

Artigo
Original

2

Influência dos Stents Revestidos (*Coated Stent*) na Prevenção da Reestenose Coronariana

Influence of Coated Stents in the Prevention of Coronary Restenosis

Antonio José Muniz^{1,2,3}, Edison Carvalho Sandoval Peixoto³, João Batista Lopes Loures^{1,2},
Rogério de Castro Pimentel^{1,2}, Gustavo de Moraes Ramalho^{1,2}

Resumo

Fundamentos: O complexo mecanismo da reestenose constitui o maior entrave da cardiologia intervencionista.

Objetivo: Analisar os stents revestidos, como agentes que podem prevenir a reestenose, por serem menos trombogênicos e apresentar menor agressão à parede do vaso.

Métodos: Estudo randomizado, aberto, incluindo pacientes com aterosclerose coronariana para stents revestidos, estratificados em dois grupos: *carbostent* e *hepacoat*, comparando-os a pacientes com stent convencional: *R-stent* (controle). Foi utilizada a angiografia coronariana quantitativa para obter mensurações do diâmetro mínimo da luz, ganho imediato, perda tardia e ganho líquido, em diferentes fases do procedimento, para o seguimento e para a análise da reestenose. Os eventos cardíacos adversos maiores também foram analisados.

Resultados: 74 procedimentos foram distribuídos em três grupos. Todos os pacientes foram tratados com sucesso. Características clínicas eram semelhantes, diabetes mellitus menos freqüente no *carbostent* (4%) em relação ao *hepacoat* (26,09%) e *R-stent* (33,33%); $p=0,037$. Seguimento angiográfico em 64 pacientes (86,48%): freqüência da reestenose no *carbostent* de 25%, no *hepacoat* de 35% e no controle de 35%; $p=0,705$. Reestenose do tipo difuso no *carbostent* (66,67%) e focal no *hepacoat* (42,86%) e controle (57,14%). Revascularização da lesão-alvo por reintervenção percutânea no *carbostent* e *hepacoat* versus controle (14,29% e 8,70% versus 13,04%); $p=0,286$ e cirúrgica no *hepacoat* (13,04%); $p=0,031$.

Conclusão: Os stents revestidos *carbostent* e *hepacoat*, a partir dos resultados desta investigação e mensurações

Abstract

Background: The complex mechanism of restenosis remains the major obstacle to interventional cardiology.

Objective: To analyze coated stents as agents that might prevent restenosis as they are less thrombogenic and less harmful to vessel walls.

Methods: A randomized open study of patients with coronary atherosclerosis who received coated stents, divided into two groups (*carbostent* and *hepacoat*) compared to conventional *R-stents* (control). Quantitative coronary angiography was used to measure the minimum lumen diameter, immediate gain, late loss and net gain at various phases of the procedure, for follow-up and analysis of restenosis. Major adverse cardiac events were also analyzed.

Results: 74 procedures were divided into three groups, with all patients treated successfully. The clinical characteristics were similar, with diabetes mellitus less frequent for *carbostents* (4%) compared to *hepacoats* (26.09%) and *R-stents* (33.33%); $p=0.037$. During the angiographic follow-up of 64 patients (86.48%), the restenosis frequency for *carbostents* was 25%, with 35% for *hepacoats* and 35% for *R-stents*; $p=0.705$. Diffuse restenosis reached 66.67% for *carbostents*, with 42.86% focal restenosis for *hepacoats* and 57.14% for *R-stents*. Revascularization of the target lesion through percutaneous reintervention with *carbostents* and *hepacoats* compared to the control (14.29% and 8.70% versus 13.04%); $p=0,286$ and surgical intervention with *hepacoat* (13.04%); $p=0.031$

Conclusion: Based on the findings of this survey and measurements detected by quantitative coronary angiography, coated *carbostent* and *hepacoats* did not

¹ Santa Casa de Misericórdia - Juiz de Fora (MG), Brasil

² Hospital Monte Sinai - Juiz de Fora (MG), Brasil

³ Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

detectadas pela angiografia coronariana quantitativa, não reduziram a reestenose e apresentaram resultados similares aos do stent convencional.

Palavras-chave: Stents revestidos, Reestenose, Intervenção coronariana percutânea, Angioplastia coronária, Doença aterosclerótica

reduces restenosis and presented outcomes similar to those for conventional stents.

Keywords: Coated stents, Restenosis, Percutaneous coronary intervention, Coronary angioplasty, Coronary atherosclerosis

Introdução

Passados 26 anos da realização da primeira angioplastia coronariana, na era dos stents, a reestenose ainda permanece um desafio para a cardiologia intervencionista. Embora as causas da reestenose sejam multifatoriais, os componentes celulares inflamatórios do processo de reestenose aparecem com mais expressão no seguimento da implantação dos stents (corpo estranho) do que na realização da angioplastia^{1,2}.

Embora a reestenose ocorra nos primeiros seis meses após a intervenção percutânea³, deve-se salientar que grande parte do processo se dá entre o primeiro e o terceiro mês de evolução, o que geralmente coincide com a recidiva dos sintomas clínicos⁴. Quando o seguimento clínico também é considerado, a repetição da revascularização do vaso-alvo tem sido proposta como o mais específico marcador clínico de reestenose no *end-point*, entre outros marcadores.

A despeito dos avanços tecnológicos recentes, a reestenose permanece a maior limitação para a intervenção coronariana percutânea na doença aterosclerótica. Os stents representam o maior avanço da cardiologia intervencionista até o momento, efetivamente previnem o remodelamento negativo do vaso⁵, porém atuam como estímulo para o processo de hiperplasia intimal. Fica evidente, então, a necessidade de se promover o revestimento dos stents, visando a bloquear o processo proliferativo.

Neste cenário, inúmeros ensaios clínicos^{6,7}, com drogas antiproliferativas, mostraram-se falhos quando se fez emprego sistêmico de drogas, e devido à inabilidade de se conseguir uma concentração adequada desses fármacos nos segmentos coronarianos lesados.

Como resultado de sua permanência na parede vascular, os stents se tornaram uma atrativa opção para a liberação local de fármacos. O conceito de usar stents revestidos (*coated stents*) como agentes que pudessem inibir a hiperplasia neo-intimal tem sido sustentado. O objetivo desta investigação (*the use of coated stents as agents able to potentially prevent coronary restenosis*) foi analisar a incidência de reestenose angiográfica, utilizando a angiografia coronariana

quantitativa, nos stents revestidos, em comparação com o stent convencional (*bare-metal*).

Métodos

Estudo prospectivo, com randomização aberta, de pacientes tratados com dois tipos diferentes de stents revestidos (*coated stent*) em comparação com um grupo de pacientes em que se implantou o stent convencional (*bare-metal stent*). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a declaração de ciência do procedimento de angioplastia percutânea.

O estudo foi planejado em fevereiro de 2002; o período de randomização ocorreu de abril 2002 até fevereiro 2003, sendo os pacientes informados e orientados para a realização do seguimento clínico e angiográfico, protocolado no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (MG). O controle angiográfico tardio foi realizado entre janeiro 2003 e agosto 2004.

Os critérios de inclusão foram: 1) pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos; 2) portadores de lesão coronariana “de novo” com angina de peito estável ou instável e IAM ou IAM recente (< 30 dias); 3) diâmetro de estenose entre 40% e 100%, avaliado pela angiografia coronariana quantitativa. As lesões abaixo de 70%, que foram submetidas à intervenção coronariana foram casos de síndrome coronariana aguda.

Os critérios de exclusão foram: 1) pacientes portadores de fração de ejeção $< 30\%$; 2) pacientes portadores de lesão de tronco, aorto-osteais, não-aorto-osteais e bifurcações que envolvessem ramos com diâmetro $\geq 2,0$ mm; 3) pacientes com contra-indicação para uso de heparina, aspirina, clopidogrel e/ou ticlopidina; 4) pacientes dos quais não se obteve consentimento para a realização do seguimento angiográfico.

Os casos selecionados foram estratificados em três grupos: Grupo 1: *Carbostent*: 28 lesões receberam stent revestido pelo *carbofilm* (*Carbostent*®, Sorin, Itália); Grupo 2: *Heparin-Coated Stent*: 23 lesões receberam stent com a superfície revestida com heparina (*BX Velocity - Hepacoat*® - *Cordis Corporation* – USA); Grupo

3: Grupo-controle: com 23 lesões, nas quais foram implantados *stents* convencionais (*R Stent® - Orbus Medical- USA*).

O *Carbostent®* é revestido com puro carbono, caracterizado por uma estrutura cristalina que lhe confere menor adesão plaquetária e menor resposta inflamatória, concedido pelo efeito inerte do carbono depositado em sua superfície metálica. O *Hepacoat®* tem em seu revestimento moléculas estáveis de heparina, acopladas por ligação covalente. Dentre as propriedades da heparina, a qual inativa a ação da trombina inibindo a formação de fibrina e ativação plaquetária mediada pela trombina, acredita-se que ela reduz a proliferação neo-intimal, diminuindo a formação de trombo que constitui o primeiro passo no processo de reestenose.

A angioplastia coronariana foi realizada pela via femoral, empregando o cateter-balão no caso de pré-dilatação, cerca de 0,5mm menor que o diâmetro de referência desse vaso. A corda guia utilizada, na maioria dos casos, era do tipo extra-suporte com ponta *soft* ou *supersoft*. A forma pela qual o stent seria implantado, direta ou com pré-dilatação, dependeu da avaliação angiográfica anatômica do vaso-alvo, da morfologia e do grau de obstrução da lesão.

Quanto à pós-dilatação, objetivou-se em todos, de forma obrigatória, a obtenção do conceito de implante ótimo⁸, com pressão final variável (pressão nominal de até 14 ATM), de acordo com a estratégia preestabelecida. A confirmação do resultado e a obtenção de aspecto angiográfico perfeito deram-se pelo julgamento da angiografia coronariana quantitativa e, na prática, pela experiência da análise visual do operador^{9,10}.

Na condição de procedimento eletivo, a farmacologia constituiu-se de: 1) aspirina (200mg/dia), administrada 24 horas antes da intervenção e mantida indefinidamente; 2) ticlopidina (500mg/dia), iniciada três dias antes e mantida por 30 dias; 3) heparina não-fractionada, na dose de 70UI a 100UI/kg/peso, administrada imediatamente antes do procedimento a manter TTP (tempo de tromboplastina parcial) de 2,5 vezes a 3 vezes do valor normal; 4) infusão de 10mg de monocordil intracoronariano, precedeu à análise da angiografia coronariana quantitativa, e doses adicionais foram empregadas conforme a necessidade e na presença do fenômeno de fluxo lento^{11,12}.

Nas intervenções de emergência, os comprimidos de aspirina eram mastigados, os pacientes recebiam dose ataque de 300mg de clopidogrel seguida por 75mg/dia e utilizada por 30 dias, 5000UI de heparina antes do procedimento e heparina complementar com o objetivo

de atingir o TTP de 2,5 a 3 vezes o valor normal.

Durante as primeiras horas após o implante do stent, foram solicitados: o eletrocardiograma e as dosagens das enzimas creatinoquinase (CK) e sua fração MB (CKMB) nos pacientes acometidos de IAM e que apresentaram intercorrências. O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), obtido após duas horas da intervenção, no sentido de orientar a retirada do introdutor.

O seguimento após a alta hospitalar foi feito mediante consulta ambulatorial ou por telefone, a partir do quinto mês, ou antecipação desse período por decisão do paciente, na vigência de recorrências dos sintomas de angina, de acordo com as orientações fornecidas na alta. A angiografia de controle, a partir do sexto mês de evolução, para a identificação de reestenose angiográfica, ou antes, se clinicamente indicado, para se obter todas as mensurações a partir da angiografia coronariana quantitativa.

As imagens angiográficas foram obtidas após administração intracoronariana de 10mg de mononitrato. Procurou-se sempre selecionar para análise aquelas projeções adotadas no procedimento. As variáveis foram mensuradas nas fases pré-implante, pós-implante e na angiografia coronariana tardia. O diâmetro luminal mínimo (DML) e a perda tardia da luz foram avaliados no segmento intra-stent e nas extremidades proximal e distal da endoprótese (Figura 1).

O sucesso do implante através do resultado angiográfico coronariano quantitativo, obtido com uma lesão residual menor que 10% (visual), fluxo coronariano normal classe TIMI-3, sem dissecções e trombos nas margens do implante, caracterizou o sucesso do implante, e não tendo havido complicações maiores hospitalares (óbito, infarto e necessidade de cirurgia de emergência). A reestenose angiográfica foi definida como obstrução na evolução superior a 50% e avaliou-se também a mudança no padrão de sintomatologia apresentado pelo paciente no seguimento médico após o procedimento. As reobstruções foram classificadas de acordo com a proposta de Mehran et al.¹³.

Em função dos *designs* dos stents comparados à fluoroscopia serem diferentes (marcas radiopacas de platina delimitam o tamanho do *Carbostent®*), não se pode fazer a análise angiográfica de forma cega.

Os dados foram digitados e analisados por meio do programa SPSS versão 10. As variáveis contínuas foram representadas pelas suas médias e desvios-padrão, e as variáveis categóricas, pelos percentuais das suas categorias.

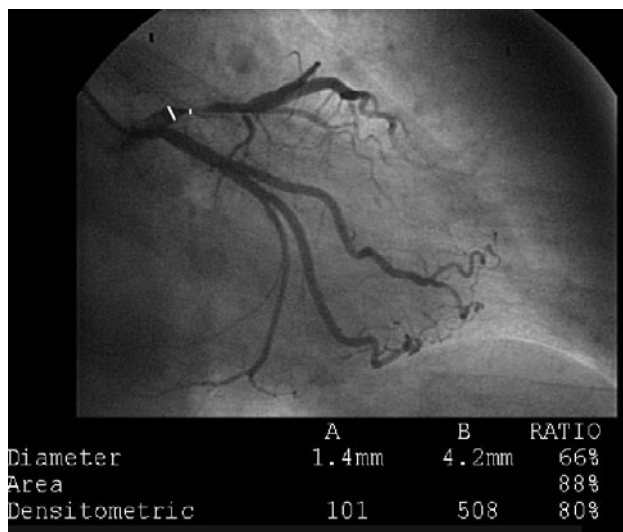
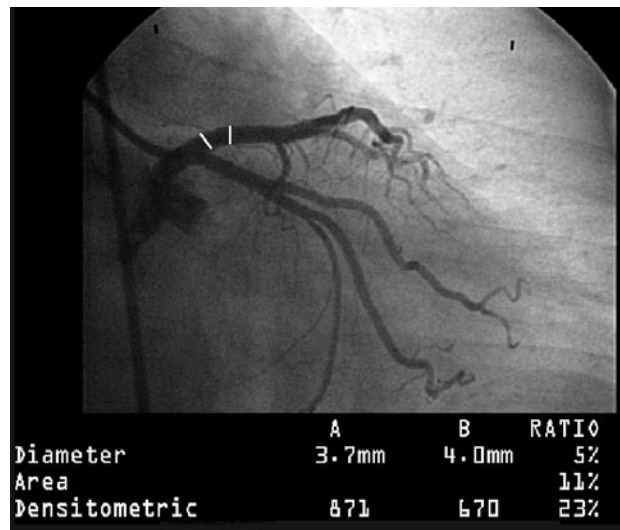
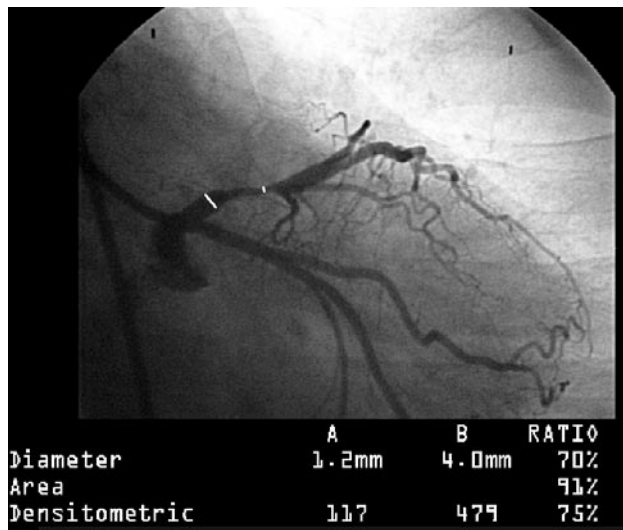


Figura 1
DA pré-stent, pós-stent e DA *follow-up*
Exemplo de angiografia quantitativa e controle angiográfico na pesquisa da reestenose
GI=ganho imediato: $DML_{pós} - DML_{pré}$
PT=perda tardia: $DML_{pós} - DML_{FU}$
GL=ganho líquido: $DML_{FU} - DML_{pré}$
DA=descendente anterior; DML=diâmetro luminal mínimo; FU=follow-up

Para avaliar as diferenças entre os grupos, foram utilizadas tabelas de contingência e gráficos apropriados (*Box-plots*, barras e freqüências acumuladas), associados aos testes estatísticos apropriados a cada caso: o teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas e ANOVA para as variáveis contínuas, considerando-se o nível de significância $\alpha = 0,05$ ($p < \alpha =$ significativo).

Resultados

De um total de 66 pacientes envolvidos neste estudo, não se observaram diferenças significativas em relação às principais características clínicas, exceto a presença de maior freqüência de diabéticos no Grupo 2 (Tabela 1).

As características técnicas e angiográficas dos procedimentos estão sumarizadas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Os dados obtidos pela angiografia coronariana quantitativa relacionados aos diâmetros de referência dos vasos tratados, aos diâmetros mínimos da luz, ao percentual de estenose da área da luz do vaso (nos diferentes momentos do procedimento) e à extensão da lesão-alvo encontram-se indicados na Tabela 4.

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias de diâmetro de referência (DR) nas diferentes fases do procedimento (DR pré e DR pós) e no *follow-up* (DR Fu) nos diferentes grupos.

A média percentual de estenose da área decresceu após a intervenção de $84,42\% \pm 12,14\%$ para $5,82\% \pm 10,26\%$ na análise global dos três grupos, enquanto que no G1, decresceu de $84,86\%$ para $7,65\%$; no G2, de $86,46\%$ para $4,65\%$ e, no G3, de $81,87\%$ para $4,74\%$, estatisticamente sem significância entre os três grupos.

Tabela 1
Características clínicas dos pacientes estudados

Perfil clínico (n=66)	Grupo 1 (n=25)	Grupo 2 (n=23)	Grupo 3 (n=18)	p
Média idade (anos) (desvio-padrão)	59,84 (8,79)	60,13 (9,56)	56,22 (9,32)	0,341
Sexo masc. (n)	21	21	15	0,692
%	84	91,30	83,33	
Diabetes mellitus	1	6	6	0,037
%	4	26,09	33,33	
HA	5	7	9	0,112
%	20	30,43	50	
Hipercolester.	13	17	7	0,071
%	52	73,91	38,89	
Tabagismo	9	9	9	0,794
%	36	39,13	50	
Eventos prévios				
IAM	5	2	3	0,615
%	20	9,52	16,67	
ATCP	4	1	0	0,114
%	16	4,35	0	
RM	3	1	2	0,615
%	12	14,35	11,11	
Ind. procedimento				
Angina estável	5	0	1	0,051
%	21,43	0	4,35	
Angina instável				
Classe Ib	1	2	1	
%	3,57	8,70	4,35	
Classe IIb	3	3	6	
%	14,29	13,04	34,78	
Classe IIIb	1	3	0	
%	3,57	13,04	0	
Classe IIc	8	6	6	
%	32,14	26,09	34,78	
Classe IIIc	1	0	0	
%	3,57	0	0	
Total AI	14	14	13	
%	57,14	60,87	73,91	
Infarto recente	5	9	4	
%	21,43	39,13	21,74	

Grupo 1= grupo *carbostent*;Grupo 2= grupo *hepacoat*;

Grupo 3= grupo-controle;

Média idade.=média das idades;

Sexo masc.=sexo masculino;

HA=hipertensão arterial;

Hipercolester.=hipercolesterolemia;

IAM=infarto do miocárdio prévio;

ATCP=angioplastia transluminal coronariana percutânea;

RM=revascularização miocárdica;

Ind. procedimento=indicação para o procedimento;

AI=angina instável

Tabela 2
Características técnicas dos procedimentos/grupos estudados

Características técnicas (n=74 procedimentos)	Grupo 1 (n=28)	Grupo 2 (n=23)	Grupo 3 (n=23)	p
Número de stents				
1	25	23	18	0,153
%	88	100	77,78	
2	3	0	4	
%	12	0	16,67	
3	0	0	1	
%	0	0	5,56	
Diâmetro dos stents				
0,015				
2,5mm	2	0	4	
%	7,14	0	17,39	
3,0mm	11	14	3	
%	39,29	60,87	13,04	
3,5mm	12	5	9	
%	42,86	21,74	39,13	
4,0mm	3	4	7	
%	10,71	17,39	30,43	
Compr. stents				
0,883				
≥20mm	23	19	20	
%	82,14	82,61	86,96	
<20mm	5	4	3	
%	17,86	17,39	13,04	
Técnica				
0,023				
Pré-dil. conv.	17	19	10	
%	60,71	82,61	43,48	
Stent direto	11	4	13	
%	39,29	17,39	56,52	
Total de stents	28	23	23	

Grupo 1= grupo *carbostent*;Grupo 2= grupo *hepacoat*;

Grupo 3= grupo-controle;

Compr. stents=comprimento dos stents;

Pré-dil. conv.= pré-dilatação convencional

Tabela 3
Características angiográficas dos procedimentos / grupos estudados

Dados angiográficos (n=74 proced.)	Grupo 1 (n=28)	Grupo 2 (n=23)	Grupo 3 (n=23)	p
Vaso-alvo				
Artérias				0,549
Desc. ant.	11	13	12	
%	39,29	56,52	52,17	
Coron. dir.	12	5	5	
%	42,86	21,74	21,74	
Cirucunflexa	5	2	4	
%	17,86	8,70	17,39	
Marg. esq.	0	1	1	
%	0	4,35	4,35	
Diagonal	0	2	1	
%	0	8,70	4,35	
Extensão da lesão				0,077
Uniarterial	14	14	11	
%	50	60,87	47,83	
Biarterial	14	6	7	
%	50	26,09	30,43	
Triarterial	0	3	5	
%	0	13,04	21,74	
Morfologia das lesões				0,568
B1	4	5	6	
%	14,29	21,74	26,09	
B2	24	18	17	
%	85,71	78,26	73,91	
Fluxo TIMI (Pré)				0,290
0/1	6	6	4	
%	21,43	26,09	17,39	
2	5	3	0	
%	17,86	13,04	0	
3	17	14	19	
%	60,71	60,87	82,61	
Fluxo TIMI (Pós)				1,000
3	28	23	23	
%	100	100	100	
Fr. ejeção (%)				0,199
55 – 45	19	11	14	
%	69,57	47,83	61,11	
44 – 35	9	10	5	
%	30,43	43,48	22,22	
< 35	0	2	4	
%	0	8,70	16,67	

Grupo 1= grupo carbostent;
Grupo 2= grupo *hepacoat*;
Grupo 3= grupo-controle;
proced.= procedimentos;
Desc. ant.= descendente anterior;
Coron. dir.= coronária direita;
Marg. esq.= marginal esquerda;
Fr. ejeção= fração de ejeção

No *follow-up*, a média do percentual de estenose da área no G1 encontrava-se em 36,10% (DP: 26,04%); no G2 de 45,66% (DP: 32,24%) e no G3 de 44,97% (DP: 29,77%).

Os ganhos imediatos médios (GI) após a intervenção percutânea ter sido completada e os ganhos líquidos médios (GL) no *follow-up* dos três grupos encontram-se discriminados na Tabela 5.

O seguimento clínico foi avaliado nos 66 pacientes e não foram observados eventos na fase hospitalar; também não ocorreram casos de trombose aguda ou subaguda.

Durante o *follow-up* médio de 11,33 meses, os eventos cardíacos maiores mostraram-se infreqüentes e semelhantes entre os grupos. Houve um óbito no Grupo 2 (*hepacoat*) e outro no Grupo 3 (controle), ambos os casos de causa cardíaca. De um total de 23 procedimentos do grupo-controle (G3), em 5 pacientes houve necessidade de reintervenção: 2 pacientes (8,7%) em decorrência de reestenose difusa proliferativa e, por apresentarem lesões obstrutivas em outros vasos coronarianos necessitaram de revascularização miocárdica cirúrgica; e 3 pacientes (13,04%) foram tratados por meio de nova intervenção coronariana percutânea (ICP). A incidência de reintervenção da lesão-alvo por ICP nos três grupos foi de 14,29%, 8,70%, 13,04%, respectivamente (p=0,286), apresentando, portanto, percentuais semelhantes. A incidência de reintervenção do vaso-alvo por ICP foi de 0%, 13,04%, 0%, respectivamente (p=0,031), que foi significativamente maior no G2 (Tabela 6).

Quanto à angiografia coronariana de controle, foram submetidos 24 (85,71%) procedimentos do grupo *carbostent*; 20 (86,95%) do grupo *hepacoat* e 21 (91,30%) casos do grupo-controle – R-stent (Tabela 7).

Detectou-se reestenose em 6 (25%) pacientes do Grupo 1, em 7 (35%) do Grupo 2 e em outros 7 (35%) do grupo-controle (p=0,705). A incidência da morfologia do tipo difusa intra-stent foi de 66,67% no grupo *carbostent*; e do tipo focal mais freqüente foi de 42,86% e 57,14% nos Grupos 2 e controle, respectivamente; foram observados de forma semelhante.

Para a amostra estudada, caracterizou-se que os stents coronarianos recobertos com *carbofilm* e heparina não reduziram a hiperplasia neo-intimal e, conseqüentemente, a reestenose binária também não foi influenciada, nem as variáveis clínicas (revascularização do vaso e da lesão-alvo) e angiográficas (perda tardia e diâmetro mínimo da luz).

Tabela 4
Resultados da angiografia coronariana quantitativa

Variáveis (IC = 95%)	Variação		Média	DP	n
	Min	Max			
Diâmetro de referência (mm)					
Pré-implante do stent	2,10	4,20	3,04	0,49	74
Pós-implante do stent	2,10	4,24	3,20	0,50	74
Follow-up angiográfico	2,10	3,80	2,99	0,41	65
Diâmetro mínimo de luz (mm)					
Pré-implante do stent	0,00	2,50	1,05	0,59	74
Pós-implante do stent	2,03	4,00	3,10	0,49	74
Follow-up angiográfico	0,00	3,60	2,13	0,85	65
Percentual de estenose da área (%)					
Pré-implante do stent	30%	100%	84,42%	12,14%	74
Pós-implante do stent	-28%	24%	5,82%	10,26%	74
Follow-up angiográfico	-13%	100%	41,91%	29,78%	65
Extensão (mm)					
	0	31,60	10,81	5,68	74

Min=valor mínimo; Max=valor máximo; DP=desvio-padrão; IC=intervalo de confiança

Tabela 5
Resultados angiográficos / Benefício global

Ganho	Variação		Média	DP	n
	Min	Max			
Imediato (mm)	0,97	3,50	2,05	0,94	74
Líquido (mm)	-1,20	2,71	1,12	0,94	65
Perda	Variação		Média	DP	n
	Min	Max			
Perda tardia da luz (mm)	- 0,27	3,36	0,9406	0,811	65
Índice de perda (%)	-13,30	100	30,43	26,94	65

Min=valor mínimo; Max=valor máximo; DP=desvio-padrão; n=número de procedimentos

Tabela 6
Resultados clínicos nos grupos estudados

Eventos	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
cardíacos	(n=28)	(n=23)	(n=23)	
maiores tardios				
(n=74)				
Óbito	0	1	1	0,535
%	0	4,35	4,35	
Inf. miocárdio (n)	0	1	1	0,535
%	0	4,35	4,35	
Rev. lesão-alvo				0,286
ICP (n)	4	2	3	
%	14,29	8,70	13,04	
Cirurgia (n)	0	0	2	
%	0	0	8,70	

Grupo 1= grupo carbostent;

Grupo 2= grupo hepacoat;

Grupo 3= grupo-controle;

Inf. miocárdio= infarto do miocárdio;

Rev. lesão-alvo= revascularização da lesão-alvo;

ICP= intervenção coronariana percutânea

Tabela 7
Resultados angiográficos tardios nos grupos estudados

Reestenose angiográfica	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
(n=65)	(n=24)	(n=20)	(n=21)	
Reestenose	6	7	7	0,705
%	25	35	35	
Tipo (n=20)				0,276
Focal	2	3	4	
%	33,33	42,86	57,14	
Difuso				
Intra-stent	4	2	2	
%	66,67	28,57	28,57	
Proliferativa	0	0	1	
%	0	0	14,29	
Oclusão	0	2	0	
%	0	28,57	0	

Grupo 1= grupo carbostent;

Grupo 2= grupo hepacoat;

Grupo 3= grupo-controle

Discussão

Entre as técnicas de intervenção coronariana percutânea (ICP), os stents inequivocamente demonstram um resultado superior imediato e tardio quando comparados às técnicas de angioplastia coronariana, pois provocam a sustentação da parede do vaso e, com isso, a manutenção da luz arterial coronariana¹⁴.

Os stents efetivamente previnem o remodelamento negativo do vaso¹⁵, ou seja, uma terapia capaz de prevenir o remodelamento vascular e a hiperplasia intimal determinará o fim da reestenose.

A reestenose intra-stent restringe os benefícios tardios das intervenções coronarianas percutâneas (ICP)¹⁶⁻¹⁸, especialmente por ser a maior causa das revascularizações repetidas no primeiro ano de evolução. A hiperplasia neo-intimal, mecanismo patogênico da reestenose intra-stent, origina-se de múltiplos fatores, dentre os quais as reações trombóticas e inflamatórias, resultantes do dano causado na parede vascular pela angioplastia^{19,20}. Inoue et al.²¹, comparando anos eletivos tratados com stent e com balão, associaram, de maneira significativa, a perda tardia da luz e a reestenose intra-stent aos fenômenos trombóticos e inflamatórios e que não ocorreram nas recidivas após uso do balão. Essas observações fortaleceram hipóteses prévias²², segundo as quais o trombo funcionaria como fonte praticamente inesgotável de fatores de crescimento, predispondo as recidivas.

Uma das linhas de pesquisa é o revestimento dos stents utilizando substâncias inorgânicas, como o *carbostent* e antitrombóticas, como o *hepaccoat*.

O *carbostent* é um *stent* de metal (aço inoxidável) recoberto de *carbofilm* que é puro carbono por apresentar uma completa qualificação das propriedades químicas e físicas²³. Esse material desempenha importante papel na inibição da agregação plaquetária e deposição na superfície, diminuindo a ativação de fatores do sangue. Com isso, previne a formação de coágulo e trombo, reduzindo a reação inflamatória local e promovendo melhor estruturação do crescimento da camada neo-intima no *device*, enquanto na superfície dos stents não-recobertos verifica-se trombose com consistente evidência de fibrose^{24,25}.

Entre os potenciais campos de aplicação da angiografia quantitativa, tem particular importância o caso dos stents intracoronarianos. Diversos trabalhos já demonstraram que o implante dessas próteses exige a busca dos mais amplos diâmetros arteriais e das menores lesões residuais possíveis. Tal esforço deve ser feito para que o diâmetro de ponto onde foi

implantado o stent seja, pelo menos, igual ao diâmetro de referência do vaso²⁶. O acúmulo de experiência levou à conclusão de que se há boa qualidade do posicionamento das hastes dos stents contra a parede do vaso e a lesão residual é menor que 10%, os resultados tardios são bastante favoráveis; tais fatos ressaltam a qualidade da angiografia digital *on line* como forma de orientação de intervenções percutâneas, e podem ter influenciado os resultados tardios; o sistema *off line* foi aplicado para reavaliar resultados durante o implante do stent, para a comparação com os resultados angiográficos subseqüentes e para outras investigações e pesquisas.

É fato que esse método não revela detalhes da parede arterial ou da posição das hastes dos stents, em comparação ao ultra-som intravascular, mas, por outro lado, ele permite a precisa quantificação parcial e final do diâmetro mínimo da luz de modo rápido e preciso, com alta reprodutibilidade inter e intra-observador.

A literatura registra um dos exemplos mais claros da contribuição que a angiografia quantitativa traz para os pacientes submetidos ao implante de stents intracoronarianos, o estudo *Benestent II*. Nesse trabalho, 827 pacientes foram incluídos, sendo 414 tratados com o implante de endopróteses e 413 com angioplastia por cateter-balão. O método comprovou que o diâmetro mínimo da luz era maior no local submetido ao implante do stent (1,89 versus 1,66 p=0,0002). Esse achado correspondia a menores taxas de reestenose nos pacientes que receberam os stents, 16% versus 31% p=0,0008. Assim, esse trabalho demonstrou, de forma inequívoca, a contribuição da angiografia quantitativa para o implante dos stents²⁷.

A angiografia quantitativa, portanto, impõe-se como um instrumento muito importante no diagnóstico e pesquisa da reestenose. Além de quantificar com exatidão o percentual de redução do calibre, ela permite quantificar a perda tardia de forma objetiva. Alguns autores postulam que esse índice refletiria de modo mais fiel os fenômenos que levam à recorrência da lesão no local tratado²⁸.

Recentemente, Monnick et al.²¹ ratificaram a superior bio e hemocompatibilidade do stent revestido com carbeto de silício recoberto com heparina e convencionais, utilizando um modelo experimental de circuito fechado que mimetizava a circulação sanguínea, constituído por silicone e acionado por uma bomba tipo rolete. Por meio de imunofluorescência, mensuraram-se, em cada tipo de prótese, as ligações dos antígenos dos receptores da glicoproteína IIIa (de adesão plaquetária) e CD 11b (de adesão dos leucócitos). Ambas as mensurações demonstraram reduções

significativas dos dois antígenos nos stents revestidos pelo carbeto de silício, quando comparados aos demais, confirmando o potencial antitrombótico e antiinflamatório dessa substância.

Na presente investigação, os resultados das principais variáveis clínicas e angiográficas não demonstraram vantagens significantes dos stents revestidos em relação aos convencionais. Ao contrário do esperado, nos grupos em que se praticou implante de stents recobertos, verifica-se comportamento do aspecto angiográfico semelhante em relação à evolução tardia, especificamente, pelo fato de a reestenose ter se manifestado similarmente nos três grupos (25%, 35%, 35%, respectivamente $p=0,705$), como consequência do dano vascular causado pela endoprótese.

Constituíram limitações: 1) O bom desempenho clínico e angiográfico foi, em parte, semelhante nos três grupos de stents; embora tenha havido uma baixa prevalência de pacientes diabéticos (4%) no grupo do *carbostent* e um tempo médio de seguimento maior (14 meses) nesse grupo, não houve diferença na análise da sobrevivência; 2) Além do aspecto revestimento, também pode ser especulada a particularidade da espessura das hastes, inferior no *Carbostent*® (0,075mm), o que poderia ter influenciado os resultados. Essa hipótese é defendida no estudo ISAR-STERO-2, que claramente demonstrou a espessura da haste desempenhando um papel significativo na ocorrência da reestenose, quando comparado a outros stents com idêntico padrão²⁹, não reproduzidos nesta investigação; 3) Ainda que uma investigação comparativa entre angiografia quantitativa e ultra-som seja desejável, pode-se afirmar, frente aos resultados do presente estudo, que há fundamentos que justificam o emprego da angiografia coronariana quantitativa para guiar a liberação ótima dos stents, garantindo eficiência e segurança.

Apesar da posição atingida pelos stents farmacológicos, durante esta pesquisa, os stents não-farmacológicos do grupo dos coated stents (stents revestidos) como o *titanium and nitride oxide-coated stents* (stent de titânio revestido de óxido nítrico), diverso dos clássicos *bare-stents* e dos stents farmacológicos, têm apresentado bons resultados³⁰⁻³².

Devido o tamanho da população estudada, alguma diferença pode não ter sido demonstrada em função do número de pacientes estudados, o que seria uma limitação do estudo, já que há estudo demonstrando melhor desempenho dos stents recobertos de heparina sobre os stents não revestidos³³.

Em conclusão, nos grupos de pacientes tratados com stents revestidos por *carbostent* ou *hepacoat* não foi

observada redução na incidência de reestenose em comparação com o grupo-controle – stent convencional, a partir das mensurações da angiografia coronariana quantitativa. Entretanto, quanto à incidência de eventos cardíacos adversos maiores, os resultados foram similares entre os grupos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, et al. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:467-74.
2. Farb A, Sangiogi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99:44-52.
3. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:616-23.
4. Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, et al. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol*. 1990;65:28-34.
5. Costa MA, Sabaté M, Kay IP, et al. Three-dimensional intravascular ultrasonic volumetric quantification of stent recoil and neointimal formation of two new generation tubular stents. *Am J Cardiol*. 2000;85:135-39.
6. Lafont A, Faxon D. Why do animal models of post-angioplasty restenosis sometimes poorly predict the outcome of clinical trials? *Cardiovasc Res*. 1998;39:50-59.
7. Emanuelsson H, Beatt KJ, Bagger JP, et al. Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty. Reduction of clinical events but not angiographic restenosis. European Angiopeptin Study Group. *Circulation*. 1995;91:1689-696.
8. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91:1676-688.
9. Nicosia A, Russo RJ, Yock PG, et al. IVUS findings in angiographically optimized stents in native vessels and vein grafts: Lessons from the AVID study (Angiography versus intravascular ultrasound direct stent placement). [Abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:280A.
10. Stone GW, St Goar FG, Hodgson JM, et al. Analysis of the relation between stent implantation pressure and expansion optimal stent implantation (OSTI) Investigators. *Am J Cardiol*. 1999;83:1397-400.
11. Abbo KM, Dooris M, Glasier S, et al. Features and outcome of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1995;75:778-82.

12. Marzilli M, Gliozheni E, Marraccini P, et al. Primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction: clinical correlates of the "no-reflow" phenomenon. *Int J Cardiol.* 1998;65(suppl 1):S23-S28.
13. Aora RR, Konrad K, Badhwar K, et al. Restenosis after transluminal coronary angioplasty: a risk factor analysis. *Catheter Cardiovasc Diagn.* 1990;19(1):17-22.
14. Dotter CT. Trasluminally-placed coilspring endarterial tube grafts long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol.* 1969;4:329-32.
15. Costa MA, Sabaté M, Kay IP, et al. Three-dimensional intravascular ultrasonic volumetric quantification of stent recoil and neointimal formation of two new generation tubular stents. *Am J Cardiol.* 2000;85:135-39.
16. Till FV, Allabadi D, Kinn JW, et al. Real life stenting: a comparison of target vessel revascularization in Benestent. Stress lesions to non Benestent-Stress lesions. [Abstract]. *Circulation.* 1996;94(suppl-1):I-332.
17. Lowe HC, Oesterie SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:183-93.
18. Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:555-62.
19. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:1284-293.
20. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis-predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J.* 2000;21:1739-749.
21. Monnink SHJ, Van Boven AJ, Peels HJ, et al. Silicon-carbide coated coronary stents have low leukocyte adhesion during platelet activation. *J Investig Med.* 1999;47:304-10.
22. Badapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis part II. *Circulation.* 2002;106:2859-866.
23. Arru P, De Martino C, Demicheles F, et al. Biocompatible carbon coatings: evaluation of physical properties. *Advanced in new diamond and technology.* Tokyo: MY; 1995.
24. Vallana F, Pasquino E, Rinaldi S, et al. Carbofim: present and future applications in biomedical devices. *Ceramics Int.* 1993;19:169-79.
25. Gatti MA, Monari E, Dondi M, et al. Thromboresistance of trial4V, coated with a thin film of turbostratic carbon for cardiovascular application. *Ceramics Int.* 1993;19:308-16.
26. Serruys PW, Reiber JHC, Wijns G. Assessment of percutaneous treatment coronary artery by quantitative coronary angiography: diameter versus densitometric area measurements. *Am J Cardiol.* 1984;54:482-88.
27. Serruys PW, Van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet.* 1998;352:673-81.
28. van Langenhove G, Vermeersch P, Serrano P, et al. Saphenous vein graft disease treated with the Wiktor Hepamed stent: procedural outcome, in-hospital complications and six-month angiographic follow-up. *Can J Cardiol.* 2000;16:473-80.
29. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1283-288.
30. Mossari M, Tamari I, Plich M, et al. Short and long-term outcomes of the titanium-NO stent registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2005;6:2-6.
31. Windecker S, Simon R, Lins M, et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation.* 2005;111:2617-622.
32. Karjalainen PP, Ylitalo A, Airaksinen JK. Titanium and nitride oxide-coated stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in an unselected population. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:462-68.
33. Gupta V, Aravamuthan BR, Baskerville S, et al. Reduction of subacute thrombosis (SAT) using heparin-coated stents in a large-scale, real world registry. *J Invasive Cardiol.* 2004;16:304-10.