

Segurança dos Stents Farmacológicos no Infarto Agudo do Miocárdio em Lesões com Trombos Visíveis à Angiografia

Artigo Original

Safety of Drug Eluting Stents in Acute Myocardial Infarction in Lesions with Angiographically Detectable Thrombi

6

Bernardo Kremer Diniz Gonçalves, Angelo Leone Tedeschi, Marcello Augustus de Sena, Rodrigo Trajano Sandoval Peixoto, Beatriz Fortuna Tedeschi

Hospital Procordis Niterói (RJ)

Objetivo: Demonstrar a segurança dos stents farmacológicos (SF) no IAM em lesões com elevado risco de trombose quando comparados aos stents convencionais.

Métodos: Estudo prospectivo não-randomizado em que foram analisados, de forma consecutiva, 86 pacientes submetidos à angioplastia primária, no período de 01/01/2005 a 31/10/2006, que apresentavam lesões tipo B2 ou C e evidência de trombos à angiografia na lesão culpada, definidos como falha de enchimento visualizada em mais de uma incidência. Foi comparada a ocorrência de trombose subaguda (TSA) e trombose aguda (TA) em um grupo de pacientes que usou SF (Grupo I) com um grupo que usou SC (Grupo II). As características dos dois grupos são: Grupo I: idade média 64,3±12,69 anos; 57,1% hipertensos; 37,1% diabéticos; 25,7% tabagistas; 51,4% dislipidêmicos; 74,2% do sexo masculino; 88,5% fizeram uso de antagonistas do receptor de IIb/IIIa; nenhum caso de TA e apenas 1 caso de TSA. Grupo II: idade média 66,54±10,81; 57,1% hipertensos (p=0,19); 15,6% diabéticos (p=0,02); 35,2% tabagistas (p=0,35); 62,7% dislipidêmicos (p=0,29); 84,3% fizeram uso de antagonistas do receptor de IIb/IIIa (p=0,36); nenhum caso de TA e TSA.

Resultados: Os grupos analisados foram homogêneos, não apresentando significância estatística para os elementos analisados à exceção do maior número de pacientes diabéticos no Grupo I. A diferença entre os grupos de trombose aguda ou subaguda não atingiu relevância estatística.

Conclusão: O uso de SF no IAM em lesões com trombos visualizados à angiografia é seguro e não está associado a um aumento da incidência de trombose quando comparado ao stent convencional.

Palavras-chave: Infarto agudo do miocárdio, Trombos, Stent farmacológico, Angioplastia primária

Objective: To demonstrate the safety of drug eluting stents (DES) in AMI in lesions with high risk of thrombosis when compared to conventional stents.

Methods: Non-randomized prospective study of 86 consecutive patients submitted to primary angioplasty from January 1st 2005 to October 31st 2006 who presented type B2 or C lesions and evidence of thrombus in angioplasty in the affected lesion, defined as a filling gap visualized in more than one incidence. The occurrence of subacute thrombosis (SAT) and acute thrombosis (AT) were compared between a group of patients that used DES (Group I) and a group that used CS (Group II). The characteristics of both groups are: Group I: mean age 64.3±12.69 years; 57.1% hypertensive; 37.1% diabetic; 25.7% tobacco users; 51.4% dyslipidemic; 74.2% males; 88.5% used IIb/IIIa receptor antagonists; no cases of AT and only one case of SAT. Group II: mean age of 66.54±10.81 years; 57.1% hypertensive (p=0.19); 15.6% diabetic (p=0.02); 35.2% tobacco users (p=0.35); 62.7% dyslipidemic (p=0.29); 84.3% used IIb/IIIa receptor antagonists (p=0.36); no cases of AT or SAT.

Conclusion: The use of DES in AMI in lesions with thrombi visualized in angiography is safe and is not associated with an increase in the incidence of thrombosis when compared to conventional stent.

Key words: Acute myocardial infarction, Thrombi, Drug eluting stent, Primary angioplasty

Endereço para correspondência: bkremer@globo.com

Bernardo Kremer Diniz Gonçalves | Av. Gastão Senges, 125 apto 1205 | Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ | 22631280

Recebido em: 16/11/2006 | Aceito em: 11/12/2006

A angioplastia coronariana percutânea para o tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) quando comparada à terapia fibrinolítica apresenta uma melhor evolução em 30 dias, porém está associada a um elevado índice de reoclusão do vaso tratado (maior que 10%), isquemia recorrente (entre 10% e 15%) e reestenose angiográfica (entre 35% e 50%)¹⁻³.

Com o advento dos *stents*, a intervenção coronariana percutânea concretizou-se como a melhor estratégia de reperfusão miocárdica no infarto agudo com supradesnivelamento do segmento ST, quando realizada em centros de excelência que realizem elevado número de procedimentos por ano^{1,3-6}. O implante dos *stents*, quando comparado à angioplastia simples de balão, foi associado a importante redução na frequência de reintervenções intra-hospitalares, redução da revascularização do vaso-alvo (TVR) e uma melhor evolução a curto e longo prazo^{7,8}. Uma meta-análise de cinco estudos demonstrou redução substancial de eventos cardíacos maiores tardios como morte, IAM e TVR (OR 0,42, 95% CI 0,32 – 0,56 $p < 0,0001$)⁸ nessa estratégia de reperfusão. Embora não haja dúvida dos benefícios da angioplastia com implante de *stent* no IAM, a incidência de reestenose angiográfica se situa em torno de 20%⁷.

Diversos estudos vêm demonstrando uma acentuada redução da reestenose clínica e angiográfica com uso dos SF⁹⁻¹⁸, porém são encontrados poucos estudos que empregaram os SF no IAM devido ao possível maior risco de trombose aguda e subaguda¹⁹.

Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança e eficácia dos SF no IAM quando comparados aos SC no que se refere à incidência de trombose aguda e subaguda.

Metodologia

Foram selecionados 86 pacientes submetidos à angioplastia primária no Hospital Procordis – Niterói (RJ) no período de 1º de janeiro de 2005 a 31 de outubro de 2006, que apresentavam lesões tipo B2 ou C²⁰ e evidências de trombos à angiografia na lesão culpada (Figuras 1 e 2), definidos como falha de enchimento visualizada em mais de uma incidência. Os pacientes foram estratificados em dois grupos: Grupo I - constituído por aqueles que utilizaram SF (n=35

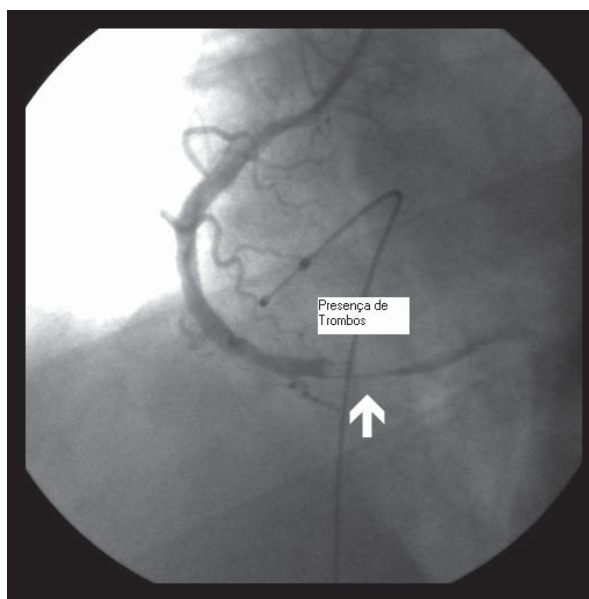


Figura 1

Presença de trombos na artéria coronária direita em um paciente com IAM

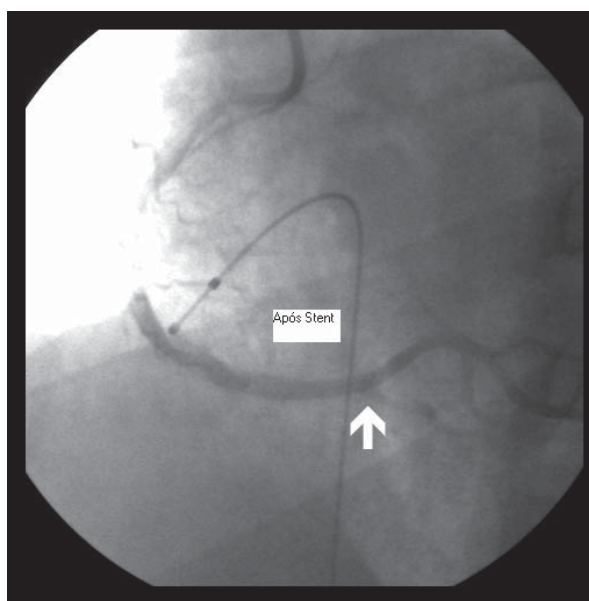


Figura 2

Resultado final após angioplastia coronariana no IAM, com implante de *stent* farmacológico

pacientes) e Grupo II - constituído por aqueles que utilizaram SC (n=51 pacientes). Foram elegíveis para o estudo os pacientes que apresentaram início dos sintomas até 12 horas antes da intervenção percutânea associada à elevação do segmento ST no ECG de 1mm ou mais em pelo menos duas derivações periféricas, ou elevação ≥ 2 mm em pelo menos duas derivações precordiais contíguas. Ficou a critério do examinador a decisão de utilizar SF ou SC, sem associação dos dois tipos de *stents* em um mesmo procedimento e em um mesmo paciente no período inferior a 30 dias.

Todos os pacientes receberam heparina não-fractionada, a fim de manter um tempo de coagulação ativado superior a 250 segundos; AAS 200mg como dose de ataque e após, indefinidamente, 200mg/dia; clopidogrel 600mg de dose de ataque e 75mg/dia por um período mínimo de 6 meses após a intervenção. O uso de antagonista do receptor de glicoproteína IIb/IIIa não foi obrigatório, porém fortemente recomendado.

Foi definido como trombose aguda (TA) de stent, a oclusão do vaso previamente tratado, documentado angiograficamente, em até 24 horas do procedimento, e subaguda (TSA) no período de até 30 dias, sendo incluído também como critério de TSA a morte cardíaca ou infarto (com ou sem documentação angiográfica). Foi realizado acompanhamento telefônico após período de 30 dias em 100% dos pacientes incluídos na análise.

Para a avaliação das variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado com a correção de Yates ou teste exato de Fisher caso a frequência fosse menor que 5. Para a avaliação das variáveis contínuas foi utilizado o teste de t de Student. Foi considerado significância estatística quando a probabilidade de erro foi menor que 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Os grupos foram homogêneos, não apresentando significância estatística para os elementos analisados, à exceção do maior número de pacientes diabéticos e portadores de lesão tipo C²⁰ no Grupo I (Tabela 1). A diferença de trombose subaguda e trombose aguda não atingiu relevância estatística apesar do maior risco destes eventos nos pacientes do Grupo I devido à presença de um maior número de diabéticos e de lesões mais complexas (lesão tipo C) (Tabela 2).

Discussão

As indicações para o uso dos SF têm sido cada vez mais ampliadas e os benefícios evidentes. A utilização dos SF em bifurcações, em pacientes diabéticos, em vasos finos e demais lesões consideradas complexas já foi amplamente estudada^{15,17,18}, porém a maioria dos estudos randomizados prospectivos excluíram os pacientes com IAM assim como a presença de grande carga de trombos. Este estudo objetivou demonstrar que a utilização dos SF no infarto agudo não agrega risco imediato em 30 dias quando comparado aos SC, no que se refere à incidência de trombose aguda e subaguda.

Tabela 1
Características clínicas e angiográficas dos grupos estudados

| | Grupo I (SF) | | Grupo II (SC) | | Valor de p |
|-------------------------|--------------|------|---------------|------|------------|
| | Valor | % | Valor | % | |
| Sexo masculino | 26 | 74,2 | 35 | 68,6 | 0,57 |
| Idade (anos) | 64,31±12,69 | | 66,54±10,81 | | 0,41 |
| Hipertensão | 20 | 57,1 | 36 | 70,5 | 0,19 |
| Diabetes | 13 | 37,1 | 8 | 15,6 | 0,02 |
| Dislipidemia | 18 | 51,4 | 32 | 62,7 | 0,29 |
| Tabagismo | 9 | 25,7 | 18 | 35,2 | 0,35 |
| História familiar | 21 | 60,0 | 27 | 52,9 | 0,52 |
| IAM prévio | 4 | 11,4 | 9 | 17,6 | 0,62 |
| Uso de inibidor IIbIIIa | 31 | 88,5 | 43 | 84,3 | 0,36 |
| Lesão B2 | 6 | 17,2 | 24 | 47,0 | <0,01 |
| Lesão C | 26 | 82,8 | 27 | 53,0 | <0,01 |

SF=stent farmacológico; SC=stent convencional; IAM=infarto agudo do miocárdio; História familiar= História familiar de coronariopatia

Tabela 2
Comparação da frequência de trombose entre os grupos com SF e SC

| | Grupo I (SF)(%) | Grupo II (SC)(%) | Valor de p |
|-------------------|-----------------|------------------|------------|
| Trombose subaguda | 2,0 | 0,0 | 0,41 |
| Trombose aguda | 0,0 | 0,0 | ns |

SF=stent farmacológico; SC=stent convencional

Os resultados encontrados estão em concordância com os principais estudos randomizados multicêntricos como o TYPHOON²¹ e PASSION²², recentemente publicados, que utilizaram os stents Cypher® e Taxus®, respectivamente. Estes estudos, que envolveram juntos mais de 1300 pacientes com IAM, obtiveram incidência de trombose aguda de 0,6% e subaguda de 2,5%²¹ para os pacientes nos quais foram implantados os SF e valores semelhantes para os que utilizaram os SC. Esses trabalhos foram capazes de demonstrar uma redução expressiva de TVR (5,6% vs 13,4%)²¹ após acompanhamento clínico de um ano.

As indicações para o uso dos SF vêm sendo ampliadas e um número cada vez maior de pacientes está recebendo essas endopróteses, com excelentes resultados imediatos e a longo prazo. Com base nessas recentes publicações, o uso dos SF no IAM mostrou-se em geral seguro e benéfico.

Diversos fatores têm sido associados ao maior risco de trombose de stent, como a suspensão precoce do uso do segundo agente antiplaquetário, lesões em bifurcação com o uso de dois stents, comprimento das lesões, pacientes diabéticos, presença de trombos angiograficamente visíveis e o próprio estado pró-trombótico do IAM²³. Foram incluídos neste estudo os pacientes com maior potencial de desenvolver TA e TSA, como lesões do tipo B2 e C, trombos angiograficamente visíveis e um percentual elevado de pacientes diabéticos (37,1% no Grupo I) a fim de analisar o comportamento dessa terapêutica em subgrupo de maior risco.

Conclusão

Ficou demonstrado nesta análise que o uso dos stents farmacológicos no infarto agudo do miocárdio com trombos visíveis à angiografia, não parece estar associado a um aumento na incidência de trombose aguda e subaguda quando comparado aos stents convencionais. Estes resultados necessitam ser reproduzidos em uma população maior de pacientes para conclusões definitivas.

Referências

1. GUSTO IIB. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndrome (GUSTO IIB) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336:1621-628.
2. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation.* 1995;91:476-85.
3. 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: 2093-2098.
4. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:1413-419.
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
6. Boersma E. Primary angioplasty versus thrombolysis group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006;27:779-88.
7. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:1949-956.
8. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2001;88:297-301.
9. 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(1):38-42.
10. Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med.* 2003;348:1537-545.
11. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRoImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation.* 2004;109:2273-278.
12. Gershlick AH, De Scheerder I, Chevalier B, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: The European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) Trial. *Circulation.* 2004;109(4):487-93.
13. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001;103:192-95.

14. Resensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: First European human experience with 6 month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J*. 2001;22:2125-130.
15. 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;346:1773-780.
16. 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.
17. 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;349:1315-323.
18. 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, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;108:1927-929.
19. Gonçalves BKD, Tedeschi AL, de Sena MA, et al. Segurança dos stents farmacológicos no infarto agudo do miocárdio em lesões com trombos visíveis à angiografia.[Abstract]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(supl I):452.
20. Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, et al: Lesion morphology and coronary angioplasty: Current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1641-652.
21. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1093-104.
22. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1105-113.
23. Salam AM, Suwaidi J, Holmes DR .Drug-Eluting Coronary Stents. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:8-119.