stents convencionais e o agendamento eletivo da cirurgia entre seis e oito semanas após a ICP. Se o paciente é portador de stent farmacológico e necessita realizar cirurgia, sugere-se que a mesma se realize em vigência de terapia antiplaquetária (no mínimo aspirina).
- A realização de ICP *ad hoc* pode ser considerada para a maioria, mas não para todos os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angelini P et al., Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis*, 1983; 26(1):75-88.
2. Escaned J et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(2):226-33.
3. Ge J et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994; 89(4):1725-32.
4. Haager PK et al. Long term angiographic and clinical follow up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. *Heart* 2000; 84(4):403-8.
5. Freedman SB et al. Late follow-up (41 to 102 months) of medically treated patients with coronary artery spasm and minor atherosclerotic coronary obstructions. *Am J Cardiol* 1986; 57(15):1261-3.
6. Robertson RM et al. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982; 65(2):281-5.
7. Egashira K et al. Long-term prognosis of vasospastic angina without significant atherosclerotic coronary artery disease. *Jpn Heart J* 1987; 28(6):841-9.
8. Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; 75(6):1110-6.

9. Gaspardone A et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999; 84(1):96-8, A8.
10. Angelini P. Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. *Circulation* 2007; 115(10):1296-305.
11. Gowda RM, Sacchi TJ, Khan IA. Clinical perspectives of the primary spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2005; 105(3):334-6.
12. Eagle KA et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110(14):e340-437.
13. Smith SC Jr. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):e1-121.
14. Morrison DA et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: The VA AWESOME multicenter registry: comparison with the randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):266-73.
15. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116(1):1-5.
16. Aguilar M, Hart R, LA. Pearce, oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD006186.
17. Helft G et al. Drug insight: antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients with an indication for anticoagulation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(12):673-80.
18. Karjalainen PP et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28(6):726-32.
19. Berger PB et al. The relation of renal function to ischemic and bleeding outcomes with 2 different glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome (TARGET) trial. *Am Heart J*, 2005; 149(5):869-75.
20. Vaitkus PT, Dickens C, McGrath MK. Low bleeding risk from cardiac catheterization in patients with advanced liver disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65(4):510-2.
21. Girolami A et al. Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in hemaophilia B: a critical evaluation of reported cases. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20(1):43-6.
22. Mahaffey KW et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(11):611-6.
23. Nurden AT, Nurden P. Inherited disorders of platelets: an update. *Curr Opin Hematol* 2006; 13(3):157-62.

24. Eagle KA et al. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery - Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2002; 94(5):1052-64.
25. McFalls EO et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351(27):2795-804.
26. Poldermans D et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(17):1763-9.
27. Kaluza GL et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5):1288-94.
28. Sharma AK et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63(2):141-5.
29. Grines CL et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69(3):334-40.
30. Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W. Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65(4):516-9.
31. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2004, 17(1):21-7.
32. Riddell JW et al. Coronary stents and noncardiac surgery. *Circulation* 2007; 116(16): e378-82.
33. Blankenship JC et al. SCAI statement on ad hoc versus the separate performance of diagnostic cardiac catheterization and coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63(4):444-51.

Possibilidades terapêuticas com cateter em valvulopatas e nas cardiopatias congênitas

Rogério A. Miranda
Grace Van Leeuwen Bichara
Luiz J. Kajita

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Até o início da década de 1980, a cirurgia era a única forma efetiva de tratamento das cardiopatias congênitas e valvares. A partir de então, os crescentes avanços na abordagem percutânea vêm oferecendo tratamentos com resultados imediatos e tardios bastantes consistentes. Este capítulo apresenta uma abordagem resumida das possibilidades de tratamento percutâneo em valvulopatas congênitas e adquiridas (valvas pulmonar, aórtica e mitral) e nas demais cardiopatias congênitas. As intervenções consistem em dilatações por cateter-balão com ou sem o uso de stents, oclusões em cardiopatias com *shunt*, embolizações, implantes valvares, entre outras. Oferecem, atualmente, e com algumas exceções, resultados imediatos excelentes e resultados tardios com aceitáveis frequências de reintervenção. Constituem, de modo geral, um tratamento seguro, efetivo, menos invasivo e com baixa incidência de complicações.

DILATAÇÕES

Estenose pulmonar valvar

A estenose pulmonar valvar compreende 7,5% a 9% de todas as cardiopatias congênitas. O elemento obstrutivo manifesta-se por meio de típico

componente valvar ou com displasia associada. A valvoplastia pulmonar por cateter-balão constitui o tratamento de escolha em todas as idades (Figura 15.1).^{1,2}

A indicação de tratamento se dá a partir da confirmação ecocardiográfica de estenose pulmonar com gradiente transvalvar maior que 50 mmHg. O sucesso da valvoplastia é definido por redução do gradiente sistólico para limites aceitáveis (< 30 mmHg), com conseqüente redução das medidas pressóricas nas câmaras direitas.^{1,2} Em adolescentes e adultos jovens, há recomendações de valvoplastia pulmonar em pacientes com dispnéia, angina ou síncope ao exercício, com gradiente sistólico maior que 30 mmHg, bem como maior que 40 mmHg em assintomáticos.³

A literatura é concordante com alta freqüência de sucesso em todas as idades. Em levantamento de 130 pacientes submetidos a valvoplastia pulmonar entre os anos de 1999 e 2003, no Instituto do Coração (InCor/HC-FMUSP), a média de idade foi de 6,24 anos, e 119 pacientes (91,5%) obtiveram sucesso hemodinâmico (gradiente sistólico menor que 25 mmHg), sendo que nenhum deles apresentou gradiente maior que 45 mmHg ao final. Não houve óbitos relacionados ao procedimento.¹

A evolução tardia dos pacientes depende, fundamentalmente, da presença e do grau de insuficiência pulmonar e de estenose residual. A maioria dos casos de insuficiência pulmonar é de grau leve, e poucos pacientes são submetidos a nova dilatação, em virtude da manutenção de significativa redução do gradiente sistólico.^{1,2}

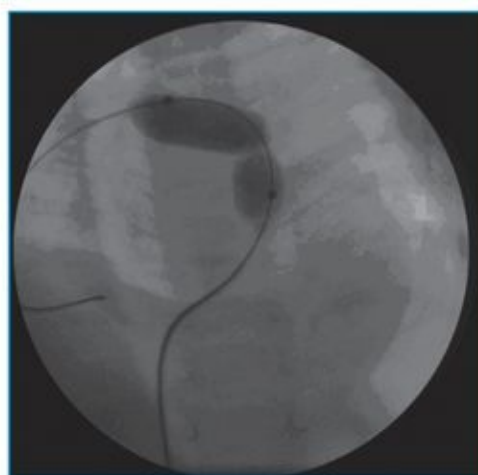


Figura 15.1. Valvoplastia pulmonar com balão.

Em suma, a valvoplastia pulmonar por cateter-balão é um método eficaz e seguro em pacientes de todas as idades, com grande frequência de sucesso e baixa incidência de complicações e reintervenções.

Estenose aórtica valvar

Há mais de uma década a valvoplastia aórtica percutânea vem se tornando uma importante opção no tratamento de adultos e crianças com estenose aórtica congênita, com bons resultados imediatos e baixa mortalidade. Entretanto, é ainda considerada um procedimento paliativo pela freqüente necessidade de reintervenção ou cirurgia no seguimento tardio.¹

Em neonatos e crianças, bem como em adolescentes e adultos jovens sintomáticos ou com alterações de onda T ou segmento ST ao esforço, considera-se um gradiente sistólico no cateterismo maior que 50 mmHg para indicação do procedimento. Recomenda-se também em adolescentes e adultos jovens assintomáticos com gradiente sistólico maior que 60 mmHg no cateterismo.^{1,3}

O sucesso imediato e tardio do procedimento tem sido amplamente documentado. Uma das casuísticas observou 20% de reestenose e 21% de insuficiência aórtica significativa em média de 5,5 anos de seguimento. Sobrevida livre de intervenção aos cinco, sete e doze anos foi de 92,9%, 84,8% e 60%, respectivamente, e mortalidade nula. Entretanto, pacientes menores de seis meses apresentam maior incidência de insuficiência aórtica moderada a importante e menor sobrevida livre de intervenção. A realização de valvoplastia aórtica em fetos com obstrução severa, ainda que careça de maiores casuísticas, é uma estratégia promissora na melhoria da sobrevida desses pacientes, sabidamente com elevadas chances de óbito após o nascimento.¹

Até o presente momento, a cirurgia representa o tratamento de escolha em pacientes adultos portadores de estenose aórtica importante secundária à calcificação valvar, exceto nos casos de contra-indicação à cirurgia por outras morbidades ou por instabilidade hemodinâmica.³

A valvoplastia aórtica percutânea, portanto, é um tratamento paliativo seguro, com bons resultados imediatos e satisfatórios resultados tardios em crianças maiores de seis meses, adolescentes e adultos jovens. A principal vantagem é o fato de ser um procedimento menos invasivo e de baixa

mortalidade, podendo retardar uma intervenção cirúrgica para troca valvar, com todos os seus riscos.

Estenose mitral

A estenose mitral isolada é encontrada em cerca de 40% dos casos de doença cardíaca reumática. O processo obstrutivo se dá por variados graus de espessamento, calcificação e fusão comissural da valva e fusão das cordoalhas, com redução do orifício mitral, elevação progressiva do gradiente de pressão entre o átrio e o ventrículo esquerdos, hipertensão e congestão pulmonar e aparecimento de sintomas em repouso, habitualmente quando a área valvar é menor que $1,5 \text{ cm}^2$. Hipertensão pulmonar importante, fibrilação atrial e formação de trombo em átrio esquerdo são componentes evolutivos que influenciam na forma de tratamento.³

A valvoplastia mitral percutânea (Figura 15.2) é efetiva em pacientes sintomáticos (classe funcional NYHA II, III ou IV) com área valvar menor que $1,5 \text{ cm}^2$, sem insuficiência mitral (IM) moderada ou trombo no átrio esquerdo, desde que a valva seja morfológicamente favorável (escore ecocardiográfico menor que 8). Pacientes assintomáticos com hipertensão pulmonar importante (pressão sistólica maior que 50 mmHg ou maior que 60 mmHg com exercício) também são referidos ao procedimento.³

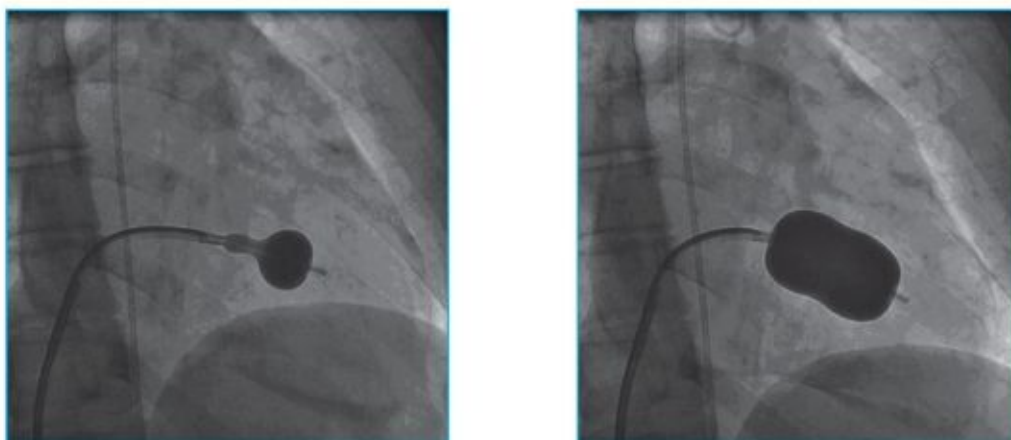


Figura 15.2. Valvoplastia mitral com balão de Inoue.

O sucesso do procedimento – área valvar maior que $1,5 \text{ cm}^2$ e pressão atrial menor que 18 mmHg – é obtido em 80% a 95% dos casos. Complicações mais frequentes incluem insuficiência valvar e comunicação interatrial residual com ou sem repercussão hemodinâmica. A mortalidade é inferior a 2% nas grandes casuísticas, e a sobrevida livre de eventos (morte e reintervenção) é maior nos casos de morfologia valvar favorável, estando mais de 90% desses pacientes em classe funcional I ou II (NYHA). Na evolução tardia, melhora hemodinâmica e sintomática é significativamente maior nos pacientes submetidos à valvoplastia percutânea.³

Em estudo realizado em 44 pacientes no InCor HC-FMUSP, observou-se que a valvoplastia mitral percutânea ocasionou melhora expressiva da classe funcional na maioria dos pacientes, sendo que apenas três casos estavam em classe funcional III após 60 meses do procedimento. Não ocorreram óbitos. Como complicações, observaram-se quatro casos com IM moderada, um com IM importante e dois com tamponamento cardíaco, com resolução na sala de hemodinâmica.⁴

Coarctação da aorta

Desde as primeiras descrições de tratamento percutâneo da coarctação da aorta com cateter-balão (Figura 15.3), vários trabalhos demonstraram a eficácia, tanto imediata como tardia, em pacientes com coarctação nativa e com reestenose após intervenção cirúrgica, mas com variável incidência de complicações, entre as quais formação de aneurismas e dissecções.¹



Figura 15.3. A: coarctação de aorta; B: dilatação com cateter-balão; C: resultado final.

A determinação do gradiente sistólico na coarctação é fundamental para indicação de tratamento. Em geral, considera-se valor acima de 20 mmHg para dilatação, o qual pode estar subestimado pela presença de colaterais ou disfunção ventricular.¹

A dilatação com cateter-balão apresenta maior eficácia nos casos de anatomia favorável (sem hipoplasia ístmica ou coarctação segmentar) em pacientes maiores que um ano de idade (Tabela 15.1). O implante primário de stent, indicado em pacientes com mais de 25 kg, tem eficácia superior à do balão isolado, especialmente nos casos de anatomia desfavorável ou com importante grau de obstrução (menor que 5 mm). Um gradiente residual subótimo (maior que 10 mmHg) após balão pode ser uma indicação para o implante de stent (stent provisional).¹ Não há evidências até o presente momento que demonstrem diferenças entre balão e stent em relação a complicações no seguimento tardio.

Como já enfatizado anteriormente, vários são os fatores relacionados ao sucesso da dilatação com balão, sendo os principais a anatomia do vaso e a idade do paciente. A Figura 15.4 demonstra uma frequência elevada de reestenose nas casuísticas de Park e Fiori, não por acaso em pacientes menores de um ano, sabidamente mais propensos à reestenose. Esta associação é confirmada quando todas as casuísticas são agrupadas em duas faixas etárias (Tabela 15.1).

Na Figura 15.5 são descritas as nossas recomendações para o tratamento da coarctação em todas as idades e de acordo com fatores anatômicos.

Estenoses de ramos pulmonares

As estenoses de ramos pulmonares têm uma incidência aproximada de 2% a 3% de todas as cardiopatias congênitas, apresentando-se como defeitos isolados ou em associação, fazendo parte de síndromes (por exemplo, rubéola congênita, doença de Williams, entre outras) ou como consequência de cirurgias corretivas ou paliativas nas artérias pulmonares.

A dilatação percutânea é indicada nos casos de hipertensão ventricular direita (maior que 50% da sistêmica) ou redução de fluxo pulmonar na área acometida pela estenose, através de estudo de perfusão pulmonar. Vale ressaltar que um gradiente sistólico maior que 10 mmHg no local da estenose e na ausência importante de *shunt* esquerdo-direito é considerado

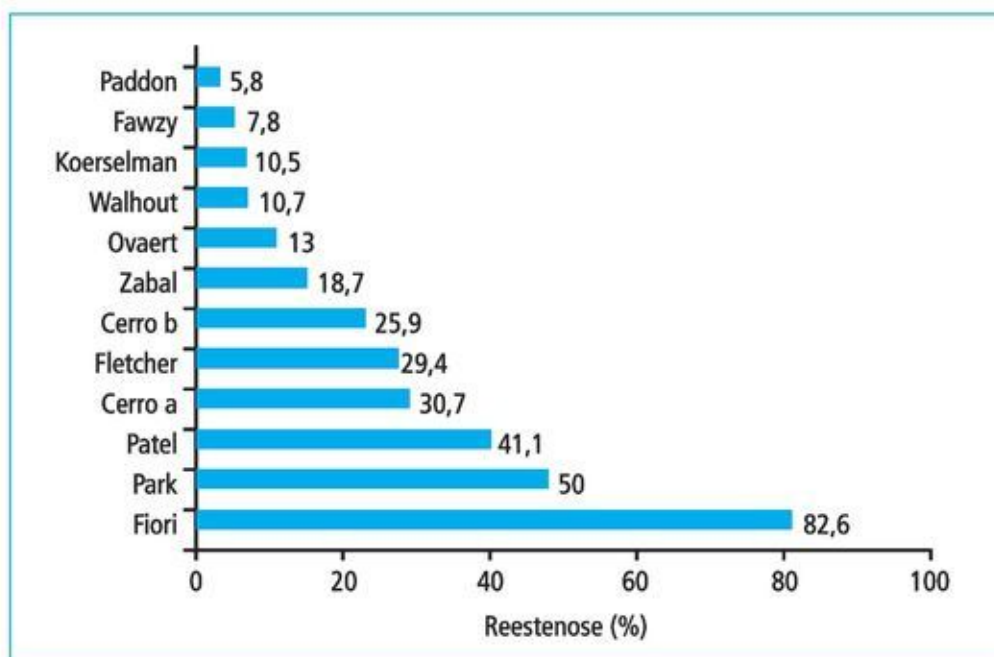


Figura 15.4. Frequência de reestenose (imediate e tardia) na dilatação com balão em coarctação nativa, em várias casuísticas. Observe a grande variabilidade de sucesso da dilatação (Estudo apresentado no Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo-SOCESP e no XVI Curso de Reciclagem em Cardiologia da SOCESP – 2007).

Tabela 15.1. Relação entre a idade da casuística e a frequência de reestenose

Idade (anos)	Reestenose	Valor p	RR (IC95%)
< 1 (n = 52)	59,6%	0,001	3,33 (2,44-4,54)
Todas as idades (n = 374)	17,7%		

anormal. A dilatação com cateter-balão é a primeira opção de tratamento, sendo eficaz em até 81% dos casos utilizando balões de alta pressão (17-20 atm). Complicações são pouco frequentes e incluem ruptura do vaso, aneurismas, dissecções, edema pulmonar, trombose e hemoptise. Reestenose é observada em aproximadamente 15%, e há 3% a 4% de incidência de aneurismas.^{5,6}

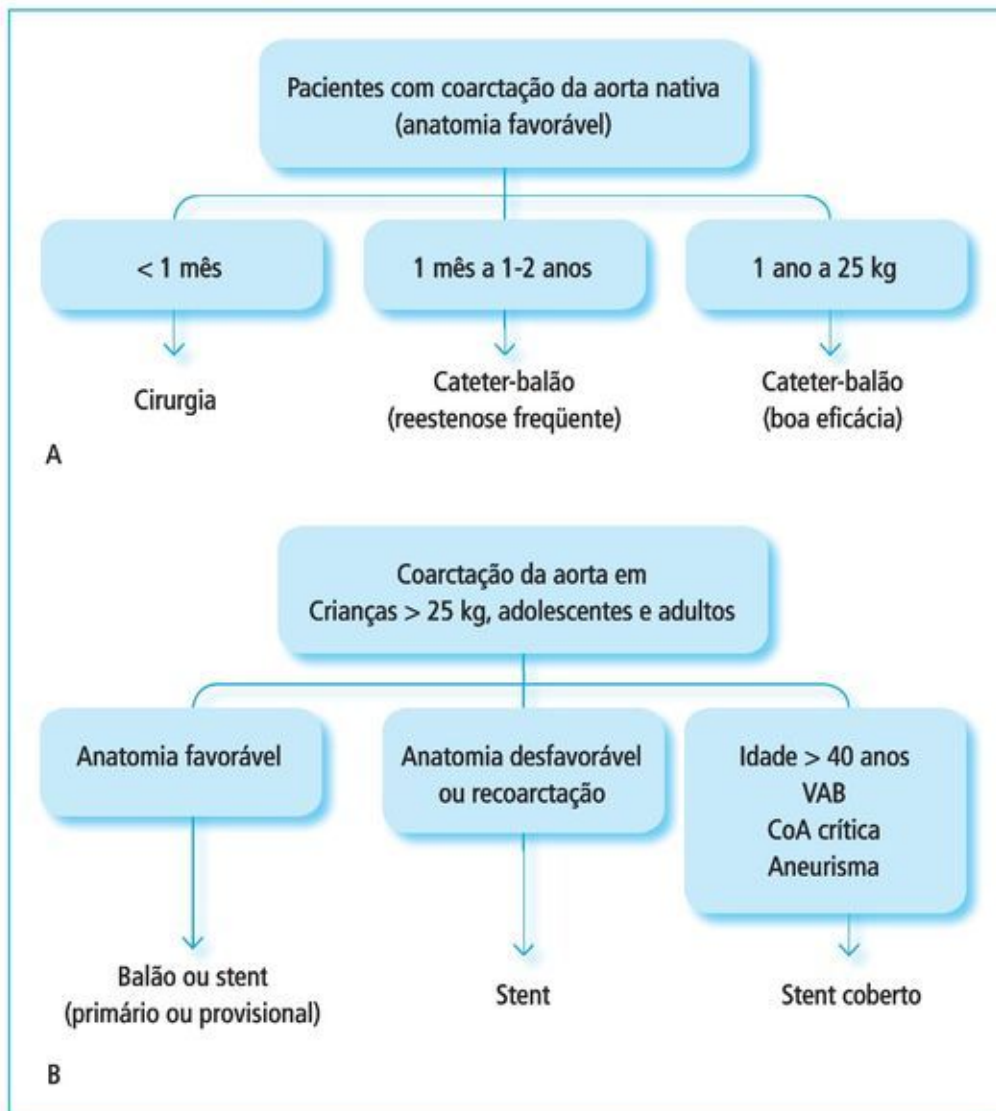


Figura 15.5. A e B: recomendações no tratamento de coarctação da aorta.

Quando ocorre insucesso imediato ou tardio na dilatação com balão, presença de tortuosidade importante, compressão extrínseca, dissecções e estenoses em locais de reparo cirúrgico recente, está indicado o implante de stents, o que, de um modo geral, apresenta resultados excelentes. Há limitações quanto ao seu uso no grupo de recém-nascidos e lactentes, pela dificuldade de progressão do sistema (cateter-stent) e pela falta de cres-

cimento do vaso coberto pelo stent, o que acarretará no surgimento de estenose no segmento tratado, em que pesem as tentativas, com relativo sucesso, de reexpansão do stent no seguimento tardio.⁵

Os procedimentos de dilatação de ramos pulmonares com balão e/ou stent, durante correção cirúrgica de defeitos cardíacos principais, utilizando acesso direto ao vaso por toracotomia e com apoio de aparelho de radioscopia em sala operatória, tornaram-se mais freqüentes nos dias atuais, o que teoricamente minimiza o risco imposto pela realização de duas intervenções em tempos diferentes.⁵

IMPLANTE PERCUTÂNEO DE VALVAS AÓRTICA E PULMONAR

Valva aórtica

A estenose aórtica está presente em até 4,6% dos adultos maiores de 75 anos, que se apresentam mais sintomáticos e com maior necessidade de abordagem cirúrgica ao longo dos anos. Contudo, vários fatores são considerados preditivos de mortalidade cirúrgica, como fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, insuficiência renal, idade avançada, entre outros. Assim, uma abordagem menos invasiva possivelmente reduziria as complicações decorrentes de anestesia geral, toracotomia e circulação extracorpórea.⁷

Após o primeiro caso de implante aórtico percutâneo em paciente com estenose aórtica (Cribier, 2002), melhoria nas técnicas de implante, bem como redução do perfil e maior flexibilidade dos cateteres de liberação aliados a uma casuística mundial crescente, tem sido possível a inclusão desse tratamento em grupo restrito de pacientes com estenose aórtica e elevado risco cirúrgico. Em estudo de 86 pacientes com estenose aórtica de alto risco cirúrgico, uma prótese valvar (CoreValve) foi implantada com sucesso em 88%, com redução significativa do gradiente transvalvar (de 43,7 para 9 mmHg; $p < 0,001$). Mortalidade durante e após 30 dias do procedimento foi respectivamente de 6% e 12%, sendo descritivamente menores do que as estimadas com tratamento cirúrgico.⁶ É possível que melhorias nas técnicas de implante e dos sistemas de liberação tenham impacto na redução de uma ainda elevada morbimortalidade relacionada tanto ao procedimento quanto ao perfil de alto risco desses pacientes.^{7,8}

Valva pulmonar

Estenose e insuficiência pulmonar são lesões residuais frequentemente encontradas na evolução de pacientes submetidos a correção cirúrgica de cardiopatias envolvendo a via de saída do ventrículo direito (VD). A progressiva dilatação do VD, decorrente das sobrecargas pressórica e/ou volumétrica causadas pelas referidas lesões, culmina com o aparecimento de disfunção ventricular direita, arritmias e insuficiência cardíaca. Não obstante, esses pacientes, ao longo dos anos, necessitam de uma nova cirurgia de reconstrução da conexão VD-tronco pulmonar, desde a colocação de próteses valvares até a interposição de homoenxertos.

Recentemente, o implante percutâneo de prótese de valva pulmonar vem proporcionando, em alguns centros, resultados animadores na correção das referidas lesões residuais.⁹ Contudo, no seguimento tardio o surgimento de fratura no stent que serve como fixação da valva é apontado como um fator relacionado à reestenose e à reintervenção. A partir dos achados de fratura em 21,1% de 126 pacientes em um dos estudos,¹⁰ um acompanhamento cuidadoso e direcionado para o diagnóstico desta complicação é fundamental até que melhorias da prótese sejam implementadas.

Acredita-se que o implante percutâneo possibilitará um tratamento consideravelmente menos invasivo, mais seguro e com boa eficácia nos pacientes com estenose aórtica de alto risco cirúrgico, e naqueles com lesões residuais da conexão cirúrgica VD-tronco pulmonar. Vale ressaltar que essas próteses ainda não estão disponíveis na prática intervencionista diária.

ABORDAGEM PERCUTÂNEA NA INSUFICIÊNCIA MITRAL

Ainda em estudos iniciais, a abordagem percutânea para tratamento da insuficiência mitral aponta para um horizonte há muito alcançado pela cirurgia. Recentemente, várias técnicas estão em desenvolvimento para reduzir a insuficiência mitral resultante de prolapso de folheto ou da dilatação do anel.⁸

A técnica de reparo *edge-to-edge*, desenvolvida por Alfieri, consiste-se na fusão por implante de clipe ou sutura entre as porções centrais dos folhetos anterior e posterior, criando um duplo orifício e, assim, reduzindo

o prolapso e a conseqüente regurgitação mitral. Naqueles pacientes que apresentam insuficiência mitral importante decorrente de dilatação anular, um implante percutâneo de uma prótese no seio coronário, que pela sua proximidade do anel mitral tem o potencial de mimetizar a anuloplastia realizada cirurgicamente.⁸

As possibilidades de tratamento por cateter na insuficiência mitral estão em fase muito inicial. Vale ressaltar que, teoricamente, oferecem limitadas formas de reparo comparadas a cirurgia, ainda que no futuro possam postergar a indicação de uma abordagem cirúrgica.⁸

OCCLUSÕES

Comunicação interatrial (CIA) *ostium secundum*

Caracteriza-se por um defeito no desenvolvimento do septo interatrial. A CIA do tipo *ostium secundum* (OS), que se localiza na fossa oval, é a mais comum (cerca de 75%), sendo esses casos passíveis de tratamento percutâneo. É a mais freqüente cardiopatia congênita diagnosticada nos adultos, excluída a valva aórtica bicúspide. Embora geralmente não cause sintomas até a idade adulta, complicações potenciais da CIA incluem disfunção de VD, arritmias atriais, embolia paradoxal e hipertensão pulmonar.

De um modo geral, o fechamento da CIA está indicado quando há repercussão hemodinâmica, isto é, presença de *shunt* significativo ($Q_p/Q_s > 1,5$) com sobrecarga de câmaras direitas¹¹ com ou sem sintomas. O fechamento percutâneo é uma alternativa ao tratamento cirúrgico em pacientes com CIA OS, que apresentam condições anatômicas favoráveis (no uso da prótese de Amplatzer®), tais como:

- CIA tipo *ostium secundum*
- Diâmetro máximo de 34 mm
- Distância de pelo menos 5 mm das estruturas adjacentes (seio coronário, veias cavas, veias pulmonares e valvas atrioventriculares)
- A borda ântero-superior (relacionada à aorta) pode ser menor que 4 mm ou mesmo estar ausente
- Ausência de hiper-resistência pulmonar

A prótese mais utilizada em nosso meio é a de Amplatzer[®], que consiste em dois discos de nitinol unidos por uma cintura (Figura 15.6). É implantada através de sistema de liberação composto por um introdutor longo e um cabo de liberação, que permitem liberação controlada e reposicionamento. Complicações com incidência geral de até 8% incluem cefaléia, arritmias atriais, embolia sistêmica, embolização ou mal posicionamento da prótese, perfuração cardíaca, fístula aorta-átrio esquerdo e complicações vasculares.¹²

O resultado imediato e tardio é excelente, sendo a prótese implantada com sucesso em aproximadamente 93% dos casos, com ausência de *shunt* residual em três meses de 99%.¹³

Terapia antiplaquetária (aspirina e/ou clopidogrel) é recomendada por seis meses para evitar formação de trombos na superfície da prótese. Profilaxia de endocardite é fundamental nesse período. A pesquisa de trombos na superfície da prótese, embora pouco freqüente, é feita principalmente com a realização de ecocardiograma transesofágico nos primeiros meses, obedecendo a rotina de cada serviço.

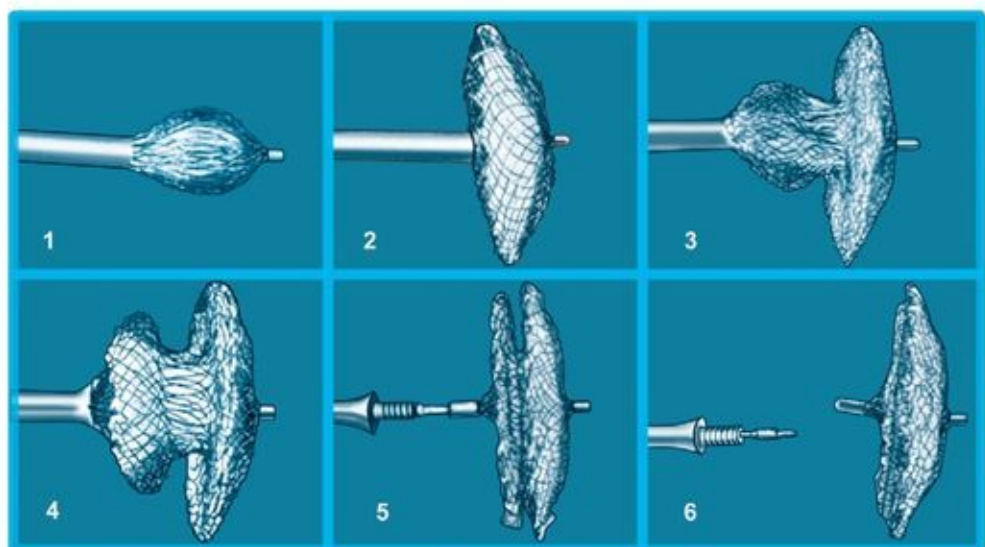


Figura 15.6. Prótese de Amplatzer para fechamento de CIA.

Comunicação interventricular (CIV)

O fechamento cirúrgico da comunicação interventricular é o tratamento consagrado em todas as idades, com baixa mortalidade e complicações, entre as quais bloqueio atrioventricular total, infecção de ferida operatória, seqüela neurológica pós-circulação extra-corpórea e quilotórax. Entretanto, nos últimos anos, o desenvolvimento de técnicas de fechamento percutâneo das comunicações interventriculares tem proporcionado uma opção menos invasiva e talvez com menos morbidade. Embora os resultados tardios da oclusão de defeitos musculares sejam amplamente documentados na literatura, ainda são iniciais para fechamento de comunicações perimembranosas.^{6,14}

Pacientes portadores de comunicação interventricular apresentando sinais de hiperfluxo pulmonar importante (tais como cansaço aos esforços, sinais de insuficiência cardíaca congestiva, cardiomegalia e congestão pulmonar à radiografia de tórax, sobrecarga de câmaras esquerdas ao eletrocardiograma e ecocardiograma e relação de fluxos pulmonar e sistêmico maior que 1,5) são indicados para a correção do referido defeito, no intuito de evitar a progressão para condição de hiper-resistência pulmonar.^{6,14}

O fechamento percutâneo é uma boa opção terapêutica para as comunicações musculares da porção trabecular, congênicas ou adquiridas (CIV pós-infarto), com boa eficácia e segurança no seguimento tardio que fazem de sua indicação uma realidade nos grandes centros. Contudo, para a CIV perimembranosa, apesar da oclusão total em até 99% dos implantes em seguimento tardio, a elevada incidência de complicações (11,5%), como bloqueio atrioventricular total requerendo implante de marcapasso (5,6%), é um estímulo para melhorias na constituição da prótese, minimizando a agressão ao tecido de condução de trajeto adjacente ao defeito, especialmente em crianças menores de seis anos – grupo de maior suscetibilidade ao bloqueio AV total.¹⁴

Persistência de canal arterial (PCA)

A persistência de canal arterial corresponde a 7% a 10% das cardiopatias congênicas, as quais são mais freqüentemente de tamanho pequeno. No

canal arterial grande, que inicialmente causa insuficiência cardíaca congestiva, pode haver evolução para hiper-resistência pulmonar. Pacientes com PCA pequeno apresentam risco de endocardite infecciosa. O fechamento percutâneo é o tratamento de escolha, exceto em RN e lactentes jovens (< 6 kg).^{15,16} É realizado um estudo angiográfico detalhado da anatomia do canal arterial para a correta escolha da prótese e da técnica de implante.

As próteses tipo mola de Gianturco (*coil*) – espirais metálicas revestidas com cerdas de Dacron – são de escolha para o fechamento dos canais menores que 3 mm (Figura 15.7). Há molas de vários tamanhos e é possível implantá-las por várias técnicas, com 95% de fechamento total em um ano. As complicações são pouco freqüentes: fluxo residual com necessidade de novo procedimento, hemólise persistente, embolização, aceleração de fluxo em estruturas adjacentes (aorta e artéria pulmonar esquerda), recanalização tardia, e complicações vasculares.¹⁷

As molas de liberação controlada (Flipper® e Nit-occlud®) são indicadas para fechamento de canais de até 6 mm, com freqüência de sucesso de 91% a 98%. Os oclusores da família Amplatzer® para canal arterial são dispositivos passíveis de reposição, auto-expansíveis, de nitinol e com retalhos de poliéster em seu interior para aumentar a capacidade trombogênica. Podem ser usados na maioria dos casos, desde que com diâmetro

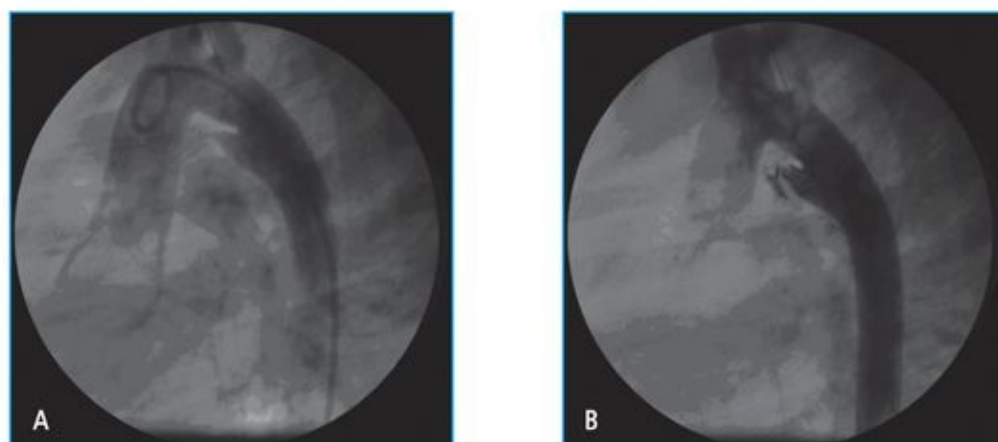


Figura 15.7. A: angiografia demonstrando PCA; B: PCA fechado com molas de Gianturco.

mínimo maior que 2 mm e com ampola aórtica ampla o suficiente para o implante. O sucesso é próximo de 100% em um ano. Entre as complicações, podem ocorrer obstrução parcial da aorta e do ramo esquerdo da artéria pulmonar, embolização e hemólise. Por ter custo mais elevado, fica reservado para canais maiores e com morfologia não favorável para as demais próteses.¹⁸

Forame oval patente (FOP)

É encontrado em 10% a 25% dos adultos¹⁸ e geralmente não causa sintomas. A complicação potencial mais importante é o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico por embolia paradoxal. Aproximadamente 30% a 40% dos AVCs isquêmicos não têm causa definida, sendo denominados criptogênicos. A incidência de FOP nessa população chega a 45%. Outros quadros associados ao FOP incluem enxaqueca, síndromes descompressivas em mergulhadores e a síndrome platipnéia-ortodeoxia (dispnéia e cianose quando se adota a posição ortostática, melhorando ao se adotar a posição supina).²⁰

Para o diagnóstico presuntivo de embolia paradoxal, é necessária a detecção de *shunt* direito-esquerdo pelo FOP, sendo o método de escolha o ecocardiograma transesofágico com teste de microbolhas, idealmente durante manobra de Valsalva. Doppler transcraniano também tem sido utilizado, estabelecendo o diagnóstico de embolização sistêmica na presença de pelo menos três microbolhas nos primeiros 15 segundos após a injeção salina em veia.

O tratamento de consenso dos pacientes com AVC criptogênico com FOP ainda está em discussão. Abordagens disponíveis consistem no tratamento medicamentoso (com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes), no fechamento cirúrgico ou no percutâneo com prótese. Na Figura 15.8 exemplificamos a oclusão de um forame oval patente com a prótese de Amplatzer®.

A indicação mais rotineira de fechamento percutâneo do FOP é história de AVC ou ataque isquêmico transitório sem causa identificável, com comprovação de *shunt* direito-esquerdo pelo ecocardiograma transesofágico ou Doppler transcraniano em pacientes com menos de 55 anos.²¹



Figura 15.8. A: angiografia demonstrando o forame oval patente; B: prótese de Amplatzer liberada, ocluindo o forame oval; C: atriograma direito demonstrando o resultado final.

As frequências de sucesso na oclusão do FOP, definido como ausência ou presença de *shunt* mínimo, têm se aproximado de 100%. A recorrência de eventos neurológicos ou embolia periférica tem variado de 0% a 3,8% por ano, sendo a maioria dentro do primeiro ano após o implante, descritivamente menor que a do tratamento medicamentoso (recorrência de 3,8% a 12%).²²

As contra-indicações são: presença de trombos, massas ou vegetações intracardíacas, quadro infeccioso atual ou incapacidade de usar medicação anticoagulante ou antiagregantes plaquetários após o procedimento.²³

As complicações maiores, incluindo morte, hemorragia necessitando transfusão, tamponamento cardíaco, necessidade de intervenção cirúrgica e embolia pulmonar, são raras. Complicações menores, como sangramento, arritmias atriais, embolização da prótese, trombose da prótese, entre outras, são também infrequentes.²³ O seguimento pós-procedimento é semelhante ao dos pacientes submetidos a fechamento de CIA.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

Tratamento por cateter	Estado atual
Valva pulmonar	A valvoplastia é um procedimento de escolha em todas as idades. Implante de valva pulmonar com bons resultados iniciais. Nas valvas imperfuradas, é crescente o uso de cateteres de radiofrequência.
Valva aórtica	Valvoplastia com bons resultados em crianças maiores, adolescentes e adultos jovens com estenose aórtica, sendo de exceção em valvas calcificadas. Implante percutâneo em desenvolvimento.
Valva mitral	Valvoplastia mitral com boa eficácia na estenose mitral de anatomia favorável. Abordagem percutânea da insuficiência mitral em desenvolvimento.
Aorta	Dilatação com balão com bons resultados na coarctação de anatomia favorável em crianças maiores de um ano, adolescentes e adultos. Implante de stent em indivíduos com mais de 25 kg apresenta menor reestenose comparada ao balão.
Artérias pulmonares	A dilatação com balão é a primeira escolha nas estenoses de ramos. Stent nos casos de insucesso com balão, principalmente em vasos sem grande potencial de crescimento.
Cardiopatias com <i>shunt</i> E-D	Implante de oclusores nas CIAs OS, canal arterial e CIV musculares: tratamento menos invasivo e com boa eficácia.
Forame oval	Provável indicação de fechamento nos casos de comprovação de <i>shunt</i> D-E em indivíduos menores de 55 anos, com história de AVC criptogênico.

Legenda: CIA OS: comunicação interatrial *ostium secundum*; CIV: comunicação interventricular; SHCE: síndrome da hipoplasia do coração esquerdo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kajita LJ, Miranda RA, Esteves, A. Atualização no tratamento percutâneo das cardiopatias congênitas obstrutivas: estenose valvar (pulmonar e aórtica) e coarctação da aorta. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 2005; 15:
2. Rao OS. Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty: State of the Art. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007; 69:747-763.
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr., Faxon DP, Freed MD et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 2006; 114:e84-e231.
4. Cardoso LF, Grimberg M, Pomerantzeff PMA, Rati MAN, Medeiros CCJ et al. Comparação entre comissurotomia e valvoplastia por cateter-balão na estenose mitral. Cinco anos de acompanhamento. *Arq Bras de Cardiol* 2004; 83 (3): 243-247.
5. Trivedi KR, Benson LN. Interventional strategies in the management of peripheral pulmonary artery stenosis. *J Interven Cardiol* 2003; 16:171-188.
6. Inglessis I, Landzberg MJ. Interventional catheterization in adult congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115:1622-1633.
7. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:69-76.
8. Coats L, Bonhoeffer P. New percutaneous treatments for valve disease. *Heart* 2007; 93:639-644.
9. Nordmeyer J, Coats L, Bonhoeffer P. Current experience with percutaneous pulmonary valve implantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18:122-125.
10. Nordmeyer J, Khambadkone S, Coats L, Schievano S, Lurz P, Parenzan G et al. Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation* 2007; 115:1392-1397.
11. Attie F, Rosas M, Granados N et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients > 40 years old. A randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2035.
12. Chessa M, Carminati M, Butera G et al. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1061.
13. Chan KC, Godman MJ, Walsh K et al. Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. *Heart* 1999; 82:300.
14. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1189-95.

15. Shim D, Fedderly RT, Beekman RH 3rd et al. Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:207.
16. Janorkar S, Goh, T Wilkinson J. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with the use of rashkind occluders and/or gianturco coils: long-term follow-up in 123 patients and special reference to comparison, residual shunts, complications, and technique. *Am Heart J* 1999; 138:1176.
17. Magee AG, Huggon IC, Seed PT, Qureshi SA. Transcatheter coil occlusion of the arterial duct. Results of the European Registry. *Eur Heart J* 2001; 22:1817.
18. Haddad J et al. Oclusão percutânea da persistência do canal arterial. *Rev Bras Cardiol Invas* 2005; 13 (3):206-218.
19. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17.
20. Lamy C, Giannesini C, Zuber M et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial septal aneurysm. *Stroke* 2002; 33:706.
21. Schröder R. Indication and techniques of transcatheter closure of patent foramen ovale. *Journal of Interventional Cardiology* 2003 16; 6:543-551.
22. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139:753.
23. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med* 2004; 164:950-6.

Terapia adjunta pré e pós-intervenção coronária percutânea

Paulo R. Soares
Rafael C. Silva

INTRODUÇÃO

A intervenção coronária percutânea pode ocasionar a ruptura da placa aterosclerótica promovendo adesão, ativação e agregação plaquetária, possibilitando assim a formação de trombos que podem levar ao infarto do miocárdio e morte. A melhora dos resultados foi conseguida, em parte, pelo uso de novas drogas antiplaquetárias e antitrombóticas. Neste capítulo, será discutido o uso dessas drogas como coadjuvantes à intervenção coronária percutânea. As principais drogas e seus mecanismos estão ilustrados na Figura 16.1.

ASPIRINA

A aspirina reduz as complicações isquêmicas, como trombose coronária e infarto do miocárdio, no período pós-intervenção coronária percutânea.¹ Esta droga inibe de forma irreversível a enzima cicloxigenase-1 das plaquetas, levando à diminuição da produção do tromboxane A2 e diminuindo, assim, a agregação plaquetária e a vasoconstricção. Por bloquear apenas a via da cicloxigenase-1, é considerada uma droga antiplaquetária pouco potente.

As plaquetas são estruturas anucleadas, portanto não possuem a capacidade de sintetizar novamente o maquinário enzimático. Sendo assim,

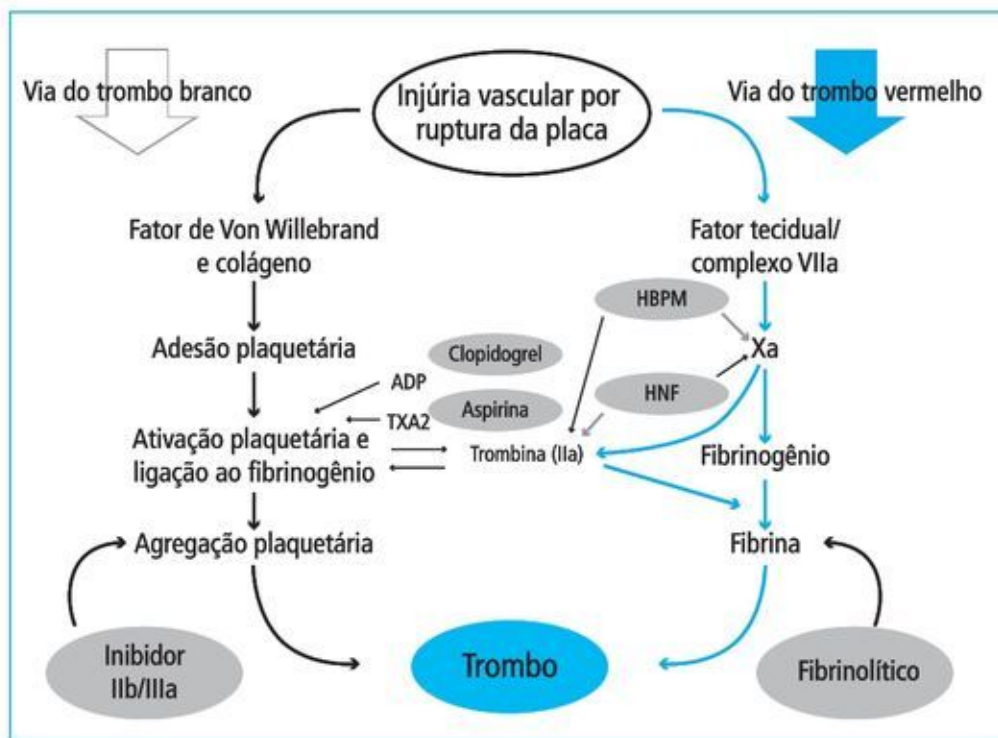


Figura 16.1. Drogas utilizadas na cardiologia intervencionista e seus mecanismos de ação.

as alterações são irreversíveis e, para recuperação da sua função, é preciso que o *pool* de plaquetas seja renovado, o que leva cerca de 10 dias. A cada dia cerca de 10% da atividade da cicloxigenase-1 é recuperada, e acredita-se que 20% dessa atividade pode proporcionar uma agregação plaquetária aceitável.² A aspirina é rapidamente absorvida nas porções superiores do intestino, e o pico plasmático é obtido 30 minutos após sua ingestão. A absorção e o início da atividade são acelerados se a droga for mastigada ou se for utilizada a forma efervescente. Estudos evidenciaram que mastigar e engolir 162 mg de aspirina possibilita obter um efeito antiplaquetário rápido, em aproximadamente 15 minutos.³ Embora a aspirina necessite de pelo menos 30 minutos para ter seu efeito antiplaquetário adequado, preconiza-se que seja iniciada pelo menos 2 horas, mas preferencialmente 24 horas antes do procedimento e na dose de 162 a 325 mg, nos que não estavam

em uso prévio da medicação. Habitualmente, a dose de manutenção deve variar entre 75 e 162 mg ao dia e mantida indefinidamente.

As principais condições clínicas em que se contra-indica o uso da aspirina são sangramento ativo e hipersensibilidade à droga.

Sangramento

A aspirina aumenta o risco de sangramento em geral, mas em particular no trato gastrointestinal. A cicloxigenase-1 inibe a produção de prostaciclina pelas células gástricas – substância que mantém a integridade da mucosa e protege contra o sangramento. A aspirina pode diminuir a produção de prostaciclina e aumentar o risco de sangramento no trato digestivo, que é maior com doses progressivamente maiores da droga. Pacientes que já apresentaram sangramento em trato gastrointestinal pelo uso de aspirina ou de outro antiinflamatório não hormonal têm risco aumentado de um novo evento hemorrágico. Nessa situação, preconiza-se a substituição da aspirina por um tienopiridínico, clopidogrel ou ticlopidina.⁴ Uma outra possibilidade é utilizar, após a cicatrização do processo que causou o sangramento, uma dose baixa de aspirina em associação com inibidor de bomba de próton.⁷ Essa associação tem custos reduzidos se comparada ao uso dos tienopiridínicos.

Hipersensibilidade

A hipersensibilidade à aspirina é um fenômeno mais frequentemente farmacológico do que imunológico, e está diretamente relacionada ao bloqueio da cicloxigenase, que desvia o metabolismo para a via de leucotrienos podendo gerar reações semelhantes à alergia. Pode se manifestar como urticária, angioedema, rinosinusite, asma e anafilaxia, e costuma ser dose-dependente. Quando a aspirina pode ser substituída, a droga de escolha é um tienopiridínico. No entanto, quando o uso de aspirina é imperativo, como na necessidade de dupla antiagregação plaquetária pós implante de stent, pode-se promover a dessensibilização que é baseada na administração da droga em intervalos regulares, iniciando com baixas doses e incrementos progressivos até chegar à dose terapêutica. Existem vários esquemas de dessensibilização descritos na literatura médica com bons resultados.⁶

TIENOPIRIDÍNICOS

As duas drogas disponíveis da classe dos tienopiridínicos são o clopidogrel e a ticlopidina, que bloqueiam de forma irreversível os receptores de adenosina na superfície das plaquetas, promovendo a inibição da agregação plaquetária.⁷ Vários estudos mostraram que a associação da ticlopidina e da aspirina reduz de forma significativa o risco de trombose aguda e subaguda após o implante de stents coronários em comparação com associação de anticoagulantes orais e aspirina, ou ainda com aspirina isolada.^{8,9} A equivalência entre a ticlopidina e o clopidogrel foi avaliada nos estudos CLASSICS e TOPPS, mostrando que a eficácia do clopidogrel é semelhante à da ticlopidina na redução da trombose aguda e subaguda após o implante de stent coronário, com a vantagem de causar menos efeitos colaterais.^{10,11}

A ticlopidina na sua forma original não é ativa, mas no fígado é metabolizada em elementos ativos, cujos níveis de pico são atingidos em duas horas; porém, leva cerca de 5 a 7 dias para que se obtenha o efeito antiplaquetário máximo.¹² Seus efeitos colaterais mais comuns, como distúrbios gastrointestinais (náuseas e diarreia) e *rash* cutâneo, podem ocorrer em até 20% dos pacientes, e em geral leva à descontinuidade da droga. Os efeitos mais temidos, porém raros, são a neutropenia severa em 1,0% a 3,0% e púrpura trombocitopênica trombótica em 0,03%.¹³ Essas alterações hematológicas, em geral, acontecem nos primeiros meses do uso da ticlopidina. Portanto, deve-se realizar avaliação hematológica (hemograma com plaquetas) antes de iniciar o tratamento e, se for mantida por mais de duas semanas, repetir a avaliação a cada duas semanas nos primeiros três meses.

O clopidogrel na sua forma original também não é ativo, e seus metabólitos hepáticos são os responsáveis pela atividade da droga. Os níveis de pico são atingidos em uma hora e leva cerca de cinco dias para que se obtenha o efeito antiplaquetário máximo. Pode-se conseguir um efeito antiplaquetário mais rápido quando se usa uma dose inicial, “de ataque” maior. Existem controvérsias na literatura médica com relação à dose e ao momento ideal para o início do clopidogrel.

Dose de ataque

O estudo CREDO mostrou que o ataque com 300 mg de clopidogrel no intervalo de 3 a 24 horas antes do procedimento não diminuiu o risco da associação de morte, infarto e revascularização do vaso-alvo em 28 dias. Nesse mesmo estudo, quando se analisou o papel do ataque de clopidogrel em subgrupos, observou-se que quando este foi realizado no intervalo de 6 a 24 horas antes da angioplastia, determinou uma redução do risco de eventos adversos. No entanto, para aqueles pré-tratados com menos seis horas não houve redução da taxa de eventos.¹⁴

Mais recentemente, uma nova análise do estudo CREDO, realizada para avaliar o momento ideal do pré-tratamento com clopidogrel de forma contínua, mostrou que a redução estatisticamente significativa de eventos começa aparecer para pacientes pré-tratados com pelo menos 15 horas de intervalo, sendo que a diferença de risco cresce continuamente até 24 horas.¹⁵ Alguns grupos observaram que doses de ataque de 600 mg de clopidogrel geram um efeito antiplaquetário máximo em duas horas.¹⁶ O estudo ISAR-REACT demonstrou que pacientes submetidos a angioplastia de risco baixo-intermediário e pré-tratados com 600 mg de clopidogrel tiveram o mesmo risco da combinação de morte, infarto e revascularização urgente do vaso-alvo quando comparados com o grupo que recebeu, além desse esquema, dose de ataque e manutenção de abciximab.¹⁷

Sendo assim, preconiza-se para pacientes que não tenham feito anteriormente uso de clopidogrel que o pré-tratamento com esta droga seja realizado na dose de 300 mg, caso o procedimento seja realizado em um intervalo superior a 15 horas com relação à ingestão da droga. Para aqueles em que o intervalo for menor que 15 horas, deve-se administrar 600 mg do medicamento. Doses maiores que 600 mg de clopidogrel não proporcionam benefício adicional no que se refere à velocidade para atingir o efeito antiplaquetário máximo. No entanto, uma nova dose de ataque, mesmo para aqueles que já vinham fazendo uso do clopidogrel, leva a uma redução adicional da agregação plaquetária.¹⁸

TEMPO DE MANUTENÇÃO DO ESQUEMA ANTIPLAQUETÁRIO DUPLO

Prevenção de trombose

A dupla antiagregação plaquetária com aspirina e um tienopiridínico é a terapia mais eficaz na prevenção da trombose de stent.^{8,9} A trombose de stent é chamada de aguda quando acontece nas primeiras 24 horas após o implante; é chamada de subaguda quando ocorre entre 24 horas e 30 dias; é chamada de tardia quando ocorre entre 30 dias e um ano; e, em tempo maior de um ano, é chamada de muito tardia. Para os stents convencionais, a maioria dos casos de trombose acontece no primeiro mês e em menos de 1% dos pacientes, sendo rara após esse período. Com o uso dos stents farmacológicos, em função do atraso na reendotelização do vaso e também por reações de hipersensibilidade localizada, existe um risco maior de trombose tardia.

Casos de trombose tardia têm sido descritos na literatura, ocorrendo de meses a até mesmo anos após o implante de stent farmacológico, em geral associados à interrupção de uma ou mesmo das duas drogas antiplaquetárias. Esse fenômeno ocorre principalmente por suspensão do clopidogrel, sendo o seu custo elevado um dos fatores mais importantes da interrupção. Assim, para pacientes submetidos a implante de stents convencionais, o uso da associação de aspirina e de um tienopiridínico deve ser mantida pelo menos no primeiro mês, tempo mínimo ideal preconizado de uso. Quando se utiliza stents farmacológicos por conta do risco de trombose tardia, em função do atraso na endotelização do vaso, preconiza-se a dupla antiagregação plaquetária com aspirina e preferencialmente clopidogrel, por tempo prolongado. Segundo consenso atual, esse tempo deve ser de um ano nos casos em que o implante foi realizado em lesões semelhantes às dos estudos controlados envolvendo esses stents.¹⁹ Quando os stents farmacológicos são implantados em lesões longas, em vasos finos, no uso de múltiplos stents, em superposições de stents, em lesões de bifurcações, nas pontes de safena, em pacientes tratados com síndrome coronária aguda e em pacientes com insuficiência renal crônica, deve-se manter o clopidogrel empiricamente por tempo mais prolongado, até que novos dados sejam observados em estudos ainda não concluídos.

Prevenção de eventos coronários não necessariamente relacionados à trombose

O uso prolongado da associação de clopidogrel com aspirina, após o primeiro mês, está relacionado à redução de eventos adversos como morte, infarto e acidente vascular cerebral. Esses dados foram observados inicialmente no estudo CURE, no qual pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST tiveram benefício da associação de aspirina e clopidogrel, mesmo quando não submetidos a intervenção coronária percutânea, mantidos em tratamento clínico.²⁰ Um subestudo, o PCI-CURE, mostrou que pacientes com síndrome coronária sem supradesnivelamento do segmento ST submetidos a angioplastia tiveram benefício do uso de clopidogrel por 9 a 12 meses, por reduzir a taxa de eventos isquêmicos, porém com risco aumentado de sangramento menor.²¹

O estudo CREDO também demonstrou que a associação de clopidogrel e aspirina por 12 meses reduz o risco da combinação de morte, infarto e acidente vascular cerebral para pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea eletiva.¹⁴ Portanto, recomenda-se o uso prolongado (9 a 12 meses) da associação de clopidogrel e aspirina para pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea, principalmente para aqueles que apresentam síndrome coronária instável, lesões complexas e baixo risco de sangramento. Apesar dessa associação se mostrar benéfica quando é prolongada, deve-se levar em consideração o aumento do risco de sangramento menor, e também o aumento dos custos. Portanto, para pacientes de baixo risco de complicações isquêmicas, como os uniarteriais, os com síndrome coronária estável ou os submetidos a implante de stents convencionais, o tempo de manutenção do clopidogrel pode ser reduzido para o primeiro mês. Caso haja necessidade do paciente ser submetido a um procedimento cirúrgico logo após o implante de stent ou se houver risco aumentado de sangramento, deve-se optar por utilizar stent convencional, pois é possível suspender o clopidogrel após duas semanas de uso. Caso o paciente esteja recebendo clopidogrel e necessite ser submetido a um procedimento cirúrgico cardíaco ou não, recomenda-se suspender o medicamento, se possível, pelo menos cinco dias antes do procedimento.

Para pacientes submetidos a angioplastia primária no infarto com supradesnivelamento do segmento ST, não existem informações de estudos randomizados, mas como os stents são utilizados na grande maioria dos pacientes, recomenda-se o ataque de clopidogrel com 600 mg antes da intervenção. Com relação ao tempo de manutenção da associação clopidogrel e aspirina nessa situação, pela falta de dados provenientes de estudos específicos, pode-se manter a associação de aspirina e clopidogrel por até 9 a 12 meses, como se faz nas síndromes coronárias sem supradesnivelamento de ST.

INIBIDORES DOS RECEPTORES DA GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa (IGP IIb/IIIa)

A exposição de tecido subendotelial durante a ruptura de uma placa (quer seja espontaneamente, como nas síndromes coronárias agudas, quer seja durante intervenção coronária por meio de cateter) ocasiona a adesão seguida pela ativação das plaquetas, tornando os receptores da GP IIb/IIIa ativos, permitindo a ligação entre as plaquetas, através das moléculas de fibrinogênio, e promovendo, assim, a agregação plaquetária. Os bloqueadores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa impedem a ligação entre as plaquetas, e por agirem na via final comum são considerados os mais potentes inibidores da agregação plaquetária. Os três agentes disponíveis para uso parenteral são abciximab, tirofiban e eptifibatide. Na Tabela 16.1 são apresentadas as principais características dessas drogas.²²

Eficácia precoce (30 dias)²³

Nos diversos estudos em que se utilizaram os inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa na intervenção coronária percutânea, observou-se redução da taxa de combinação de morte, infarto do miocárdio e necessidade de revascularização de urgência. A magnitude da redução variou de acordo com a droga utilizada, sendo, em 30 dias, de 50% a 60% para o abciximab e de 15% a 25% para o tirofiban e o eptifibatide. As diferenças nos resultados estão possivelmente relacionadas com as diferenças na farmacodinâmica e/ou no mecanismo do bloqueio das drogas. Já com relação à mortalidade, nenhum estudo mostrou isoladamente a redução de mortalidade precoce. Porém, em uma metanálise de 12 estudos observou-se redução estatisticamente significativa da mortalidade em 30 dias para os pacientes que recebe-

Tabela 16.1. Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa

Droga	Característica da droga	Dose: <i>bolus</i>	Dose: manutenção	Tempo de manutenção (h)	Reversão do efeito após suspensão**
Abciximab	AC monoclonal	0,25 mg/kg	0,125 µg/min/h	12	24-36h
Tirofiban	Não peptídeo	10 µg/kg	0,15 µg/kg/min	24-36	50% após 4h
Eptifibatide	Heptapeptídeo	180 µg/kg duplo <i>bolus</i> *	2,0 µg/kg/min	18	50% após 4h

Legenda: AC = anticorpo. Obs.: Deve-se administrar heparina antes do *bolus* dos inibidores da GP IIb/IIIa, e deve-se ajustar a sua dose para o peso do paciente, o que reduz o risco de sangramento. O TCA-alvo é entre 200 e 300 segundos. Em geral, a dose inicial deve ser de 70 UI/kg de heparina não fracionada. Caso não se obtenha o TCA-alvo, dar *bolus* de 20 UI/kg até atingir essa meta. * Duplo *bolus* com intervalo de 10 minutos entre eles. ** Se houver sangramento refratário na vigência de abciximab, suspender a droga, e após 30 minutos transfundir plaquetas. Para tirofiban e eptifibatide, se houver sangramento, suspender a droga, e após quatro horas a agregação plaquetária se apresenta próxima do normal.

ram inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa quando comparados com placebo ($p = 0,024$, placebo: 1,3%; IGP IIb/IIIa: 0,9%).²⁴ O infarto do miocárdio foi o evento que mais se reduziu na análise precoce, de 30 dias com uso dos inibidores da GP IIb/IIIa, principalmente grandes infartos não-Q₂ com elevação de mais de cinco vezes de CKMB com relação ao valor normal. A redução da necessidade de revascularização do vaso-alvo de urgência nos primeiros 30 dias também foi observada nos diversos estudos, mas principalmente para os pacientes que não receberam stents de rotina.

Eficácia tardia

A análise tardia de seis meses para a maioria dos estudos e de um ano para muitos deles revelou redução da ocorrência da combinação dos eventos morte, infarto e revascularização do vaso-alvo.²³ O estudo EPISTENT mostrou redução significativa da mortalidade de aproximadamente 60% no grupo que recebeu stent com abciximab comparado com outros dois grupos (stent com placebo e balão com abciximab), em um ano de acompanhamento.²⁵ Em geral, para os pacientes tratados com abciximab, a redução de mor-

talidade tardia é em torno de 25% a 30%.²⁶ Os benefícios são observados em todo subgrupo de pacientes testados, mas principalmente naqueles com síndromes coronárias instáveis e diabéticos, independentemente da técnica utilizada – balão, stents e aterectomia direcionada. Não foi demonstrada redução significativa de mortalidade tardia com eptifibatide ou tirofiban.

Uma metanálise de doze estudos mostrou uma tendência na redução de mortalidade em seis meses para os pacientes que receberam inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa ($p = 0,087$, placebo: 2,4%; IGP IIb/IIIa: 1,9%).²⁴ No estudo EPIC, observou-se redução da necessidade de revascularização tardia do vaso-alvo em seis meses de 26% para os que receberam abciximab (22,3% *versus* 16,5%; $p = 0,007$). No estudo EPILOG, não se observou diferenças em seis meses e em um ano na taxa de revascularização do vaso-alvo. No estudo TARGET, que comparou o abciximab com tirofiban, não houve diferença na taxa de revascularização do vaso-alvo em seis meses e um ano. No estudo EPISTENT, na análise de seis meses, a taxa de revascularização do vaso-alvo em diabéticos diminuiu de 16,6% (stent + placebo) para 8,1% (stent + abciximab), redução de 51%.²⁷

É importante ressaltar que esses resultados foram observados em estudos nos quais o uso de tienopiridínicos não era feito como nos dias de hoje, e em muitos deles o stent não foi utilizado. Portanto, é importante discutir se o grau de eficácia dos inibidores da GP IIb/IIIa pode ser ainda observado em um cenário de uso rotineiro com pré-tratamento em doses ideais de clopidogrel.

No estudo ISAR-REACT, pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea e com doença de baixo risco (excluindo-se aqueles com síndrome coronária aguda, diabetes insulino-dependente e presença de trombo visível) foram randomizados para receber placebo ou abciximab. Todos os pacientes fizeram uso de 600 mg de clopidogrel iniciado no mínimo duas horas antes do procedimento, que foi mantido por 30 dias. Os stents foram utilizados em cerca de 90% das lesões nos dois grupos, e não houve diferença entre eles na incidência da composição de morte, infarto ou necessidade de revascularização do vaso-alvo em 30 dias. Também não houve diferença no risco de sangramento maior entre os dois grupos, porém o grupo do abciximab evoluiu com maior risco de trombocitopenia.¹⁷ Esse estudo concluiu que para pacientes de risco baixo e intermediário submetidos a intervenção coronária percutânea, quando pré-tratados com clopidogrel, o uso do abciximab não proporciona benefício adicional.

Pacientes com doença coronária de alto risco, presença de dor precordial em repouso, troponina elevada ou depressão do segmento ST no ECG foram avaliados no estudo ISAR-REACT 2, semelhante ao estudo descrito anteriormente. Todos foram pré-tratados com 600 mg de clopidogrel iniciado no mínimo duas horas antes da intervenção coronária percutânea, mantido por 30 dias e então randomizados para receber placebo ou abciximab. Observou-se redução significativa (8,9% no grupo do abciximab contra 11,9% no grupo placebo com redução de risco relativo de 25%), em 30 dias, do risco da combinação de morte, infarto e revascularização do vaso-alvo de urgência para os que receberam abciximab, mais evidente em que tinham níveis elevados de troponina (redução de 29%). Não houve diferença entre os grupos do risco de sangramento maior ou menor.²⁸ Portanto, para os pacientes com síndrome coronária aguda de alto risco, principalmente os com troponina elevada mesmo quando pré-tratados com clopidogrel, o uso de abciximab mostrou reduzir a taxa de eventos isquêmicos pós-intervenção percutânea.

Grupos especiais

Diabetes

Pacientes com diabetes melito submetidos a intervenção coronária têm pior evolução tardia e precoce.²⁹ Vários estudos demonstraram que o uso dos inibidores dos receptores da GP IIb/IIIa, em diabéticos submetidos a angioplastia com balão ou com stent, reduziu a ocorrência de eventos isquêmicos em 30 dias e também a mortalidade tardia.³⁰

O estudo EPISTENT revelou que para os diabéticos o uso de stent com abciximab reduziu o risco de revascularização do vaso-alvo em seis meses.³¹ No estudo ISAR-SWEET, pacientes diabéticos de baixo risco, submetidos a intervenção coronária percutânea, foram randomizados para receber placebo ou abciximab. Todos receberam 600 mg de clopidogrel, no mínimo duas horas antes do procedimento, o qual foi mantido por 30 dias. Não se observou diferença entre os dois grupos na incidência da composição de morte e infarto em um ano. Porém, o grupo que recebeu abciximab teve menor taxa de restenose angiográfica, bem como de necessidade de revascularização da lesão-alvo.³² Esses estudos mostraram uma

redução na taxa de revascularização do vaso-alvo nos diabéticos em que se utilizou stent convencional e que receberam abciximab, sugerindo uma diminuição do risco de restenose. No estudo DANTE, foram randomizados 96 pacientes diabéticos (96 lesões), que foram submetidos a angioplastia com stent, para receberem abciximab ou placebo. Não houve diferença na hiperplasia intimal intra-stent medida com IVUS no seguimento de seis meses. Também não houve diferença no diâmetro luminal mínimo, perda tardia e taxa de reestenose, assim como na incidência cumulativa de eventos cardiovasculares maiores em 12 meses com essa finalidade não devem ser usados em pacientes diabéticos.³³

Não existe, portanto, um consenso na literatura de que essas drogas tenham efeito em reduzir reestenose clínica ou angiográfica. Com relação à mortalidade, uma metanálise realizada com os resultados de seis grandes estudos mostrou que em diabéticos com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, o uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ocasionou redução significativa da mortalidade em 30 dias.³⁴

Enxertos de veia safena

A utilização dos inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa foi também avaliada em intervenção coronária percutânea envolvendo os enxertos de veia safena. Em um estudo, o abciximab não reduziu o risco de complicações isquêmicas.³⁵ Em uma análise retrospectiva de 1.537 pacientes submetidos a angioplastia envolvendo enxertos de veia safena, observou-se que o uso de inibidores dos receptores da GP IIb/IIIa não reduziu o risco de necrose miocárdica avaliada por curva de CKMB nem melhorou a sobrevida.³⁶

Mesmo sem evidências definitivas para a sua utilização nessa situação clínica e sem estudos randomizados específicos, continuamos a utilizar esses fármacos na nossa prática clínica diária.

Síndrome coronária instável sem supradesnivelamento do segmento ST

Nos pacientes com síndrome coronária instável sem supradesnivelamento do segmento ST (angina instável ou infarto sem supradesnivelamento do segmento ST), o uso do tirofiban para o tratamento clínico, independente da

realização de intervenção coronária percutânea, reduz a incidência de infarto do miocárdio e a necessidade de revascularização.⁴⁴ Deve ser utilizado em pacientes de alto risco (como aqueles com elevação de troponina sérica, alterações dinâmicas de segmento ST ou isquemia refratária), no período de manejo clínico. No entanto, o maior benefício é observado em pacientes que recebem essas drogas e são submetidos a intervenção coronária percutânea em um intervalo de um a dois dias desde a hospitalização. As drogas devem ser mantidas por um período de 48 a 72 horas; e, caso os pacientes tenham sido submetidos a intervenção coronária, manter por mais 12 a 24 horas.

O estudo GUSTO-IV comparou três grupos, um recebeu abciximab por 24 horas, o segundo por 48 horas e o terceiro recebeu placebo, em pacientes com síndrome coronária instável não submetidos à intervenção coronária percutânea. Não se observou redução na taxa de eventos isquêmicos no grupo que recebeu o abciximab comparado com o grupo que recebeu placebo, em 7 e 30 dias. Houve ainda uma tendência à pior evolução, na análise de 30 dias, nos pacientes que receberam abciximab por 48 horas.⁴⁵ Portanto, o abciximab não deve ser utilizado no tratamento clínico dos pacientes com síndrome coronária sem supradesnívelamento do segmento ST, quando não há intenção de submetê-los à intervenção coronária percutânea precoce. Pode ser utilizado na síndrome coronária instável quando a anatomia é conhecida e se planeja fazer a angioplastia precocemente.

ANTITROMBÍNICOS

Heparina não fracionada

Os antitrombóticos são extensamente utilizados na cardiologia intervencionista, pois diminuem a formação de trombos no local da injúria arterial, assim como nos cateteres e fios-guia usados na intervenção coronária percutânea.⁴⁶ A heparina não fracionada (HNF) é o inibidor de trombina mais comumente utilizado nas intervenções coronárias percutâneas, apesar da imprevisibilidade da resposta terapêutica produzida por essa droga. Essa droga catalisa a reação em que a antitrombina inativa a trombina e outros fatores da coagulação.⁴⁷ A intensidade da anticoagulação com heparina é geralmente medida com o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Entretanto, como na intervenção coronária níveis

maiores de anticoagulação são necessários, usa-se o tempo de coagulação ativada (TCA) para este fim.⁴⁸

A dose de heparina recomendada na intervenção coronária depende do uso concomitante de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, e deve idealmente ser monitorizada pelo TCA. Quando não há a utilização conjunta de inibidores da GP IIb/IIIa, deve-se administrar de 70 a 100 UI/kg de peso, visando um TCA de 250 a 350 segundos. Caso o paciente esteja recebendo inibidor da GP IIb/IIIa, a dose deve ser de 50 a 70 UI/kg de peso, visando um TCA entre 200 e 300 segundos. Caso não seja atingido o TCA-alvo com o *bolus* inicial de heparina não fracionada, podem ser dados *bolus* adicionais de 20 UI/kg.

Após a intervenção coronária, não são recomendadas doses adicionais de heparina. Vários estudos falharam em mostrar benefício na redução de eventos isquêmicos e ainda observou-se maior risco de sangramento relacionado ao local do acesso vascular.⁴⁶ A retirada do introdutor deve ser realizada o mais precocemente possível quando o TCA for menor que 150 a 180 segundos ou após 4 a 6 horas da última dose de heparina não fracionada.⁴⁶

Heparina de baixo peso molecular

As moléculas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) são formadas por fragmentos de heparina não fracionada, obtidos através de processo de despolimerização química ou enzimática, gerando moléculas menores. A ação das HBPM é semelhante à da HNF, porém com uma ligação relativamente seletiva ao fator Xa. A HBPM tem absorção mais homogênea por via subcutânea e é formada por moléculas menores que têm menor afinidade por proteínas plasmáticas e células vasculares ou sanguíneas. Isso faz com que haja uma relação dose-resposta ao efeito antitrombótico, não necessitando, em geral, de monitorização laboratorial da anticoagulação.⁴⁷

A eficácia e a segurança das HBPM nas intervenções coronárias percutâneas foram avaliadas em estudos como o CRUISE e o INTERACT, que mostraram resultados semelhantes quando comparados com heparina não fracionada. A maioria desses estudos avaliou a enoxaparina.⁴⁸ No estudo SYNERGY, foram comparados o uso de enoxaparina com heparina não fracionada para pacientes com síndromes coronárias sem supradesnívelamento do segmento ST de alto risco, com estratégia de

tratamento invasivo percutâneo precoce. Foram randomizados 10.027 pacientes para receber enoxaparina 1 mg/kg SC 12/12h ou heparina não fracionada 60 UI/kg em *bolus* seguida de infusão contínua de 12 UI/kg/hora. Não houve diferença entre a taxa de morte ou infarto em 30 dias; porém, aqueles que receberam enoxaparina tiveram sangramento maior. Observou-se também maior risco de sangramento para aqueles que receberam os dois tipos de heparina durante a evolução (*crossover*).⁴⁹

No estudo STEEPLE, 3.528 pacientes submetidos a angioplastia eletiva foram randomizados para receber por via venosa enoxaparina nas doses de 0,5 ou 0,75 mg/kg ou heparina não fracionada ajustada pelo TCA. Objetivo final foi avaliar o risco de sangramento maior ou menor 48 horas após o procedimento. O risco de sangramento foi significativamente menor no grupo de 0,5 mg/kg de enoxaparina. A dose de 0,75 mg/dia não gerou uma redução do desfecho quando comparado com HNF.⁵⁰ Existem críticas a esse estudo com relação ao risco aumentado de mortalidade no grupo que recebeu 0,5 mg/kg, que é a dose relacionada a um menor risco de sangramento. Assim, baseando-se nesses dados, a enoxaparina pode ser recomendada como alternativa à HNF, preferencialmente na dose de 0,75mg/kg através de via venosa, para pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea nas síndromes estáveis e nas instáveis, incluindo também as angioplastias relacionadas ao infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Caso a última dose de HBPM tenha sido ministrada há menos de oito horas da angioplastia, não há necessidade de nenhuma anticoagulação adicional. Caso essa última dose tenha ocorrido entre 8 e 12 horas da intervenção, deve ser dada dose adicional de 0,3 mg/kg endovenosa, independentemente do uso concomitante de inibidores da GP IIb/IIIa. Por fim, caso a última dose tenha sido ministrada há mais de 12 horas, deve-se proceder à anticoagulação com doses plenas.⁴⁶ Como alternativa, em pacientes que receberam a última dose de HBPM entre 8 e 12 horas da angioplastia, pode ser dada heparina não fracionada na dose de 50 UI/kg (TCA-alvo de 200 a 300 segundos) para pacientes em uso conjunto de inibidor da GP IIb/IIIa, ou 60 UI/kg (TCA-alvo de 250 a 350 segundos) para pacientes que não estejam usando inibidor IIb/IIIa.⁴⁶ É importante notar que, como mostrou o estudo SYNERGY, a mudança no tipo de heparina aumenta o risco de sangramento maior, e, assim, ela deve ser usada com cautela.

As heparinas de baixo peso molecular têm pouco efeito sobre a medida do TCA, e este não deve ser usado para avaliar a intensidade da anticoagulação com essas drogas. A retirada do introdutor pode ser precoce. No estudo STEEPLE, a média de tempo entre a angioplastia e a retirada do introdutor foi de 54 minutos para 0,5 mg/kg, 194 para enoxaparina 0,75 mg/kg e 144 minutos para HNF. Por segurança, preconiza-se a retirada com pelo menos 4 horas de intervalo em relação à administração por via venosa, e 6 a 8 horas quando for por via subcutânea. Em estudo realizado no InCor, 53 pacientes submetidos a angioplastia eletiva receberam como anticoagulação dose única de 0,5 mg/kg de enoxaparina. A retirada do introdutor foi feita imediatamente após o procedimento. Em 51 dos 53 pacientes, o introdutor foi retirado com sucesso por compressão manual. Houve um pseudoaneurisma e um sangramento menor. Entretanto, em 12 pacientes (23,5%) não se atingiu o nível adequado de anticoagulação, medido pela dosagem de anti-Xa.⁵¹

Inibidores diretos da trombina

Os inibidores diretos da trombina são drogas que, diferentemente das heparinas, inibem a trombina na sua forma livre ou quando ligada à fibrina, e têm menos ligação com as proteínas plasmáticas e plaquetas. Assim, apresentam uma ação antitrombínica mais confiável, menos ativação plaquetária e menor risco de trombocitopenia. Por esse motivo, são as drogas de escolha como antitrombínicos quando há trombocitopenia induzida por heparina. Três agentes dessa classe foram avaliados como opção de anticoagulação em ICP: hirudina, argatroban e bivalirudina. Essas drogas ainda não estão disponíveis no mercado brasileiro.

A bivalirudina é o agente mais extensamente estudado, e está aprovada para uso nas síndromes coronárias agudas ou na intervenção percutânea eletiva. No estudo REPLACE-2, foram randomizados 6.010 pacientes submetidos a angioplastia coronária para receber heparina não fracionada com inibidor da GP IIb/IIIa, ou bivalirudina com uso de inibidor da GP IIb/IIIa a critério clínico (provisional). A bivalirudina não se mostrou inferior à associação HNF-inibidor IIb/IIIa na incidência de eventos compostos (morte, infarto, revascularização em 30 dias ou sangramento maior

intra-hospitalar). Houve menor sangramento no grupo da bivalirudina; porém, as doses de heparina utilizadas resultaram em valores de TCA mais altos que os recomendados.⁵²

No estudo ACUITY, foram randomizados 13.819 pacientes com síndrome coronária aguda de moderado a alto risco (70% com alterações dinâmicas de ECG ou elevação de troponina) para uma das três estratégias: heparina não fracionada ou enoxaparina com inibidor da GP IIb/IIIa; bivalirudina com inibidor da GP IIb/IIIa ou bivalirudina isolada (com uso provisional de inibidor da GP IIb/IIIa – usado em 9% dos casos). Os desfechos primários foram analisados em 30 dias, sendo eles: combinação de eventos isquêmicos (morte, IAM ou revascularização), sangramento maior e um desfecho clínico conjunto (sangramento maior e combinação de eventos isquêmicos).⁵³ Quando comparado com a estratégia heparina (HNF ou enoxaparina) com inibidor IIb/IIIa, o grupo bivalirudina isolada mostrou-se não inferior para combinação de eventos isquêmicos e superior para sangramento maior (menor taxa) e desfecho clínico conjunto (por ter menor risco de sangramento maior). Pode-se concluir que para pacientes submetidos a angioplastia eletiva ou urgente, de baixo-moderado e alto risco, é possível recomendar o uso de bivalirudina (apenas em associação de aspirina e clopidogrel) como alternativa a heparina não fracionada ou enoxaparina. Confere a mesma proteção contra eventos isquêmicos com menor taxa de sangramento maior quando comparado com uso de heparina em associação com IGP IIb/IIIa. A bivalirudina é o tratamento de escolha para os pacientes que desenvolvem trombocitopenia induzida por heparina. É importante lembrar que essa droga ainda não está disponível para uso clínico no Brasil.

RECOMENDAÇÕES

Aspirina

Dose de ataque

162 a 325 mg, pelo menos duas horas antes da intervenção percutânea coronária. O ideal seria se o paciente recebesse a dose 24 horas antes do procedimento.

Dose de manutenção

75 a 162 mg ao dia, indefinidamente. Para pacientes em uso de outra droga antiplaquetária ou ainda anticoagulante oral, deve-se manter doses mais baixas de aspirina, entre 75 a 100 mg ao dia.

Tienopiridínicos

1. Na intervenção coronária percutânea, preconiza-se a associação de aspirina e de um tienopiridínico, preferencialmente o clopidogrel, para prevenção de trombose intra-stent. Pode ser suspenso nas situações em que o stent não tenha sido utilizado.
2. O clopidogrel deve ser iniciado antes do procedimento, com dose de ataque de 300 mg caso o intervalo entre a ingestão da droga e o procedimento tenha sido maior que 15 horas. Caso o intervalo seja menor que 15 horas, recomenda-se administrar 600 mg. Se não for possível iniciar o procedimento antes, a dose de ataque – preferencialmente 600 mg – deve ser dada imediatamente após a intervenção. É importante dizer que as evidências de uso rotineiro de 600 mg pré-procedimento estão crescendo na literatura.
3. Para a prevenção de eventos coronários, deve-se manter o clopidogrel associado à aspirina nos pacientes submetidos a implante de stent coronário convencional por 9 a 12 meses, principalmente naqueles com síndrome coronária instável sem supradesnivelamento do segmento ST, submetidos a implante de stent em lesões complexas ou com baixo risco de sangramento. Para os pacientes coronários com baixo risco de desenvolver eventos isquêmicos, aqueles com risco aumentado de sangramento e, ainda, os que têm necessidade de cirurgia precoce, pode-se manter a dupla antiagregação plaquetária por apenas 30 dias e até mesmo duas semanas.
4. Para os pacientes que receberam stent farmacológico, deixar a associação por um ano; e naqueles com alto risco de trombose, manter a associação indefinidamente.

Inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa

1. Nos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea com síndrome coronária sem supradesnivelamento do segmento ST que não foram adequadamente pré-tratados com clopidogrel.
2. Deve ser utilizado em associação com aspirina e clopidogrel em pacientes que serão submetidos a intervenção coronária percutânea de alto risco (como na síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST), principalmente quando existe elevação de marcadores de necrose, quando há presença de trombos visíveis no vaso a ser tratado e se o paciente for diabético.
3. Nos pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento de segmento ST de alto risco (elevação de troponina sérica, com alterações dinâmicas de segmento ST, com isquemia refratária), quando não se planeja inicialmente estratégia invasiva, ou seja, sem angioplastia programada nas horas subseqüentes, usar tirofiban para o tratamento clínico por 48 a 72 horas. Caso o paciente seja submetido a intervenção percutânea, deve-se manter o tirofiban por 12 a 24 horas após o procedimento. Nessa condição, em que a angioplastia não é inicialmente programada, ou seja, para o manuseio clínico, não se deve usar abciximab.
4. Para pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento de segmento ST, em que a estratégia invasiva é precocemente escolhida e, portanto, a angiografia coronária é realizada precocemente com relação à chegada do paciente ao hospital, e se conclui que há necessidade de intervenção coronária percutânea e o paciente ainda não está em uso de nenhum inibidor dos receptores da GP IIb/IIIa, deve-se iniciar antes do procedimento a infusão do medicamento antes do procedimento.
5. Para os pacientes que serão submetidos a intervenção coronária percutânea com baixo risco de complicações isquêmicas (síndrome coronária estável, lesões não complexas, ausência de trombos), recomenda-se o uso apenas de aspirina e clopidogrel, iniciados antes do procedimento, nesses os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa não promovem benefício adicional.
6. O risco de sangramento é reduzido quando se ajusta a dose de heparina e se retira precocemente o introdutor.

Antitrombóticos

1. Deve-se utilizar, antes de toda intervenção coronária percutânea, heparina não fracionada, e a dose deve ser ajustada para o peso do paciente, sendo preferencialmente guiada pelo TCA.
2. A heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) pode ser usada em substituição à heparina não fracionada nas síndromes coronárias instáveis e estáveis.
3. A bivalirudina pode ser utilizada na intervenção coronária percutânea nas síndromes coronárias instáveis e estáveis em associação com aspirina e clopidogrel, com a mesma proteção contra eventos isquêmicos e com menor risco de sangramento maior se comparado à heparina em associação com aspirina, clopidogrel e bloqueador de receptor da GP IIb/IIIa.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- **Aspirina:** Administrada em dose de ataque de 162-325 mg, pelo menos duas horas antes da intervenção percutânea coronária (ideal receber 24 horas antes) e manter 75 a 162 mg ao dia, indefinidamente.
- **Tienopiridínicos:** Na intervenção coronária percutânea, preconiza-se a associação de aspirina e de um tienopiridínico para prevenção de trombose intra-stent. Pode ser suspenso nas situações em que o stent não foi utilizado. O clopidogrel deve ser iniciado antes do procedimento com dose de ataque de 300 mg se o intervalo entre a ingestão da droga e o procedimento for maior que 15 horas; caso esse intervalo seja menor que 15 horas, recomenda-se administrar 600 mg.
- **Clopidogrel e stent convencional:** Recomenda-se o uso de aspirina e clopidogrel por 30 dias. Em situações clínicas como síndrome coronária aguda, diabetes e lesões complexas, esses medicamentos podem ser utilizados por mais tempo.

- **Clopidogrel e stent farmacológico:** A associação por um ano e nos pacientes com alto risco de trombose manter a associação indefinidamente.
- **Inibidores dos receptores da glicoproteína e síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST:** Têm sua indicação nas intervenções percutâneas nas situações em que não houve pré-tratamento com clopidogrel, em que existe elevação dos marcadores de necrose miocárdica, na presença de trombos visíveis no vaso tratado e para os pacientes diabéticos. Para os pacientes que serão submetidos a intervenção coronária percutânea com baixo risco de complicações isquêmicas (síndrome coronária estável, lesões não complexas, ausência de trombos), recomenda-se o uso apenas de aspirina e clopidogrel iniciados antes do procedimento. Nesses pacientes, os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa não promovem benefício adicional.
- **Antitrombóticos:** Deve-se utilizar, antes de toda intervenção coronária percutânea, heparina não fracionada, e a dose deve ser ajustada para o peso do paciente e, preferencialmente, guiada pelo TCA. A heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) pode ser usada em substituição à heparina não fracionada nas síndromes coronárias instáveis e estáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Savage MP, Goldberg S, Bove AA, Deutsch E, Vetrovec G, Macdonald RG, Bass T, Margolis JR, Whitworth HB, Taussig A. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92(11):3194-200.
2. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davi G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72(6):1177-84.
3. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69(6):1366-72.

4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106(14):1893-900.
5. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352:238-44.
6. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95:509-510.
7. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med*. 1998; 129(5):394-405. Review.
8. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996; 334(17): 1084-9.
9. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339(23):1665-71.
10. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102(6):624-9.
11. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104(5):539-43.
12. Puri RN, Colman RW. ADP-induced platelet activation. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1997; 32(6):437-502. Review.
13. Topol EJ. Acute coronary syndromes. pp. 397-420.
14. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19):2411-20. Erratum in: *JAMA*. 2003; 289(8):987.

15. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(5):939-43.
16. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Gawaz M, Neumann FJ, Seyfarth M, Hall D, Braun S, Dirschinger J, Schomig A. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of a high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55(4):436-41.
17. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schomig A. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350(3):232-8.
18. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schömig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110:1916-1919.
19. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115.
20. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events 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(7):494-502. Erratum in: *N Engl J Med* 2001; 345(23):1716. *N Engl J Med* 2001; 345(20):1506.
21. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. 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(9281):527-33.
22. Lincoff AM. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in cardiovascular disease. 2.ed. 2003, pp. 73-101.
23. Lincoff AM. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in cardiovascular disease. 2.ed. 2003, pp. 167-199.
24. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tcheng JE, Kandzari DE, Topol EJ, Califf RM. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92(6):651-5.
25. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, Talley D, Sapp S, Booth J, Cabot CF, Anderson KM, Califf RM. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coro-

- nary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators – Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354(9195):2019-24. Erratum in: *Lancet* 2000; 355(9209):1104.
26. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, Ferguson JJ 3rd, Willerson JT, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8):2059-65.
 27. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, Hammoud T, Booth JE, Sapp SK, Topol EJ. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100(25):2477-84.
 28. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295(13):1531-8.
 29. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS Jr, Morris DC, King SB 3rd. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91(4):979-89.
 30. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(4):922-8.
 31. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, Talley D, Sapp S, Booth J, Cabot CF, Anderson KM, Califf RM. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators – Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354(9195):2019-24.
 32. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, Schomig A. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110(24):3627-3635.
 33. Chaves AJ, Sousa AGMR, Mattos LA et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab. Results of the Diabetes Abciximab Stent Evaluation (DANTE) Randomized Trial. *Circulation* 2004; 109:861-866.

34. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Thérout P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104(23):2767-71.
35. Mathew V, Grill DE, Scott CG, Grantham JA, Ting HH, Garratt KN, Holmes DR Jr. The influence of abciximab use on clinical outcome after aortocoronary vein graft interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4):1163-1169.
36. Karha J, Gurm HS, Rajagopal V, Fathi R, Bavry AA, Brener SJ, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL. Use of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in saphenous vein graft percutaneous coronary intervention and clinical outcomes. *Am J Cardiol* 2006; 98(7): 906-10.
37. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98(8): 734-41.
38. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schlee M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(4): 915-21.
39. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346(13):957-66.
40. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. ADMIRAL Investigators – Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344(25):1895-903.
41. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(11):1879-85.
42. De Queiroz Fernandes Araujo JO, Veloso HH, Braga De Paiva JM, Filho MW, Vincenzo De Paola AA. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J* 2004; 148(6):937-43.
43. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaute E. Abciximab in primary coronary stenting of ST-eleva-

- tion myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007; 28(4):443-9.
44. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359(9302):189-98. Erratum in: *Lancet* 2002; 359(9323):2120.
 45. GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9272):1915-24.
 46. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005.
 47. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease: textbook of cardiovascular medicine. 7.ed. Elsevier Saunders, 2005
 48. Baim DS. Grossman's: cardiac catheterization, angiography, and intervention. 7.ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
 49. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292(1):45-54.
 50. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR; STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355(10):1006-17.
 51. Zalc S, Lemos PA, Esteves A et al. Early ambulation and variability in anticoagulation during elective coronary stenting with a single intravenous bolus of low-dose, low-molecular weight heparin enoxaparin. *J Invasive Cardiol* 2006; 18(2):45-8.
 52. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD. REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289(7):853-63. Erratum in: *JAMA* 2003; 289(13):1638.
 53. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. ACUTY investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 355:2203-2216.

Complicações clínicas do paciente submetido a intervenção coronária percutânea: prevenção, diagnóstico e manuseio

Manuel P. M. Gomes Júnior
Sílvia Zalc

INTRODUÇÃO

A cinecoronariografia permanece como o padrão-ouro para o diagnóstico das obstruções coronárias, permitindo o adequado planejamento terapêutico e fornecendo importantes informações prognósticas.

A utilização de procedimentos percutâneos para o tratamento da doença coronária também tem apresentado importante expansão de suas indicações.

Apesar de relativamente seguros, os procedimentos percutâneos apresentam uma variedade de eventos adversos, que variam de complicações menores sem repercussão clínica a longo prazo (bradicardia transitória) a quadros graves com elevada morbimortalidade (tamponamento cardíaco).

Neste capítulo, serão descritas as complicações clínicas mais frequentes dos procedimentos percutâneos, bem como suas corretas abordagens diagnósticas e terapêuticas.

COMPLICAÇÕES VASCULARES

Introdução

O aumento dos números e da complexidade da cateterização cardíaca diagnóstica e terapêutica está diretamente relacionado ao aumento das taxas de injúria vascular iatrogênica.

Para cada tipo de procedimento realizado associam-se diferentes riscos: 0,6% para cateterizações diagnósticas, 0,9% para angioplastias, 5,2% para as valvuloplastias percutâneas e 11,5% para os balões de contrapulsção aórticos.¹

Os principais fatores de risco para injúria vascular são: idade avançada, insuficiência cardíaca e menor área de superfície corpórea.² A utilização da via de acesso braquial (Sones), também se relaciona com discreto aumento na taxa de complicações.

As principais complicações vasculares são: pseudoaneurisma (45%), trombose arterial e embolização distal (30%), hematoma de retroperitônio (12%), fístula arteriovenosa (10%), trombose venosa profunda (2%). As complicações de menor frequência, por sua vez, são: lesão neurológica, fístula linfática, fragmentação de cateteres, sangramento incoercível e migração de stents.¹

Pseudoaneurisma

Conceito

Caracteriza-se pela ruptura da parede arterial com extravasamento de sangue nos tecidos circunjacentes, resultando na formação de uma cápsula fibrosa em comunicação direta com a luz da artéria.^{1,3} Difere dos aneurismas verdadeiros por ter suas paredes formadas por tecido cicatricial.

Incidência

É uma das complicações vasculares mais frequentes. A sua incidência após cateterização diagnóstica varia de 0,05% a 2%, e, após intervenção coronária, de 2% a 6%.³

Os principais fatores de risco estão listados na Tabela 17.1.

Diagnóstico

As manifestações clínicas mais comuns são dor e edema na região inguinal. Podem ocorrer ainda sintomas decorrentes de compressão de nervos e vasos, como parestesias, paralisia dos nervos braquial ou femoral,

Tabela 17.1. Principais fatores de risco para a ocorrência de pseudoaneurisma

Idade > 65 anos	Antiagregantes e anticoagulantes
Obesidade	Hipertensão
Introdutores > 8F	Doença vascular periférica
Punção inadequada	Hemodiálise
Compressão inadequada	Deambulação precoce
Intervenções complexas	Tempo prolongado com introdutor

claudicação intermitente, trombose venosa ou arterial e isquemia cutânea associada a necrose e infecção. Também pode ocorrer ruptura em 3,8% dos pacientes, levando à síndrome hemorrágica.³

Ao exame físico, pode-se evidenciar massa pulsátil associada a sopro sistólico e/ou frêmito. Todavia, esses achados podem não estar presentes, e qualquer paciente com hematoma grande e doloroso deve ser investigado.

O método diagnóstico de escolha é o *duplex-scan*, cuja sensibilidade e especificidade são em média de 94% e 97%, respectivamente.

Tratamento

Os pseudoaneurismas com menos de 3 cm podem ser seguidos clinicamente, já que a maioria apresenta resolução espontânea em duas semanas ao ultra-som. Se o pseudoaneurisma persistir por mais de duas semanas ou apresentar expansão, deve ser submetido a outras abordagens terapêuticas descritas a seguir.³

A compressão guiada por ultra-som tem mostrado taxas de sucesso de 75% a 98%, com menores valores nos pacientes anticoagulados (30% a 73%).³ O método consiste na obliteração do trato comunicante entre a artéria e o pseudoaneurisma por indução de trombose. Os principais fatores limitantes são: elevado tempo de compressão e desconforto.

Outro método que tem se tornado o tratamento de escolha é a injeção de trombina guiada por ultra-som,³ que consiste na aplicação de trombina no interior do pseudoaneurisma, levando à formação instantânea de coágulo de fibrina e, posteriormente, trombose. As taxas de sucesso variam de 91% a 100%, com taxas de complicação menores que 1,3% (Figuras 17.1 e 17.2).

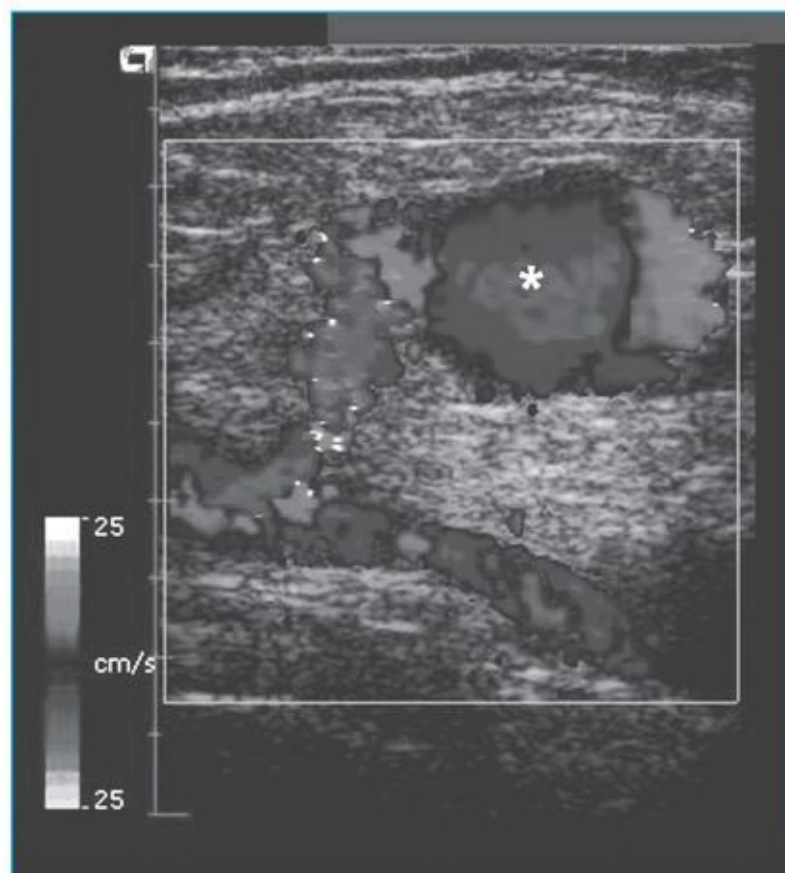


Figura 17.1. Pseudoaneurisma (*) ao Doppler.

A correção cirúrgica está indicada nos casos em que há síndromes compressivas, rápida expansão, necrose cutânea, infecção do pseudoaneurisma e falência das outras modalidades terapêuticas.³

Prevenção

Deve-se assegurar punção arterial em local adequado, reduzir o tempo de permanência dos introdutores e realizar apropriada compressão após remoção do introdutor.

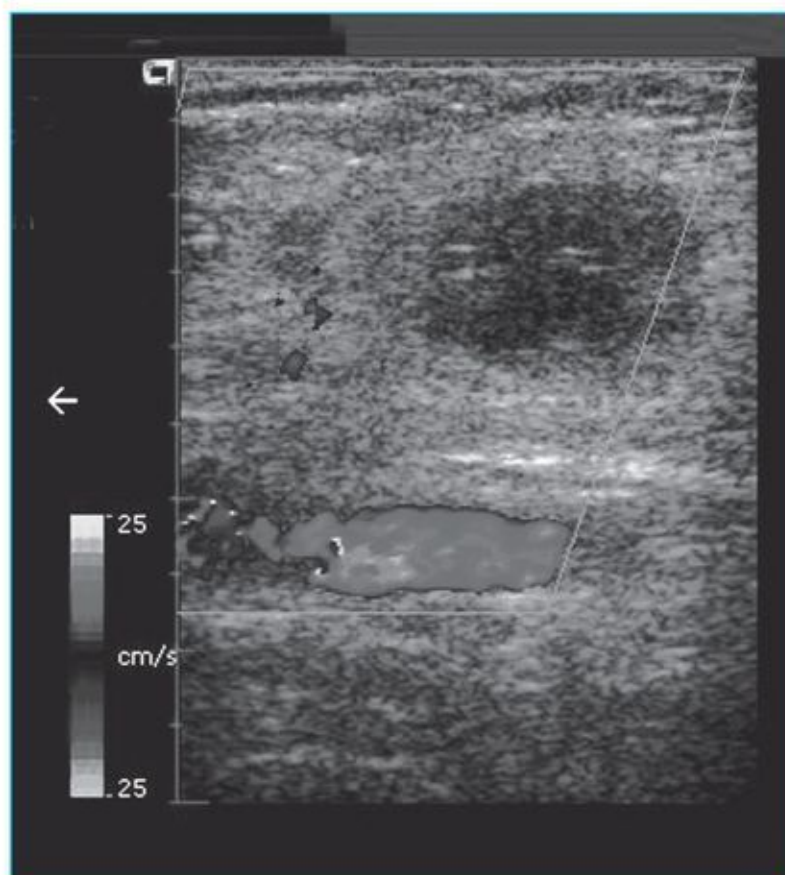


Figura 17.2. Resultado após correção do pseudoaneurisma com injeção de trombina.

Trombose arterial

Incidência

A trombose arterial ocorre em menos de 1% dos pacientes. Os principais fatores de risco são:

1. Dimensões relativas do cateter à artéria canulada (vasos de pequeno calibre são mais predispostos: maior incidência em mulheres e crianças).
2. Uso de acesso braquial.

3. Tempo prolongado de cateterização e/ou de compressão vascular pós-procedimento.
4. Estados de hipercoagulabilidade.
5. Idade avançada.
6. Doença vascular periférica.
7. Diabetes.

Diagnóstico

A apresentação clínica da trombose arterial é de síndrome de oclusão arterial aguda, com sinais e sintomas variáveis, como palidez cutânea, cianose, algia local, ausência de pulsos distais, extremidades frias, parestesias, parestesia e empastamento muscular. Os sintomas podem mostrar-se atenuados no início, em decorrência da circulação colateral, e progredir à medida que ocorre a extensão da trombose e/ou a embolização distal.¹

O diagnóstico é eminentemente clínico, raramente necessitando de confirmação por *duplex-scan* ou arteriografia.

Tratamento

O tratamento deve ser imediato através de anticoagulação com heparina e trombectomia com cateter de Fogarty. Eventualmente, podem ser necessárias outras medidas cirúrgicas, como reconstrução da parede arterial com remendo de pericárdio, trombendarterectomia ou derivações arteriais mais extensas (*bypass*, ponte de safena).

Complicações hemorrágicas

Incidência

Complicações hemorrágicas ocorrem em cerca de 1% das cateterizações por via femoral. Elas podem se manifestar por sangramento livre ao redor do introdutor, formação de hematoma femoral ou retroperitoneal, pseudoaneurismas ou fístulas arteriovenosas.

Os hematomas constituem-se em coleções de sangue localizadas de modo adjacente aos vasos. Sua incidência varia de 0,5% a 7%.³ Os principais fatores de risco estão expostos na Tabela 17.2.

Tabela 17.2. Principais fatores de risco para a formação de hematomas

Idade avançada	Baixo peso
Sexo feminino	Uso de trombolíticos
Calibre dos introdutores	Anticoagulação excessiva/associação de fármacos

Quadro clínico

Os pacientes podem se apresentar com sangramento livre ao redor do sítio de punção ou formação de hematoma, às vezes inaparentes nos obesos. Podem ocorrer manifestações locais (como algia e parestesias) e sistêmicas, que variam com a magnitude do sangramento, tais como taquicardia, vertigem, oligúria, hipotensão e choque.

Tratamento

O tratamento varia de acordo com a extensão do sangramento e sua repercussão hemodinâmica. Inicialmente, deve-se coibir a expansão do sangramento com compressão (manual, mecânica ou pneumática). Se o sangramento é resolvido, o hematoma geralmente é reabsorvido em uma a duas semanas.

De acordo com o *status* hemodinâmico, deve-se realizar expansão volêmica com cristalóides, avaliar a necessidade de hemotransfusão, providenciar adequada analgesia e controle de hipotensão, pronta reversão de anticoagulação e controle de distúrbios de coagulação associados. Em caso de insucesso, a exploração cirúrgica de emergência faz-se necessária.

Hematoma de retroperitônio

Incidência

O hematoma retroperitoneal ocorre em cerca de 0,5% das intervenções percutâneas.⁴

Mecanismos

Geralmente, decorre de sangramento da parede anterior ou posterior da artéria femoral puncionada inadvertidamente acima do ligamento inguinal (não permitindo compressão vascular efetiva após a retirada do introdutor), resultando em hematoma que se estende ao retroperitônio (Figura 17.3).

Outros mecanismos menos freqüentes são perfuração vascular pelo fio-guia ou sangramento espontâneo devido a anticoagulação excessiva.

Quadro clínico

Os sintomas são extremamente variáveis, desde desconforto abdominal leve a colapso circulatório. Os pacientes podem referir dor em dorso, flancos e região inguinal.⁴ Neuropatias envolvendo os nervos femoral, obturador e femoral lateral cutâneo também podem ocorrer. Os pacientes por muitas vezes apresentam-se apenas com hipotensão e/ou queda do hematócrito inexplicados. Apesar de a hipotensão não ser infreqüente após cateterização cardíaca (desidratação, resposta vagal, isquemia miocárdica), deve-se manter alto índice de suspeição. Ao exame físico, pode-se evidenciar massa supra-inguinal dolorosa, equimose lombar (sinal de Gray-Turner) e/ou periumbilical (sinal de Cullen) e dor à flexão do quadril.

A tomografia computadorizada é o método diagnóstico de escolha para estabelecer o diagnóstico e a extensão do hematoma.

Tratamento

O tratamento é conservador na maioria dos casos. Deve-se assegurar controle hemodinâmico com expansão volêmica com cristalóides, vasopressores e hemotransfusão quando necessários. Deve-se suspender os antiagregantes plaquetários e, prontamente, reverter a anticoagulação. A imediata remoção dos introdutores é mandatória. Em caso de hipotensão refratária ao tratamento ou queda progressiva do hematócrito, a exploração cirúrgica deve ser a regra.

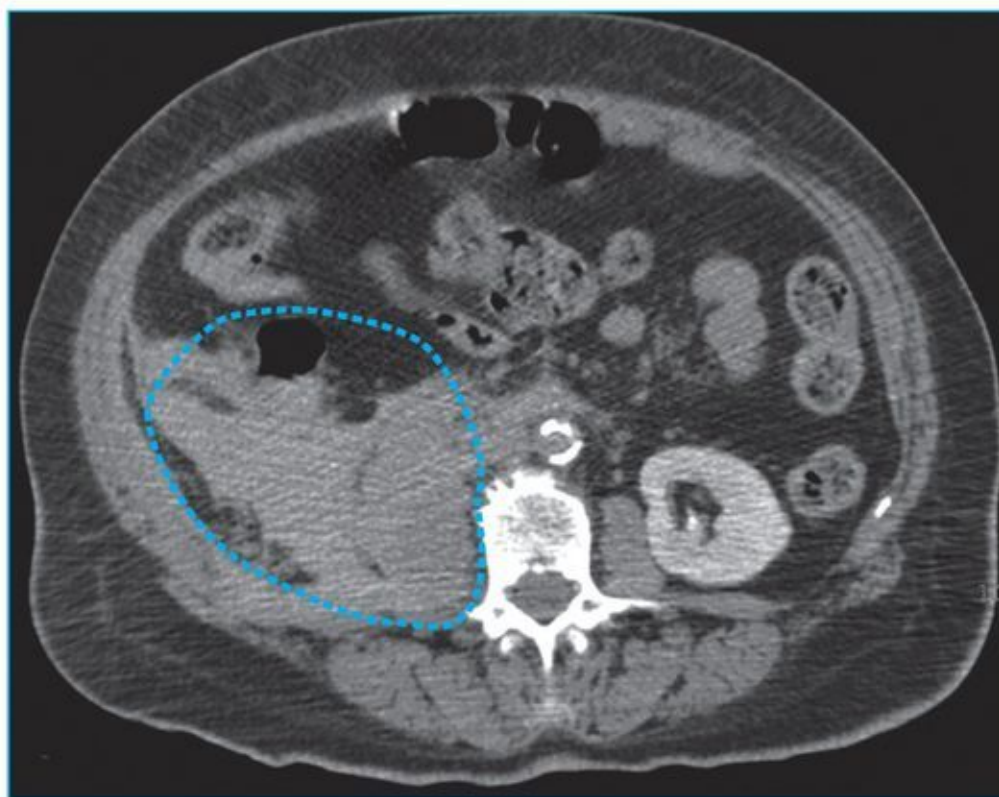


Figura 17.3. Extenso hematoma retroperitoneal à direita (em destaque).

Fístulas arteriovenosas

Incidência

As fístulas arteriovenosas ocorrem em 0,1% a 1,5% dos procedimentos.³ Geralmente decorrem de punção inadvertida de veia sobrejacente à artéria femoral, com formação de comunicação anômala após a retirada do introdutor.

Quadro clínico

O diagnóstico pode ser suspeitado por sopro e/ou frêmito contínuos, que podem não ser evidentes até dias após a cateterização. Normalmente

essas comunicações são pequenas e as alterações hemodinâmicas associadas (insuficiência arterial periférica por roubo de fluxo, queda da resistência vascular com queda da pressão arterial e elevação do débito cardíaco) são de pouca repercussão. O *duplex-scan* é o padrão-ouro para o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento das pequenas fistulas com pequeno fluxo pode ser conservador, visto que em 70% dos casos observa-se trombose espontânea com intervalo médio de fechamento de seis semanas.¹ As fistulas maiores ou sintomáticas devem ser corrigidas cirurgicamente (ligadura do pertuito de comunicação).

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

Acidente vascular cerebral (AVC)

Incidência

A incidência de AVC relacionada à cateterização cardíaca varia de 0,03% a 0,3% para procedimentos diagnósticos e de 0,3% a 0,4% para intervenção percutânea,⁶ tendo permanecido constante nos últimos 10 anos.⁵

Etiologia e fatores predisponentes

O principal mecanismo aventado é a embolização de material ateromatoso da aorta ascendente. Embolização de trombos formados nos cateteres e fios-guia é outra possibilidade.⁶ Embolia gasosa, de colesterol ou vegetações também são descritos. Causas menos comuns de complicações neurológicas são espasmo vascular e reações idiossincrásicas ao contraste.

Os principais fatores de risco são: sexo feminino, hipertrofia ventricular, hipertensão, diabetes, insuficiência renal, disfunção ventricular, doença vascular periférica, doença coronária multiarterial e AVC prévio.

Fatores relacionados ao procedimento, como tempo prolongado de fluoroscopia (podendo refletir procedimentos mais complexos e complica-

dos) e uso de cateteres mais calibrosos, também se associam a maior risco. A influência do tipo de acesso permanece sob debate.

Diagnóstico

Os eventos cerebrovasculares geralmente ocorrem durante ou imediatamente após o procedimento; porém, o diagnóstico pode ser retardado por mais de 36 horas em alguns casos.⁷

Os sintomas mais frequentes são: distúrbios visuais (diplopia, amaurose), hemiparesias, afasia, disartria, paralisia facial e alteração do *status* mental. Outros sintomas menos comuns são convulsões generalizadas, desequilíbrio e amnésia global transitória. Nos casos de complicações neurológicas agudas durante cateterismo cardíaco observou-se envolvimento da circulação cerebral anterior em 64% e da circulação cerebral posterior em 36% dos casos.⁶

A tomografia de crânio é o método inicial mais utilizado para exclusão de AVC hemorrágico. O Doppler transcraniano também constitui uma modalidade útil. Outro método de maior sensibilidade é a ressonância nuclear magnética com e sem difusão. Se o paciente persiste com o introdutor, a arteriografia cerebral é o método mais rápido e sensível, podendo demonstrar a morfologia do trombo, o grau de oclusão e a presença de vias colaterais.

Tratamento

O principal objetivo do tratamento de AVC isquêmico é a rápida restauração do fluxo sanguíneo cerebral. A utilização de trombolíticos para o tratamento do AVC espontâneo tem-se mostrado segura e eficaz em vários estudos. Em decorrência da baixa incidência de AVC complicando a cateterização cardíaca, as modalidades de tratamento para essa complicação têm derivado de pequenos estudos e relatos de caso, e ainda não estão totalmente estabelecidas.

Há duas modalidades de tratamento trombolítico propostas: intravenosa sistêmica ou intra-arterial local (direcionada por cateter), sendo que o trombolítico mais estudado é o rt-PA (ativador do plasminogênio tissular recombinante).

A utilização da via sistêmica parece ter melhores resultados para a recanalização de pequenos êmbolos distais, enquanto a via intra-arterial mostra melhores taxas de reperfusão em grandes oclusões. As taxas de recanalização da artéria cerebral média proximal são mais altas com a via intra-arterial (70% *versus* 31%).⁷

Outras técnicas de recanalização estão sendo estudadas, como a angioplastia com balão ou técnicas com *laser* ou ultra-som.

Paralelamente às estratégias de reperfusão, deve-se oferecer suporte clínico adequado. Pacientes sem lesões coronárias críticas com suspeita de AVC devem ter sua anticoagulação prontamente revertida com protamina. Em casos de lesões críticas, a decisão deve ser individualizada.

As Figuras 17.4 A e B ilustram caso de nosso serviço, em que foi realizada a trombólise via intra-arterial após o diagnóstico em sala de hemodinâmica de AVC relacionado à oclusão da artéria basilar. O paciente evoluiu sem seqüelas neurológicas.

A demonstração de AVC hemorrágico indica imediata neutralização da heparina (protamina), dos trombolíticos (crioprecipitado e plasma fresco) e do abciximab (concentrado de plaquetas). Não há antídoto para o tirofiban, porém seu efeito evanesce em 4 a 6 horas.



Figura 17.4. A: angiografia cerebral evidenciando trombo em artéria basilar; B: resultado final após trombólise intra-arterial.

Neuropatia femoral

Incidência

É uma rara complicação, porém ocasionalmente debilitante. Sua incidência é em torno de 0,21%.⁸

Os mecanismos possíveis para esta complicação são:

1. Injúria direta do nervo femoral durante a punção ou compressão excessiva na retirada do introdutor.
2. Hemorragia na bainha femoral com aumento pressórico nesse compartimento.
3. Isquemia do nervo ou injúria de estiramento resultante de tração por hematoma ou pseudoaneurisma adjacentes.

Um estudo evidenciou incidência de 80% de hematoma retroperitoneal em pacientes com neuropatia femoral.⁸

Diagnóstico

O quadro clínico caracteriza-se por disestesias, perda sensorial isolada, paresia da musculatura da coxa e paroxismos dolorosos. Geralmente, a dor severa precede a disfunção do nervo e os sinais e sintomas de neuropatia não são evidentes, em média, em até 36 horas do procedimento.

Tratamento

A evolução é variável. Na maioria dos casos, há reversão parcial ou completa do déficit neurológico em alguns meses.

Não há consenso em relação ao manuseio ideal desses casos. Em pacientes muito sintomáticos, recomenda-se administração dos estabilizadores de membrana neuronal (por exemplo, carbamazepina).¹

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Incidência

Complicações infecciosas locais ou sistêmicas são eventos raros e ocorrem em menos de 1% dos pacientes. Uma série de complicações está relacionada a essas infecções, como aneurisma micótico, artrite séptica, endocardite e abscesso epidural.⁹

Os principais fatores de risco associados à bacteremia são:

1. Punções repetidas em mesmo local
2. Dificuldade de acesso vascular
3. Permanência prolongada do introdutor (> 24h)
4. Duração do procedimento
5. Insuficiência cardíaca

O risco de infecção é maior com o acesso braquial. O principal mecanismo aventado é a dissecação arterial com expansão da porta de entrada para bactérias patogênicas.

Diagnóstico

Reações pirogênicas podem ocorrer (relacionadas à inserção de substâncias antigênicas na corrente sanguínea), manifestando-se como febre, calafrios e letargia. Flebite manifesta-se como tumoração, edema, eritema e algia no local de punção.

As principais complicações sépticas relacionadas à bacteremia são: abscesso abdominal, trombose séptica, aneurisma micótico ou infecção metastática. Os pacientes podem apresentar febre persistente, dor em região abdominal ou inguinal, leucitose e hemoculturas positivas. Os principais patógenos isolados são *Staphylococcus aureus* e *epidermidis*. Outros menos frequentes são bacilos gram-negativos e fungos.

Tratamento

Baseia-se em antibioticoterapia direcionada aos agentes habituais, curativo local e elevação do membro. Pacientes com febre persistente, êmbolos sépticos e dor abdominal devem receber investigação meticulosa (considerar tomografia ou arteriografia). Não é indicada profilaxia para endocardite infecciosa aos pacientes submetidos à cinecoronariografia.

ATEROEMBOLISMO

Incidência

Consiste em uma complicação rara, com incidência em torno de 0,5%. Vale salientar que, por apresentar curso clínico indolente, esse número possivelmente está subestimado.

Caracteriza-se por macro ou micro-embolizações de fragmentos de placas ateroscleróticas ou material trombótico presentes nas superfícies arteriais, propiciados pela passagem dos introdutores e/ou cateteres.

Diagnóstico

O diagnóstico é eminentemente clínico. A macroembolização manifesta-se de forma muito semelhante às oclusões arteriais agudas anteriormente descritas. As microembolizações caracterizam-se por dor súbita e intensa em extremidades, em geral no hálux. Pode haver cianose e perfusão lentificada (síndrome do “dedo azul”). Pode evoluir com ulceração isquêmica e gangrena. Também pode manifestar-se com insuficiência renal (pico em quatro a oito semanas, ocasionalmente permanente) e hipertensão arterial sistêmica.

Tratamento

As complicações macroembólicas são abordadas com embolectomia e, em alguns casos, abordagem cirúrgica da fonte emboligênica (por exemplo, correção de aneurisma abdominal). As microembolias geralmente recebem tratamento conservador sem terapia específica.

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

Perfuração coronária

Incidência

Ocorre em 0,2% a 0,6% dos pacientes submetidos a angioplastia transluminal coronária (ATC).¹⁰ Houve redução de 25% em sua incidência na era atual, podendo corresponder à melhora técnica e ao menor uso de procedimentos ateroablativos.

Mecanismos

Pode ser causada por fio-guia ou uso de balões desproporcionais à artéria abordada. Constituem fatores de risco: artérias calcificadas não complacentes, sexo feminino, idade avançada e uso de procedimentos ateroablativos, como aterectomia rotacional, ATC com *laser excimer* e aterectomia direcional.

Ocorre mais freqüentemente nas artérias circunflexa e coronária direita, em lesões longas (> 10 mm) e excêntricas.¹⁰

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela angiografia coronária (Figura 17.5). O paciente pode apresentar náuseas, êmese, confusão mental, precordialgia severa desproporcional à observada com a insuflação do balão e até choque. Pode-se observar taquicardia, hipotensão, elevação da pressão venosa central e supra ou infra-desnivelamento de ST persistentes ao ECG após a deflação do balão.¹¹

Tratamento

Tão logo seja reconhecida, deve ser tratada com a insuflação prolongada com balão ou, se possível, utilização de cateter-balão de perfusão na coronária, a fim de prevenir extravasamento de sangue. A anticoagulação e os inibidores da GP IIb/IIIa devem ser revertidos de imediato apenas em

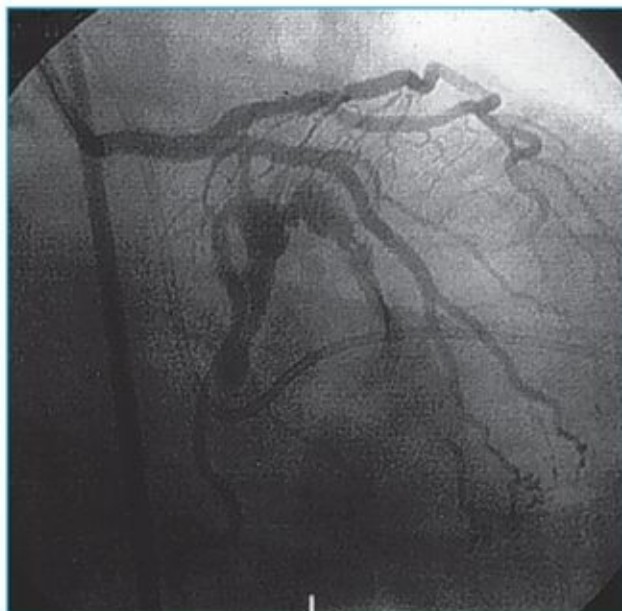


Figura 17.5. Imagem angiográfica de perfuração coronária.

casos de franca ruptura e/ou hemopericárdio.¹¹ Indica-se punção esvaziadora de urgência por via subxifóide em casos de tamponamento cardíaco. Em caso de insucesso no controle hemostático com o balão, o paciente deve ser encaminhado para revascularização de emergência. Outras técnicas têm sido efetivas, como o uso de stents convencionais ou revestidos com PTFE ou enxertos venosos autólogos.

Perfuração de grandes vasos

A perfuração das artérias aorta ou pulmonar constitui um evento extremamente raro. Dissecção da aorta ascendente pode ocorrer por trauma direto com fio-guia ou cateter, ou decorrer da extensão de dissecção coronária proximal. Quando de pequeno tamanho (poucos centímetros, restrito a aorta ascendente), pode-se adotar conduta expectante, verificando-se resolução espontânea em algumas semanas. Dissecções de maior extensão podem requerer correção cirúrgica.

Tamponamento cardíaco

Incidência

É uma complicação incomum, porém de elevada morbimortalidade, com incidência em torno de 0,12% após ATC.¹²

A principal causa é a perfuração de coronária. O uso de procedimentos ateroabativos associa-se a aumento expressivo do risco.

Diagnóstico

A maioria dos pacientes tem o diagnóstico de perfuração coronária já na sala de hemodinâmica, elevando o índice de suspeição para tamponamento conseqüente. A manifestação clínica mais freqüente é a hipotensão progressiva. O exame físico pode demonstrar turgor jugular e pulso paradoxal. Em alguns casos, o tamponamento pode manifestar-se apenas após várias horas do procedimento. Pode-se evidenciar à fluoroscopia o aumento da silhueta cardíaca. Avaliação hemodinâmica através da cateterização de câmaras direitas pode evidenciar a equalização das pressões de enchimento nas câmaras direitas e esquerdas e a ausência do descenso y. O ecocardiograma deve ser realizado para melhor elucidação diagnóstica (Figura 17.6).



Figura 17.6. Imagem ecocardiográfica de tamponamento cardíaco.

Tratamento

A abordagem inicial deve ser a correção da perfuração coronária, como previamente descrita. Na vigência de comprometimento hemodinâmico, deve-se realizar pericardiocentese (preferencialmente guiada por ecocardiograma). Em caso de insucesso, a cirurgia de emergência é mandatória.

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CONTRASTE

Nefropatia por contraste

Conceito

É uma perda da função renal que em geral se detecta em 48 horas após a administração do contraste. Manifesta-se por aumento absoluto (0,5 mg/dL ou 44 $\mu\text{mol/L}$) ou relativo (25%) da creatinina sérica na ausência de outras causas de falência renal.¹³

Incidência

A incidência varia com a definição utilizada entre os estudos, fatores de risco, tipo e dose de contraste, tipo de procedimento e outras causas potenciais associadas.¹⁴

Pacientes diabéticos e com disfunção renal preexistente têm incidência entre 12% e 26%. Pacientes sem esses fatores de risco têm taxas bem menores (3,3%).

Mecanismos

A patogênese da nefropatia por contraste em humanos é incerta. Estudos sugerem uma associação de injúria tóxica aos túbulos renais e injúria isquêmica à medula renal, determinada por vasoconstrição mediada por contraste.

Fatores de risco

Há os fatores relacionados ao paciente e ao contraste utilizado. Os principais fatores relacionados ao paciente são insuficiência renal e diabetes.

O risco é diretamente proporcional ao nível de creatinina basal, e aumenta quando a nefropatia diabética está presente. Nefropatia por contraste ocorre em um terço dos pacientes com níveis de creatinina ≥ 2 mg/dL. Mesmo em pacientes diabéticos, ocorre nefropatia mais significativa naqueles com disfunção renal prévia. Outros fatores de risco estão listados na Tabela 17.3.

Tabela 17.3. Nefropatia por contraste; fatores de risco relacionados ao paciente

Disfunção renal preexistente	Volume circulante efetivo reduzido
Diabetes melito	Infarto agudo do miocárdio
Idade	Uso de balão intra-aórtico
Insuficiência cardíaca	Hipertensão

Entre os fatores relacionados ao contraste há o tipo e o volume do contraste utilizado. A utilização de contraste hipo ou isosmolar mostra-se benéfica em reduzir a nefropatia por contraste em pacientes de alto risco.

O volume do contraste correlaciona-se com o risco de nefropatia. Um estudo demonstrou que para cada 100 mL de contraste administrado há aumento do risco de 12%. O volume máximo de contraste recomendado é 5 mL x peso (kg)/creatinina sérica (mg/dL) ou 300 mL ou volume de contraste/clearance de creatinina ≤ 6 .

Algumas medicações têm sido arroladas como predisponentes à nefropatia por contraste, como os inibidores da enzima conversora e antiinflamatórios não estereoidais; porém os estudos ainda são contraditórios.

Na estratificação de risco, pode-se usar o escore desenvolvido por Mehan et al. Pacientes com baixo escore tiveram incidência de 7,5% de nefropatia, e aqueles com alto escore, 57,3% (Tabela 17.4).

Tabela 17.4. Avaliação de risco para nefropatia por contraste

Hipotensão	5
Balão intra-aórtico	5
ICC	5
Creatinina > 133 μ mol/L	4
Idade > 75 anos	4
Diabetes	3
Volume do contraste	3

Categorias de risco: ≤ 5 = baixo; 6-10 = moderado; 11-15 = alto; ≥ 16 = muito alto.

Quadro clínico

Observa-se aumento da creatinina, dentro de 24 horas da exposição, em 80% dos pacientes acometidos. Os níveis de creatinina atingem o pico em três a cinco dias, retornando aos valores basais em duas semanas. Oligúria é observada em 30% dos casos. Embora a recuperação completa seja a evolução habitual, alguns pacientes podem apresentar falência renal progressiva, necessitando de suporte dialítico. Entre estes, metade necessita de diálise por um período inferior a um ano; enquanto outros necessitam de diálise prolongada, evoluindo com elevada permanência hospitalar e mortalidade de 12% a 37%.

Prevenção

Os principais objetivos são a manutenção de adequado volume intravascular e débito urinário. Pacientes com função renal normal e sem fatores de risco não necessitam de nenhuma abordagem diagnóstica ou preventiva prévia à angiografia.¹³

A administração de contraste deve ser retardada em pacientes com falência cardíaca e colapso circulatório até a recuperação do *status* hemodinâmico. Exposição repetida ao contraste deve ser retardada em 48 horas nos pacientes sem fatores de risco, e em 72 horas em diabéticos e com disfunção renal.¹³ Nestes, utilizar sempre contraste não iônico.

Administração de fluidos

Em vários estudos, a administração endovenosa de fluidos tem-se mostrado eficaz em reduzir a nefropatia por contraste em pacientes de alto risco. Há diversos protocolos com diferentes tipos de fluidos.

Dois estudos recentes compararam diferentes protocolos de hidratação. Um evidenciou menor incidência de nefropatia com o uso de solução salina isotônica comparada ao uso de solução hipotônica (0,45%): 0,7% *versus* 2%, respectivamente. Outro comparou hidratação com bicarbonato de sódio, que mostrou-se mais eficaz que hidratação com solução salina (1,7% *versus* 13,6%, respectivamente). Em nosso serviço, utilizamos hidratação com bicarbonato de sódio (154 mEq/L): *bolus* de 3 mL/kg/h em uma hora antes do procedimento e 1 mL/kg/h nas seis horas posteriores.

Antioxidantes

A N-acetilcisteína (Nac) tem o potencial de reduzir a nefrotoxicidade por efeitos antioxidantes e vasodilatadores. Os resultados dos estudos têm-se mostrado conflitantes em relação ao real benefício da como estratégia preventiva.¹⁴

Outras estratégias

Várias outras intervenções têm sido propostas, porém com evidência limitada. A utilização de vasodilatadores (dopamina, fenoldopam, bloqueadores de canal de cálcio, peptídeos natriuréticos atriais, endotelinas e prostaglandinas) não tem mostrado redução de risco quando comparados à terapia com fluidos. A utilização de teofilina e aminofilina também apresenta resultados inconsistentes. O papel da hemodiálise e da hemofiltração como estratégias preventivas também permanece incerto.

Um estudo recente comparou três estratégias preventivas em pacientes com disfunção renal: solução salina associada a Nac, bicarbonato de sódio associado a Nac e solução salina associada a ácido ascórbico. As taxas respectivas de nefropatia foram de 9,9%, 1,9% e 10,3%, o que mostra que a estratégia de suplementação com bicarbonato de sódio e Nac é, possivelmente, superior na prevenção de nefropatia por contraste em pacientes de médio e alto riscos.¹⁵

Reações alérgicas ao contraste

Reações alérgicas ao contraste podem manifestar-se de formas variadas, desde prurido e náuseas até insuficiência respiratória aguda e choque.

As reações alérgicas ao contraste são do tipo anafilactóide (mediadas por IgG). Os principais fatores de risco são: reação prévia ao contraste (pode recorrer em 15% a 35% dos casos), e doenças atópicas (pacientes asmáticos têm risco aumentado em até nove vezes). A correlação com alergia a frutos do mar é controversa.

Quadro clínico

As manifestações mais comuns são prurido, *rash* cutâneo, eritema, calor e náuseas, podendo ocorrer angioedema, hipotensão, broncoespasmo e choque.

Prevenção

A utilização de regime medicamentoso profilático com corticosteróide associado a anti-histamínico H1 e bloqueador H2 tem-se mostrado eficaz em reduzir a incidência de reações alérgicas ao contraste em indivíduos predispostos. Em nosso serviço, utilizamos esquema com prednisona, difenidramina e ranitidina iniciados 72 horas antes do procedimento.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- A cinecoronariografia e as intervenções coronárias percutâneas seguem como instrumentos fundamentais na prática da cardiologia. Apesar de pouco freqüentes, as complicações clínicas decorrentes desses procedimentos podem ter sérias conseqüências.
- A maioria das complicações dos procedimentos percutâneos está relacionada ao acesso vascular. Dentre as complicações vasculares, destacam-se os pseudoaneurismas por conta da maior freqüência. O uso apropriado da técnica de punção, a utilização de introdutores de menor calibre, a sua retirada precoce com adequada compressão e o cuidado com a anticoagulação excessiva constituem-se nas principais metas para a redução das complicações vasculares.

- Eventos cerebrovasculares relacionados à cateterização cardíaca são raros, porém frequentemente debilitantes. Por conta da reduzida frequência desses eventos, não há modalidade terapêutica definitiva. O uso de trombolíticos intra-arteriais tem demonstrado ser bastante promissor na redução de seqüelas neurológicas e na melhoria do prognóstico.
- A infecção vascular ou sistêmica no local de acesso é raramente observada. Novamente, o cuidado no manuseio do acesso vascular (punção e retirada de introdutores) apresenta-se como principal medida profilática.
- A perfuração coronária e o tamponamento cardíaco são raros, embora sejam graves complicações. O reconhecimento precoce de tais condições é o principal fator para a intervenção apropriada e para a redução da elevada morbimortalidade correlacionada.
- A nefropatia por contraste responde por 10% das falências renais intra-hospitalares, e está associada a internações mais prolongadas e piora do prognóstico. A profilaxia de tal condição deve ser iniciada por uma estratificação de risco cuidadosa, que pode ser realizada fácil e satisfatoriamente com o escore proposto por Mehan et al. Aos pacientes de risco elevado, uma série de medidas profiláticas estão disponíveis, como o uso de contraste hipo ou isosmolar e a hidratação com solução salina isotônica ou bicarbonato de sódio. O papel da N-acetilcisteína ainda encontra-se sob avaliação. Obviamente, o uso judicioso e racional do contraste tem papel fundamental nessa estratégia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monteiro JAT, Chao S. Lesões iatrogênicas em cateterismo cardíaco: prevenção e tratamento. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1999; 9(6):906-17.
2. McCann RL, Schwartz LB, Pieper KS. Vascular complications of cardiac catheterization. *J Vasc Surg* 1991; 14: 375-8.
3. Webber GW, Jang J, Gustavson S, Olin JW. Contemporary management of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation* 2007; 115:2666-2674.

4. Kent KC, Moscucci M, Mansour KA, DiMattia S, Gallagher S, Kuntz et al. Retroperitoneal hematoma after cardiac catheterization: prevalence, risk factors, and optimal management. *J Vasc Surg* 1994; 20:905-13.
5. Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, Mintz GS, Gruberg L, Canos DA et al. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. *Circulation* 2002; 106:86-91.
6. Lazar JM, Uretsky BF, Denys BG. Predisposing risk factors and natural history of acute neurologic complications of left-sided cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1995; 75:1056-1060.
7. Sankaranarayanan R, Msairi A, Davis GK. Stroke complicating cardiac catheterization: a preventable and treatable complication. *J of Invasive Cardiology* 2007; 19(1):40-45.
8. Kent KC, Moscucci M, Gallagher SG. Neuropathy after cardiac catheterization: incidence, clinical patterns, and long-term outcome. *J Vasc Surg* 1994; 19(6):1008-1014.
9. Samore MH, Wessolossky MA, Lewis SM. Frequency, risk factors, and outcome for bacteremia after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997; 79:873-877.
10. Gruberg L, Pinnow E, Flood R, Bonnet Y, Tebeica M, Waksman R et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 86(6):680-682.
11. Klein LW. Coronary artery perforation during interventional procedures. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2006; 68:713-717.
12. Fejka M, Dixon SR, Safian RD. Diagnosis, management, and clinical outcome of cardiac tamponade complicating percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 90:1183-1186.
13. Goldberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *JAMC* 2005; 172(11):1461-71.
14. Barret BJ, Parfrey PS. Preventing nephropaty induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-86.
15. Briguori C, Alroldi F, D'andrea D et al. Renal insufficiency following contrast media administration Trial (REMEDIAL). A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115:&NA.

Manuseio clínico adequado pós-procedimento: como otimizar os resultados

Fernando H. Y. Cesena
Protásio L. Luz

INTRODUÇÃO

A despeito de enormes benefícios do tratamento percutâneo da doença arterial coronária (DAC), é preciso ter em mente que tal procedimento está longe de atuar sobre o processo aterogênico em si. É comum o paciente achar que a angioplastia transluminal coronária (ATC) é um tratamento curativo, e freqüentemente essa noção equivocada ocasiona um certo relaxamento no controle dos fatores de risco para aterosclerose. É dever do médico esclarecer que a intervenção percutânea não é tratamento da aterosclerose, mas sim uma forma de aliviar sintomas e, possivelmente, reduzir o risco de eventos coronários.

O paciente deve ser bem informado de que a DAC é naturalmente progressiva, e que tanto a progressão como a chance de instabilização apresentam estreita relação com os fatores de risco.¹ O paciente também deve entender que o controle agressivo de tais fatores comprovadamente se traduz por menor chance de complicações fatais e não fatais.

Além disso, o infarto agudo do miocárdio (IAM) ocorre freqüentemente sobre placas que previamente não causavam obstrução luminal significativa (maior que 70%). Muitas placas pouco obstrutivas têm alto conteúdo lipídico e inflamatório, e são consideradas vulneráveis, ou seja, mais propensas a fenômenos de ruptura, desencadeando síndromes coronárias agudas (SCA). Dessa forma, a ausência de obstruções coronárias significativas após o tratamento percutâneo não significa necessariamente baixo risco de novos eventos.

Neste capítulo, serão abordadas as principais medidas a serem tomadas no manuseio clínico de pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea, principalmente no que se refere ao controle dos fatores de risco.

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Embora de difícil implantação na prática clínica, o paciente deve ser esclarecido sobre a importância das mudanças do estilo de vida para o controle dos fatores de risco e para a história natural da DAC. Dieta com baixo teor de gorduras total e saturada, assim como a dieta do Mediterrâneo (rica em frutas, vegetais, fibras e gorduras monoinsaturadas), mostraram efeitos benéficos, reduzindo eventos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos de alto risco. A redução do conteúdo de sal para controle pressórico, medidas voltadas para o controle lipídico, glicêmico e do peso, além da orientação de um nutricionista são também essenciais para se ter sucesso no controle dos fatores de risco.

Em relação à atividade física, recomenda-se pelo menos 30 a 60 minutos por dia de atividade aeróbica de moderada intensidade, pelo menos cinco dias por semana, mas preferencialmente nos sete dias. Os pacientes devem ser encorajados a serem mais ativos em suas atividades físicas diárias. Aqueles considerados de risco moderado a alto devem, de preferência, ser encaminhados para serviços de reabilitação ou exercício físico supervisionado.

Controle de peso

O tecido adiposo é um órgão endócrino secretor de uma série de substâncias bioativas denominadas adipocitocinas. A obesidade central ou visceral caracteriza-se por estado inflamatório de baixo grau e alterações hormonais-metabólicas, que em conjunto são pró-aterogênicas e pró-trombóticas.

A importância do controle de peso no paciente coronário é ressaltada diante da epidemia global de obesidade, diabetes melito (DM) e síndrome metabólica. Dados do IBGE mostram que a prevalência de excesso de peso no Brasil está em torno de alarmantes 40%, para homens e mulheres. Na década de 1970, tal taxa era de 19% para os homens e 29% para as mulheres.

Em indivíduos com excesso de peso, deve-se ter como meta inicial redução de 10% do peso, almejando posteriormente índice de massa corpórea entre 18,5 e 24,9 kg/m² e circunferência abdominal < 94 cm para homens

brancos e negros e < 80 cm para mulheres brancas e negras. As opções para o controle de peso, além das modificações de estilo de vida, incluem drogas (sibutramina, orlistat, metformina, rimonabant) e cirurgia bariátrica.

Cessação do tabagismo

A cessação do tabagismo constitui um elemento primordial na prevenção de eventos coronários. O risco cardiovascular associado ao tabagismo persiste por vários anos, mesmo após a abstinência. Estima-se que um ano após a interrupção o excesso de risco de DAC seja equivalente   metade do risco de uma pessoa que continua sendo tabagista, e somente após 15 anos de abstinência o risco equipara-se ao de quem nunca foi tabagista.

As medidas atuais para auxiliar a interrupção do hábito de fumar incluem aconselhamento, reposição de nicotina (adesivos transdérmicos ou gomas de mascar), bupropiona, vareniclina, nortriptilina e clonidina.

Redução de LDL-c e estatinas

Vários estudos epidemiológicos e de intervenção demonstraram, de forma inequívoca, que a redução dos níveis de colesterol plasmático associa-se a menor progressão de lesões coronárias e a redução de eventos coronários.

  medida que grandes estudos foram demonstrando benefícios clínicos com redução cada vez maior do LDL-c, as metas lipídicas recomendadas por consensos foram sendo progressivamente diminuídas. Assim, a atual IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, publicada em 2007, recomenda LDL-c < 70 mg/dL para pacientes com doenç  aterosclerótica diagnosticada (Tabela 18.1). Tal orientação justifica-se frente a alguns estudos de intervenção com desfechos clínicos e outras análises de progressão e regressão da placa de ateroma.

As estatinas são as drogas mais potentes para o controle do LDL-c (Tabela 18.2), e estratégias hipolipemiantes agressivas com tais drogas foram testadas após SCA nos estudos PROVE-IT-TIMI 22² e A to Z Trial³, e em DAC estável nos estudos TNT⁴ e IDEAL⁵. Todas essas investigações incluíram número variável de indivíduos submetidos a intervenções coronárias percutâneas. As Tabelas 18.3 e 18.4 resumem os principais resultados dos estudos citados, bem como a proporção de pacientes submetidos a ATC e os níveis de LDL-c basal e após intervenção.

Tabela 18.1. Metas lipídicas para indivíduos com doença arterial coronária, de acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose

Lípide			Meta (mg/dL)
LDL-c			< 70
HDL-c	Diabéticos		≥ 50
	Não diabéticos	Homens	≥ 40
		Mulheres	≥ 50
Triglicérides			< 150

Tabela 18.2. Efeitos das principais drogas que atuam no metabolismo lipídico sobre os níveis de LDL-c, HDL-c e triglicérides (TG)

Droga	↓ LDL-c (%)	↑ HDL-c (%)	↓ TG (%)
Estatinas	15-55	2-10	7-28
Ezetimiba	18-20		
Fibratos	Variável	7-11	30-60
Ácido nicotínico	5-25	15-35	20-50

Fonte: IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.

Enquanto o PROVE IT-TIMI 22² detectou redução significativa do desfecho primário com o tratamento mais agressivo, o estudo A to Z³ mostrou tendência favorável à redução de eventos cardiovasculares maiores após SCA no grupo tratado de forma mais intensiva (Tabela 18.3). Como esses dois estudos, individualmente, não tiveram poder suficiente para analisar o impacto em mortalidade, Murphy et al.⁶ compilaram os dados em uma metanálise que incluiu 8.658 pacientes, dos quais 56% foram submetidos a intervenção coronária percutânea por ocasião do evento. O nível mediano de LDL-c, após oito meses de intervenção, foi de 64 mg/dL no grupo tratado de forma mais intensiva *versus* 87 mg/dL no grupo tratado de forma mais moderada. Essa diferença associou-se à redução de mortalidade por todas as causas no grupo tratado mais intensivamente (3,6% *versus* 4,9%; $p = 0,015$), prevenindo-se uma morte para cada 95 pacientes tratados com estatinas em altas doses por dois anos. Esse efeito foi consistente em análises de subgrupos, incluindo no subgrupo submetido a ATC (mortalidade total 2,0% *versus* 3,0%) e naqueles não submetidos a ATC (mortalidade total 5,4% *versus* 7,2%).

Tabela 18.3. Estudos testando tratamento hipolipemiante agressivo após síndrome coronária aguda

	PROVE IT-TIMI 22 ²		A to Z Trial ³	
	Pravastatina 40 mg/dia (n = 2.063)	Atorvastatina 80 mg/dia (n = 2.099)	Placebo + sinvastatina 20 mg/dia (n = 2.232)	Sinvastatina 40/80 mg/dia (n = 2.265)
ATC antes do evento (%)	15	15	45	45
ATC para tratamento do evento (%)	69	69	44	43
LDL-c basal (mg/dL)	106	106	111	112
LDL-c após intervenção (mg/dL)	95	62*	81	66
Seguimento (meses)	18-36		6-24	
Resultado geral	Desfecho primário** ↓16% no grupo atorvastatina (22,4% <i>versus</i> 26,3%; p = 0,005)		Desfecho primário *** ↓11% no grupo agressivo (14,4% <i>versus</i> 16,7%; p = 0,14) Morte cardiovascular ↓25% no grupo agressivo (4,1% <i>versus</i> 5,4%; p = 0,05)	
Resultado em subgrupos			Subgrupo "com ATC durante evento": desfecho primário ↓17% no grupo agressivo (10,7% <i>versus</i> 12,9%; p = ns) Subgrupo "sem ATC durante evento": desfecho primário ↓9% no grupo agressivo (17,4% <i>versus</i> 19,5%, p = ns)	

Legenda: ATC = angioplastia transluminal percutânea. LDL-c são expressos em medianas. * p < 0,001 em relação ao grupo de tratamento mais conservador. ** Morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, angina instável com hospitalização, revascularização pelo menos 30 dias após randomização ou acidente vascular cerebral. *** Morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, readmissão por síndrome coronária aguda ou acidente vascular cerebral.

Tabela 18.4. Estudos testando tratamento hipolipemiante agressivo em doença coronária estável

	IDEAL ⁵		TNT ⁴	
	Sinvastatina 20 mg/dia (n = 4.449)	Atorvastatina 80 mg/dia (n = 4.439)	Atorvastatina 10 mg/dia (n = 5.006)	Atorvastatina 80 mg/dia (n = 4.995)
ATC prévia (%)	23	23	54	54
LDL-c basal (mg/dL)	121	122	98 ± 18	97 ± 18
LDL-c após interven- ção (mg/dL)	100	80	101	77
Seguimento (anos)	4,8		4,9	
Resultado	Desfecho primário* ↓11% no grupo atorvastatina (9,3% versus 10,4%; p = 0,07)		Desfecho primário ** ↓22% no grupo agressivo (8,7% versus 10,9%; p < 0,001) Grupo atorvastatina: ↓ significativa de IAM não fatal e outros desfechos secundários	

Legenda: ATC = angioplastia transluminal percutânea; IAM = infarto agudo do miocárdio. LDL-c são expressos em médias (± DP). Seguimento expresso em mediana. * Morte coronária, infarto do miocárdio, parada cardíaca com ressuscitação.

** Morte coronária, infarto do miocárdio não fatal não relacionado a procedimento, ressuscitação pós-parada cardíaca, acidente vascular cerebral.

Em DAC estável, o estudo TNT⁴ revelou diminuição significativa do desfecho primário com a estratégia agressiva, enquanto que no IDEAL⁵ foi observada apenas tendência para redução de eventos coronários maiores, embora tenha sido observada significativa redução de IAM não fatal e outros desfechos secundários no grupo tratado mais agressivamente (Tabela 18.4).

Em outra metanálise envolvendo os quatro estudos citados e 27.548 pacientes,⁷ a estratégia hipolipemiante agressiva reduziu morte coronária ou IAM em 16% (p < 0,00001), verificando-se tendência para redução de morte cardiovascular (redução de 12%; p = 0,054).

Outras evidências a favor da redução agressiva do LDL-c provêm de estudos que analisaram progressão e regressão da placa de ateroma por meio ultra-sonográfico. Nos estudos REVERSAL⁸, ASTEROID⁹ e

METEOR, a redução agressiva de LDL-c, em torno de pelo menos 50% e alcançando níveis médios menores que 80 mg/dL, foi capaz de atenuar a progressão ou mesmo induzir regressão das placas ateroscleróticas.

Os diversos efeitos pleiotrópicos das estatinas, não relacionados com redução dos níveis de colesterol plasmático, também devem ser lembrados quando se discute o papel protetor dessas drogas. Efeitos antiinflamatórios, imunomoduladores, antioxidantes, antitrombóticos e estabilizadores da função endotelial têm sido amplamente demonstrados e, possivelmente, podem contribuir para os benefícios clínicos alcançados com as estatinas.

Deve ser ressaltado que as estatinas têm se mostrado seguras mesmo em doses elevadas. O risco de alterações musculoesqueléticas sérias e toxicidade hepática significativa com altas doses de estatinas são < 0,6% e < 1,3%, respectivamente. A combinação de estatinas com outras drogas, particularmente com a ezetimiba, é uma alternativa para que sejam alcançadas as metas sem a necessidade de doses elevadas de estatinas, diminuindo o risco de efeitos colaterais.

Da mesma forma, embora os efeitos da redução agressiva de LDL-c a longo prazo não sejam bem conhecidos, existem evidências de que é seguro, e mesmo protetor, manter níveis baixos de LDL-c, até mesmo < 40 mg/dL.

Possíveis efeitos deletérios da redução agressiva do colesterol plasmático sobre a produção hormonal não têm sido identificados, e a relação com o câncer é obscura – embora uma metanálise tenha sugerido relação inversa entre nível atingido de LDL-c em estudos com estatinas e risco de câncer, várias outras análises recentes não apóiam uma associação forte entre essas drogas e malignidade, seja de proteção, seja de predisposição.

Controle de triglicérides e HDL-c

A elevação dos níveis de triglicérides (TG) e a redução do HDL-c, freqüentemente coexistentes no âmbito da síndrome metabólica, foram implicados com maior risco coronário em diversos estudos epidemiológicos.

A elevação dos níveis plasmáticos de TG reflete o aumento de partículas como VLDL e IDL, lipoproteínas com propriedades aterogênicas.¹⁰ A hipertrigliceridemia e a síndrome metabólica também estão associadas

à maior concentração de partículas de LDL pequenas e densas, que são mais suscetíveis a modificações oxidativas e mais aterogênicas. A partícula HDL, por outro lado, exerce uma série de efeitos ateroprotetores, como transporte reverso de colesterol, ações antiinflamatórias, antioxidativas, antitrombóticas e mantenedoras da função endotelial.¹¹

Dessa forma, existem informações epidemiológicas e fisiopatológicas que dão apoio para a recomendação de se manter os níveis de TG e HDL-c sob controle. As metas recomendadas atualmente são: TG < 150 mg/dL e HDL-c \geq 50 mg/dL, para diabéticos e mulheres não diabéticas, e \geq 40 mg/dL para homens não diabéticos (Tabela 18.1).

As principais drogas indicadas para redução de TG são os fibratos, enquanto que o ácido nicotínico (niacina) é o medicamento atual mais potente para elevar os níveis de HDL-c (Tabela 18.2). Frequentemente é necessário associar drogas (estatina + fibrato, estatina + ácido nicotínico) para que as metas sejam atingidas.

As evidências de que normalizar os níveis de TG e HDL-c com fármacos confere vantagens clínicas não são tão fortes comparado ao que ocorre para as estatinas e redução do LDL-c. Não obstante, vários estudos com fibratos e niacina relataram redução de eventos cardiovasculares e benefícios angiográficos.

Controle do diabetes melito (DM)

Alterações metabólicas ligadas à resistência à insulina são intimamente associadas com aterosclerose. Indivíduos portadores de DM sem DAC aparente têm um risco cardiovascular equivalente ao daqueles sem DM mas com DAC estabelecida. O aumento da prevalência de DM no mundo assume proporções epidêmicas, principalmente nos chamados “países em desenvolvimento”. Estima-se que no Brasil existam mais de 8 milhões de diabéticos.

As recomendações atuais para o controle glicêmico de pacientes com DM incluem manter glicemia de jejum < 100 mg/dL e hemoglobina glicada (HBA1c) < 7,0% ou, para alguns, \leq 6,5%. As classes de drogas disponíveis abrangem as sulfoniluréias, biguanidas (metformina), inibidor da alfa-glicosidase (acarbose), metiglinidas, glitazonas, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e insulina.

Controle da hipertensão arterial sistêmica

No seguimento a longo prazo após procedimento percutâneo, os pacientes devem manter a pressão arterial < 140/90 mmHg ou < 130/80 mmHg na presença de DM ou insuficiência renal crônica. Betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio são os medicamentos mais indicados.

Betabloqueadores

Os betabloqueadores têm indicação precisa, por reduzir a mortalidade a longo prazo, após IAM e em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE).

Embora a real indicação em indivíduos coronários sem IAM prévio e com função sistólica de VE normal seja mais controversa, é razoável supor que haja benefício. De fato, existem evidências sugerindo efeito protetor de betabloqueadores contra morte nessas condições, e o seu uso tem sido associado a menor progressão de aterosclerose coronária e do espessamento médio-intimal de carótida. Por fim, betabloqueadores são medicamentos de primeira linha para o controle de angina.

Inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA)

É inquestionável o papel protetor da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona nos casos de disfunção sistólica de VE, seja para alívio sintomático, seja para redução de mortalidade. Há muito se discute se os IECA também teriam indicação nos casos de DAC sem ICC ou com função sistólica de VE preservada. Efeitos ateroprotetores de IECA têm sido sugeridos desde os primeiros estudos com IECA em ICC. Além disso, são bem documentados os efeitos deletérios da angiotensina II sobre diversos aspectos do processo aterogênico.

Três grandes estudos envolvendo uma proporção variável de pacientes submetidos a ATC analisaram os efeitos de IECA em pacientes portadores de DAC sem ICC. Nos estudos HOPE¹² e EUROPA¹³, ramipril e perindopril, respectivamente, reduziram em aproximadamente 20% a taxa de desfechos primários; já no estudo PEACE¹⁴, o trandolapril mostrou efeito neutro (Tabela 18.5).

Tabela 18.5. Estudos testando efeitos de inibidores da enzima de conversão da angiotensina em pacientes com doença arterial coronária sem evidências de insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

	HOPE ¹²		EUROPA ¹³		PEACE ¹⁴	
	Ramipril (n = 4.645)	Placebo (n = 4.652)	Perindopril (n = 6.110)	Placebo (n = 6.108)	Trandolapril (n = 4.158)	Placebo (n = 4.132)
ATC prévia (%)	18	17	29	29	42	41
RM prévia (%)	26	26	29	29	38	40
Seguimento (anos)	5 (média)		4,2 (média)		4,8 (mediana)	
Resultado geral	Desfecho primário* ↓ 22% no grupo ramipril (14,0% <i>versus</i> 17,8%; p < 0,001)		Desfecho primário** ↓ 20% no grupo perindopril (8% <i>versus</i> 10%; p = 0,0003)		Desfecho primário***: 21,9% (trandolapril) <i>versus</i> 22,5% (placebo; p = 0,43)	
Resultado em subgrupos			Subgrupo "com revascularização prévia": perindopril ↓ significativamente o desfecho primário (6,6% <i>versus</i> 8,0%) Subgrupo "sem revascularização prévia": perindopril ↓ desfecho primário (9,6% <i>versus</i> 12,2%)			

Legenda: ATC = angioplastia transluminal coronária; RM = revascularização cirúrgica do miocárdio. * Morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. ** Morte cardiovascular, parada cardíaca ou infarto agudo do miocárdio. *** Morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica.

Comparado aos estudos HOPE e EUROPA, o PEACE envolveu pacientes de menor risco, tratados de forma mais intensiva, com maiores taxas de uso de betabloqueadores, antiplaquetários e hipolipemiantes, e mais freqüentemente submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica (Tabela 18.5). Alguns especialistas argumentam que os IECA, nesta condição de DAC sem disfunção sistólica de VE, teriam seus benefícios atenuados ou anulados nos pacientes sob tratamento mais otimizado, de perfil semelhante ao dos recrutados no PEACE. No entanto, em subanálises do HOPE e do EUROPA, o efeito benéfico dos IECA foi observado mesmo em pacientes de menor risco.¹⁵ Além disso, em análise combinada do HOPE e do EUROPA, os IECA proporcionaram redução significativa de mortalidade cardiovascular, IAM não fatal e acidente vascular cerebral em diferentes subgrupos, incluindo os com revascularização prévia, sem revascularização prévia e aqueles já revascularizados em uso de antiplaquetários, betabloqueadores e agentes redutores de lípidos.¹⁵

Em resumo, embora algumas evidências dêem suporte para um uso mais irrestrito de IECA em DAC, a sua indicação na ausência de disfunção sistólica de VE ou ICC não está absolutamente clara e não é universalmente aceita.

OUTRAS MEDIDAS PREVENTIVAS

Os antiplaquetários, salvo contra-indicações, devem ser utilizados indefinidamente em todos os pacientes portadores de doença aterosclerótica.

Vacinação anual contra *influenza* é aconselhada para todos os pacientes com doença cardiovascular.

Se houver necessidade de antiinflamatórios não esteroidais, deve-se dar preferência aos não seletivos, como naproxeno. Inibidores da COX-2 têm sido associados a um risco cardiovascular maior, proporcional à seletividade COX-2 e ao risco basal do paciente.

PESQUISA E CONTROLE DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

A decisão de pesquisar isquemia miocárdica por exames não invasivos após ATC deve ser individualizada, levando-se em consideração diversos fatores, como os sintomas, o nível de atividade do paciente, o grau de con-

trole dos fatores de risco, o tempo de ATC e a anatomia coronária. Exames localizadores da isquemia, como cintilografia de perfusão miocárdica ou ecodoppler cardiograma de estresse, são preferíveis ao eletrocardiograma de esforço isolado.

As indicações de cineangiocoronariografia são praticamente as mesmas de indivíduos não submetidos a intervenção coronária, devendo também ser individualizadas, levando-se em conta principalmente os sintomas e o grau de risco dos testes provocadores de isquemia. Avanços tecnológicos têm permitido o uso crescente da angiotomografia de artérias coronárias para a detecção não invasiva de lesões obstrutivas.

As drogas de primeira linha para alívio da isquemia miocárdica são os betabloqueadores e nitratos. Os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser utilizados quando os betabloqueadores são contra-indicados, não tolerados ou não efetivos para o controle da isquemia.

PONTOS FUNDAMENTAIS DO CAPÍTULO

- Após intervenção coronária percutânea, o controle rigoroso dos fatores de risco para aterosclerose é a forma atual mais eficaz para a prevenção de novos eventos.
- As metas incluem obtenção de LDL-c < 70 mg/dL, TG < 150 mg/dL, HDL-c ≥ 50 mg/dL para diabéticos e mulheres não diabéticas, HDL-c ≥ 40 mg/dL para homens não diabéticos, pressão arterial < 140/90 mmHg ou < 130/80 mmHg para diabéticos ou portadores de insuficiência renal crônica, e HBA1c < 7,0% ou ≤ 6,5% para diabéticos.
- Modificações de estilo de vida devem ser encorajadas. Doses altas de estatinas e combinações de drogas são frequentemente necessárias para que as metas sejam atingidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. da Luz PL, Bertini PJ, Favarato D. Noninvasive detection of coronary artery disease – challenges for prevention of disease and clinical events. *Clinics* 2005; 60(5):415-28.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495-504.
3. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292(11):1307-16.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14):1425-35.
5. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(19):2437-45.
6. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007; 100(7):1047-51.
7. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3):438-45.
8. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9):1071-80.
9. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13):1556-65.
10. da Luz PL, Cesena FH, Favarato D, Cerqueira ES. Comparison of serum lipid values in patients with coronary artery disease at < 50, 50 to 59, 60 to 69, and > 70 years of age. *Am J Cardiol* 2005; 96(12):1640-3.
11. Benjó AM, Maranhão RC, Coimbra SR, Andrade AC, Favarato D, Molina MS et al. Accumulation of chylomicron remnants and impaired vascular reactivity occur in subjects with isolated low HDL cholesterol: effects of niacin treatment. *Atherosclerosis* 2006; 187(1):116-22.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-53.

13. Fox KM. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386):782-8.
14. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20):2058-68.
15. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368(9535):581-8.

Índice remissivo

A

AAS 133, 136, 137, 140
Abordagem percutânea na insuficiência mitral 280
Acesso vascular 1
Acidente vascular cerebral 326
Ácido acetil salicílico 133, 136, 137, 140
Acidose láctica 108, 139
Alterações metabólicas do diabetes melitus 123
Anatomia
 coronária 4
 angiográfica 4
Andréas Gruentzig 34, 37

Angina
 estável 6, 41, 107, 108
 grave 114
 com ou sem disfunção ventricular 114
 vasoespástica 57, 254
Angiografia coronária 1, 26, 114, 258, 263, 265, 267
 conceito de 30
 seletiva 1
 com balão revestido com droga 40
 com balão *versus* implante de stent 248
Angioplastia
 com disfunção ventricular 175

- conceito de 41
 - de AMI 109, 227
 - de resgate 175, 230
 - eletiva 225, 227
 - facilitada 215, 230
 - na angina grave 225
 - por balão 114
 - primária 215, 255
 - com utilização de stents 214
 - limitações da 224
 - Anomalias de coronárias 255
 - Anticoagulante oral 259
 - pacientes em uso de 259
 - Antiinflamatórios não esteróides 353
 - Antioxidantes 338
 - Antiplaquetários 353
 - Anti-reestenose dos stents
 - farmacológicos 169, 217
 - Antitrombóticos 66
 - Apresentação clínica
 - aguda 201
 - da reestenose 158
 - Área luminal mínima 57
 - Artéria coronária
 - direita 4, 308
 - esquerda 8
 - ARTS 169
 - Aspirina 160
 - Aterectomia
 - coronária direcional 43, 198
 - rotacional 44
 - Ateroembolismo 331
 - Avaliação
 - angiográfica 44
 - ao ultra-som intravascular 66
 - clínica 66
 - funcional invasiva 21, 66
 - AWESOME 151
- ## B
- Balão de oclusão distal 178
 - BARI 150
 - Betabloqueadores 351
 - Bicarbonato de sódio 337
 - Braquiterapia 244, 246
- ## C
- CARDia 154
 - Cardiopatias
 - congênitas 271, 276, 279, 283
 - valvares 271, 280
 - Cateter-balão 37, 41, 108, 109, 111
 - Cateter-guia 41

- Cessação do tabagismo 345
- Choque cardiogênico 219, 257
- Cineangiografia 265
- Cirurgia de revascularização
 miocárdica 44, 108, 131,
 199, 254
 prévia 159
- Clopidogrel 137, 194, 275, 277
- Coarctação da aorta 275
- COMBAT 16
- Complicações
 após a cinecoronariografia
 154
 clínicas mais freqüentes
 dos procedimentos
 percutâneos 317
 hemorrágicas 322, 330
 infeciosas 330, 335
 relacionadas ao contraste 335,
 283
- Comunicação
 interatrial 281
 ostium secundum 283
 interventricular 40
- Conceito de angioplastia 41
- Condição hemodinâmica
 instável 158
- Condições anatômicas
 desfavoráveis à
 revascularização
 cirúrgica 163
- Contraste
 reações alérgicas ao 338
- Controle
 da hipertensão arterial
 sistêmica 351
 de peso 344
 do diabetes melito 350
 dos fatores de risco 134
 glicêmico 136
- Corde-guia 40
- Coronária esquerda
 lesão no tronco da 161
- Critérios de sucesso de ICP 43
- Cutting balloon* 43
- D**
- Deficiência de fatores de
 coagulação 261
- Definição de multiarteriais 148
- Diabetes melito 2, 19, 67, 121,
 123, 124, 301, 314, 344,
 350
 alterações metabólicas do 123
 como marcador de pior

- prognóstico 121
 - Diabéticos 71, 48
 - dependentes de insulina 128
 - tratados com medicação 128
 - Diagnóstico da reestenose 57
 - Disfunção plaquetária
 - portadores de 262
 - Dislipidemia 135
 - Dispositivos
 - de proteção distal 206
 - de trombectomia 206
 - ou trombo-aspiração 232
 - Dissecção espontânea de
 - coronária 257
 - Doença
 - arterial coronária 1
 - cerebrovascular 160
 - coronária
 - aterosclerótica
 - detecção angiográfica da 24
 - multiarterial 78, 111
 - nerológica cognitiva 160
 - pulmonar crônica 160
 - Doppler 37
- E**
- Enxertos de veia safena 302
 - Equipamento cineangiográfico 3
 - Esquema antiplaquetário duplo
 - 133, 296
 - Estatinas 273, 345, 346, 349, 350, 354
 - Estenose
 - aórtica valvar 274
 - de ramos pulmonares 194, 276
 - mitral 271
 - pulmonar valvar 276, 278
 - Estratégia
 - conservadora 193, 194
 - invasiva 194
 - precoce 192
 - Exames não invasivos após ATC
 - 353
- F**
- Fenômeno
 - de *no-reflow* 173, 174
 - de *slow-flow* 174
 - Fibrinolíticos 214, 215, 216, 217
 - Filtros
 - de proteção distal 179, 232
 - Fístulas arteriovenosas 325
 - Fluxo
 - anterógrado 14

sangüíneo miocárdico
fisiopatologia do 154, 285
Forame oval patente 285

G

Gerador de raios X 3
Gruentzig 37, 38, 39, 48

H

HDL-colesterol 346, 349, 350,
354
Hematoma de retroperitônio 323
Heparina
de baixo peso molecular 197,
201, 202
não fracionada 135, 197
Hepatopatas 261
Hipertensão arterial sistêmica
135, 351
Histórico 37

I

ICP
ad hoc 265, 267
facilitada *versus* primária 226

Implante percutâneo de valvas
aórtica e pulmonar 279
Incidência de trombose dos stents
92

Indicação
para a angiografia coronária 16
de revascularização
miocárdica em pacientes
multiarteriais 148
off label 93, 198
on label 93

Infarto agudo do miocárdio 72, 199
com supradesnivelamento do
segmento ST 213

Inibidores
da COX-2 353
da enzima de conversão de
angiotensina 351
da glicoproteína IIb/IIIa 196,
200, 298, 309
do receptor da glicoproteína
IIb/IIIa 182, 199, 200,
280, 281

Insuficiência
mitral 274
abordagem percutânea na 280
renal crônica 159

Intervenção coronária 37, 172

nas artérias nativas 185
no período pós-operatório
 recente 184
percutânea 40, 122, 149
 em enxertos
 arteriais 185
 venosos 173
 na artéria subclávia 186

Isquemia
 miocárdica 353, 354
 pós-cirúrgica
 precoce 172
 tardia 172
 silenciosa 108

J

Judkins 37, 38, 48

L

LDL-colesterol 345, 346, 347,
 348, 349, 350, 354, 355

Lesão no tronco da coronária
 esquerda 161

Lesões
 em bifurcações 75, 163
 ou em óstio 163, 206

instáveis 203
longas 74

Limitações da angioplastia
 primária 224

M

MASS II 152, 167, 168

Medicação adjunta 182

Medidas não farmacológicas
 344

Morfologia angiográfica das
 placas 13

Mortalidade 108

N

N-acetilcisteína 338, 340

Nefropatia 261
 induzida por contraste 138,
 174 335, 336

Neuropatia femoral 329

No-reflow 173, 174

O

Oclusão crônica 76
 total 162

P

- Pacientes
 - de alto risco para cirurgia
 - de revascularização miocárdica 257
 - em programação cirúrgica 263
 - em uso de anticoagulante oral 259
- Paclitaxel 127
- Padrões de reestenose 241
- Perda luminal tardia 66
- Perfuração
 - coronária 332
 - de grandes vasos 333
- Persistência de canal arterial 284
- Ponte miocárdica 253
- Porstmann 174
- Portadores de disfunção plaquetária 262
- Preditores
 - clínicos e angiográficos de alterações de fluxo 240
 - de reestenose 55
 - e classificação 54
- Pseudoaneurisma 318, 320

R

- Reações alérgicas ao contraste 338
- Reco elástico 53
- Reestenose 62, 72, 73, 69, 241, 243, 244
 - angiográfica 52, 68, 239, 242, 245
 - binária 66, 244, 247
 - clínica 25, 239, 241, 245
 - com significado clínico 53
 - de stent previamente implantado 79
 - diagnóstico da 57
 - intra-stent 51, 57
 - padrões de 241
 - pós-intervenção coronária percutânea 21, 51
- Remodelamento arterial 55
- Reserva
 - de fluxo
 - coronário absoluta 23
 - fracionada 21, 122, 124, 130, 131, 132
 - de vasodilatação coronária 22
- Revascularização cirúrgica 131

miocárdica completa 161
percutânea 121
rt-PA 327

S

Segurança dos stents
farmacológicos 89
Síndrome coronária aguda sem
supradesnivelamento do
segmento ST 191, 194
Sirolimus 45, 47, 48, 124, 126,
129
versus paclitaxel no paciente
diabético 129
Sistemas de proteção de embolia
distal 177
Slow-flow 174
Sones 40, 65
Stent 214, 217, 220, 221, 229,
230, 232, 233, 237
convencional 43
farmacológico 67, 153, 177,
233
liberador de paclitaxel 40, 67
liberador de sirolimus 40, 67
segurança do 89
versus cirurgia 45

recoberto por membrana 81
de politetrafluoroetileno 176

Sucesso
angiográfico 40, 41
clínico 40
do procedimento

T

Tabagismo 345
cessação do 345
Tamponamento cardíaco 334
Terapêutica antitrombótica 196,
198
Terapia
adjunta 291
antiagregante plaquetária
adequada 160
antiplaquetária 53, 90, 96, 136
de reperfusão 214
de revascularização 121, 133
Ticlopidina 91, 137, 199
Tienopiridínico 233, 294
de primeira geração 199
de segunda geração 199
Tratamento
clínico 90, 117, 234
medicamentoso 133

Triglicérides 346, 349
Trombectomia 89, 182, 231, 232
Tromboaspiração 90, 231
Trombo intraluminal 13
Trombose
 aguda 90
 arterial 321
 dos stents 89
 incidência de 92
 fatores de risco de 97
 muito tardia 90
 mural 53
 subaguda 90
 tardia 89, 90
Tronco de coronária esquerda 76
 não protegido 76
Tubo de raios X 4

U

Ultra-som intracoronário 21, 23,
 29, 31, 34

V

Valvas aórtica e pulmonar 279
 implante percutâneo de 273
Valvoplastia
 mitral 274, 275
 pulmonar 272, 273
Vasos
 de grande calibre 74
 de pequeno calibre 73
Veia safena
 enxertos de 302

Z

Zeitler 37

